

Wytyczne ESC 2022 dotyczące kardiologii

Opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Hematologicznym (EHA, *European Hematology Association*), Europejskim Towarzystwem Radiologii Terapeutycznej i Onkologii (ESTRO, *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) oraz Międzynarodowym Towarzystwem Kardiologii (IC-OS, *International Cardio-Oncology Society*)

Opracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) ds. kardiologii

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Alexander R. Lyon*[†] (Przewodniczący; Wielka Brytania), Teresa López-Fernández*[†] (Przewodnicząca; Hiszpania), Liam S. Couch (Koordynator Grupy Roboczej; Wielka Brytania), Riccardo Asteggiano (Włochy), Marianne C. Aznar¹ (Wielka Brytania), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Włochy), Daniela Cardinale (Włochy), Raul Cordoba² (Hiszpania), Bernard Cosyns (Belgia), David J. Cutter (Wielka Brytania), Evandro de Azambuja (Belgia), Rudolf A. de Boer (Holandia), Susan F. Dent³ (Stany Zjednoczone), Dimitrios Farmakis (Cypr), Sofie A. Gevaert (Belgia), Diana A. Gorog (Wielka Brytania), Joerg Herrmann³ (Stany Zjednoczone), Daniel Lenihan³ (Stany Zjednoczone), Javid Moslehi (Stany Zjednoczone), Brenda Moura (Portugalia), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (Wielka Brytania), Thomas M. Suter (Szwajcaria), Sebastian Szmit (Polska), Juan Tamargo (Hiszpania), Paaladinesh Thavendiranathan (Kanada), Carlo G. Tocchetti (Włochy), Peter van der Meer (Holandia), Helena J.H. van der Pal (Holandia) oraz Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*)

Recenzenci dokumentu: Patrizio Lancellotti (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Belgia), Franck Thuny (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Francja), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Berthe Aleman¹ (Holandia), Joachim Alexandre (Francja), Ana Barac³ (Stany Zjednoczone), Michael A. Borger (Niemcy), Ruben Casado-Arroyo (Belgia), Jennifer Cautela (Francja), Jolanta Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Alain Cohen-Solal (Francja), Kreena Dhiman (Wielka Brytania), Stéphane Ederhy (Francja), Thor Edvardsen (Norwegia), Laurent Fauchier (Francja), Michael Fradley³ (Stany Zjednoczone), Julia Grapsa (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Michael Heuser² (Niemcy), Marc Humbert (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Thomas Kahan (Szwecja), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Bonnie Ky³ (Stany Zjednoczone), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Wielka Brytania), Marco Metra (Włochy), Richard Mindham (Wielka Brytania), Marie Moonen (Belgia), Tomas G. Neilan (Stany Zjednoczone), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Anna-Sonia Petronio (Włochy), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Joe-Elie Salem (Francja), Gianluigi Savarese (Szwecja), Marta Sitges (Hiszpania), Jurrien ten Berg (Holandia), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Agnieszka Tycińska (Polska), Matthias Wilhelm (Szwajcaria) i Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Wszyscy eksperci uczestniczący w opracowaniu niniejszych wytycznych złożyli deklaracje dotyczące konfliktów interesów. Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi. Raport ten jest również dostępny na stronie internetowej ESC pod adresem www.escardio.org/Guidelines.

Na stronie internetowej czasopisma „European Heart Journal” dostępny jest Suplement (*Supplementary data*) zawierający wprowadzające informacje oraz szczegółowe omówienie danych, które są podstawą niniejszych wytycznych.

*Autorzy, do których należy kierować korespondencję: Alexander R. Lyon, National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom, tel.: +44 207 352 8121, e-mail: a.lyon@imperial.ac.uk

Teresa López-Fernández, Cardiology Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ Research Institute, Madrid, Spain, tel.: +34 619 227 076, e-mail: tfernandez8@gmail.com

†Oboje przewodniczący przyczynili się w równym stopniu do powstania tego dokumentu i są wspólnie autorami korespondencyjnymi.

Afiliacje autorów/członków Grupy Roboczej wymieniono w Informacji o Autorach.

¹Przedstawiciel Europejskiego Towarzystwa Radiologii Terapeutycznej i Onkologii (ESTRO, *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*)

²Przedstawiciel Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*)

³Przedstawiciel Międzynarodowego Towarzystwa Kardiologii (IC-OS, *International Cardio-Oncology Society*)

Członków Komisji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, *ESC Clinical Practice Guidelines Committee*) wymieniono w Dodatku.

W opracowaniu tego dokumentu uczestniczyły również inne subspecialistyczne agendy ESC:

Stowarzyszenia ESC: *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)*.

Rady (Councils) ESC: ds. kardiologii (*Council of Cardio-Oncology*), ds. nadciśnienia tętniczego (*Council on Hypertension*), ds. wad zastawkowych serca (*Council on Valvular Heart Disease*).

Grupy robocze (Working Groups) ESC: ds. chorób aorty i tętnic obwodowych (*Aorta and Peripheral Vascular Diseases*), ds. farmakoterapii kardiologicznej (*Cardiovascular Pharmacotherapy*), ds. e-kardiologii (*e-Cardiology*) ds. czynności mięśnia sercowego (*Myocardial Function*), ds. krążenia płucnego i czynności prawej komory (*Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*), ds. zakrzepicy (*Thrombosis*).

Forum Pacjentów (Patient Forum)

Treść tych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) została opublikowana tylko do użytku osobistego i edukacyjnego. Nie zezwala się na wykorzystywanie w celach komercyjnych. Żadna część wytycznych ESC nie może być tłumaczona ani reprodukowana w dowolnej postaci bez wcześniejszej pisemnej zgody ESC. Zgodę można uzyskać, zwracając się z pisemną prośbą do wydawnictwa Oxford University Press, wydawcy czasopisma „European Heart Journal” i strony upoważnionej do wydawania takich zezwoleń w imieniu ESC (journal.permissions@oup.com).

Zastrzeżenie: Wytyczne ESC wyrażają stanowisko tego towarzystwa i opracowano je po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie publikacji tego dokumentu. ESC nie ponosi odpowiedzialności w przypadku jakichkolwiek sprzeczności, rozbieżności i/lub niejednoznaczności między wytycznymi ESC a jakimikolwiek innymi oficjalnymi zaleceniami lub wytycznymi wydanymi przez odpowiednie instytucje zdrowia publicznego, zwłaszcza w odniesieniu do właściwego wykorzystywania strategii opieki zdrowotnej lub leczenia. Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne, z opiekunem pacjenta. Wytyczne ESC nie zwalniają też pracowników opieki zdrowotnej z konieczności pełnego i dokładnego rozważenia odpowiednich oficjalnych uaktualnionych zaleceń lub wytycznych wydanych przez kompetentne instytucje zdrowia publicznego w celu odpowiedniego postępowania z każdym pacjentem w świetle naukowo akceptowanych danych odnoszących się do ich zobowiązań etycznych i zawodowych. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

Niniejszy artykuł został jednocześnie opublikowany w czasopismach „European Heart Journal” oraz „European Heart Journal — Cardiovascular Imaging”. © The European Society of Cardiology 2022. Wszystkie prawa zastrzeżone. Artykuły są identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic stylistycznych i różnic pisowni zgodnie ze stylami każdego z czasopism. Cytując niniejszy artykuł, można posłużyć się dowolną z tych publikacji. Prośby o zezwolenia proszę kierować na adres e-mail: journals.permissions@oup.com.

Przetłumaczono z artykułu: *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)* (*European Heart Journal*; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac244).

Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC nie ponosi odpowiedzialności za treść przetłumaczonego dokumentu.

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

Konsultacja merytoryczna wersji polskiej: dr hab. n. med. Michał Farkowski, prof. dr hab. n. med. Przemysław Leszek, prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, dr hab. n. med. Katarzyna Styczkiewicz, prof. UR, dr hab. n. med. Sebastian Szmit, prof. CMKP, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Tycińska, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

SPIS TREŚCI

1. Preambuła	11	5.5.11. Leczenie hormonalne w raku piersi	52
2. Wprowadzenie	13	5.5.12. Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin	54
2.1. Nowotwory a problemy sercowo-naczyniowe pacjentów z chorobą nowotworową	13	5.5.13. Inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego	54
2.2. Rola opieki z zakresu kardiologii	13	5.5.14. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu	55
2.3. Ogólne zasady kardiologii	14	5.5.15. Terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz	55
3. Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	17	5.5.16. Radioterapia	57
4. Stratyfikacja ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed leczeniem onkologicznym	20	5.5.17. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	59
4.1. Ogólna ocena ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową	20	5.5.18. Inne metody leczenia onkologicznego	59
4.2. Wywiad i badanie przedmiotowe	20	6. Rozpoznawanie i leczenie ostrej i podostrej toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	61
4.3. Elektrokardiogram	24	6.1. Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym	61
4.4. Biomarkery sercowe w surowicy	25	6.1.1. Dysfunkcja serca związana z chemioterapią antracyklinami	61
4.5. Obrazowanie układu krążenia	27	6.1.2. Dysfunkcja serca związana z leczeniem celowanym na receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu	63
4.6. Ocena wydolności krążeniowo-oddechowej	30	6.1.3. Zapalenie mięśnia sercowego i niezapalna niewydolność serca związane ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych	63
4.7. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przed operacją z powodu nowotworu	30	6.1.4. Terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz a dysfunkcja serca	69
4.8. Badania genetyczne	31	6.1.5. Niewydolność serca podczas przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych	70
5. Prewencja i monitorowanie powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia onkologicznego	31	6.1.6. Zespół takotsubo a nowotwory	70
5.1. Zasady ogólne	31	6.2. Choroba wieńcowa	70
5.2. Strategie prewencji pierwotnej	31	6.2.1. Ostre zespoły wieńcowe	70
5.2.1. Pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej podczas chemioterapii antracyklinami	31	6.2.2. Przewlekłe zespoły wieńcowe	73
5.2.2. Pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez radioterapię	33	6.3. Wady zastawkowe serca	74
5.3. Strategie prewencji wtórnej	34	6.4. Zaburzenia rytmu serca	74
5.4. Nadzór kardiologiczny podczas leczenia onkologicznego	34	6.4.1. Migotanie przedsionków	74
5.4.1. Oznaczanie biomarkerów sercowych w surowicy	34	6.4.2. Wydłużenie skorygowanego odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu	78
5.4.2. Obrazowanie serca	34	6.4.3. Bradyarytmie	81
5.5. Protokoły monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	35	6.5. Nadciśnienie tętnicze	82
5.5.1. Chemioterapia antracyklinami	35	6.6. Zakrzepica i incydenty zakrzepowo-zatorowe	82
5.5.2. Leki celowane na receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu	36	6.6.1. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	82
5.5.3. Fluoropirymidyny	37	6.6.2. Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe	83
5.5.4. Inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego	39	6.6.3. Skrzepliny wewnętrzsercowe	83
5.5.5. Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL	40	6.6.4. Leczenie przeciwkrzepliwe	84
5.5.6. Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona	40	6.7. Powikłania krwotoczne	87
5.5.7. Leki stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego	42	6.7.1. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka	87
5.5.8. Leczenie inhibitorami kinaz RAF i MEK	44	6.7.2. Leczenie przeciwplatekcyjne	88
5.5.9. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych	47	6.7.3. Postępowanie w krwawieniach	89
5.5.10. Terapia deprivacji androgenów w raku gruczołu krokowego	49	6.8. Choroba tętnic obwodowych	90

6.9. Nadciśnienie płucne	90	11. Rola towarzystw naukowych w promocji i rozwoju kardiologii we współczesnej medycynie	115
6.10. Choroby osierdzia	91	12. Główne przesłania	116
6.10.1. Zapalenie osierdzia	91	13. Przyszłe potrzeby	120
6.10.2. Płyn w worku osierdziowym	92	14. Luki w dowodach	120
7. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego	93	15. Podsumowanie najważniejszych zaleceń	122
7.1. Ocena kardiologiczna w ciągu pierwszego roku po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym	93	16. Wskaźniki jakości w kardiologii	130
7.2. Którzy pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej wymagają nadzoru kardiologicznego w ciągu pierwszego roku po leczeniu onkologicznym?	93	17. Suplement	130
7.3. Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym — postępowanie po zakończeniu leczenia onkologicznego	94	18. Oświadczenie dotyczące dostępności danych	130
7.4. Spiroergometryczna próba wysiłkowa i wydolność fizyczna — ocena po zakończeniu leczenia onkologicznego	96	19. Informacja o Autorach	130
7.5. Rola rehabilitacji kardiologicznej	96	20. Dodatek	131
8. Długoterminowa obserwacja i przewlekłe powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej	96	21. Piśmiennictwo	132
8.1. Pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej	96		
8.1.1. Dorośli pacjenci po chorobie nowotworowej przebytej w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym	96		
8.1.2. Pacjenci po chorobie nowotworowej przebytej w wieku dorosłym	97		
8.2. Dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca	100		
8.3. Choroba wieńcowa	100		
8.4. Wady zastawkowe serca	102		
8.5. Choroba tętnic obwodowych i udar mózgu	103		
8.6. Powikłania osierdziowe	103		
8.7. Zaburzenia rytmu serca i dysfunkcja autonomiczna	104		
8.8. Zespół metaboliczny, zaburzenia lipidowe, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze	104		
8.9. Cięża po przebytej chorobie nowotworowej	105		
8.10. Nadciśnienie płucne	106		
9. Szczególne populacje	106		
9.1. Guzy serca	106		
9.2. Ciężarne pacjentki z chorobą nowotworową	107		
9.2.1. Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca	107		
9.2.2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i zatorowość płucna	107		
9.3. Wady zastawkowe serca w przebiegu rakowiaka	108		
9.4. Zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich	109		
9.5. Wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca	113		
10. Informowanie pacjentów, komunikacja i udział pacjentów w leczeniu	114		

TABELA Z ZALECENIAMI

Tabela zaleceń 1. Zalecenia dotyczące ogólnego podejścia do kategoryzacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej	25
Tabela zaleceń 2. Zalecenia dotyczące oceny elektrokardiograficznej przed leczeniem onkologicznym	27
Tabela zaleceń 3. Zalecenia dotyczące oceny biomarkerów sercowych przed potencjalnie kardiotoxycznym leczeniem	27
Tabela zaleceń 4. Zalecenia dotyczące metod obrazowania serca u pacjentów z chorobą nowotworową	29
Tabela zaleceń 5. Zalecenia dotyczące pierwotnej prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	33
Tabela zaleceń 6. Zalecenie dotyczące wtórnej prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego	34
Tabela zaleceń 7. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy po leczeniu	36
Tabela zaleceń 8. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia celowanego na receptor HER2 oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy po leczeniu	38
Tabela zaleceń 9. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka i monitorowania podczas leczenia fluoropirymidynami	38
Tabela zaleceń 10. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka i monitorowania podczas leczenia inhibitorami VEGF	42
Tabela zaleceń 11. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji	45
Tabela zaleceń 12. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami BTK	45
Tabela zaleceń 13. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia szpiczaka plazmocytozowego	49

Tabela zaleceń 14. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas skojarzonego leczenia inhibitorami RAF i inhibitorami MEK	50	Tabela zaleceń 31. Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	79
Tabela zaleceń 15. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas immunoterapii	52	Tabela zaleceń 32. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wydłużenia skorygowanego odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	83
Tabela zaleceń 16. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas terapii deprywacji androgenów w leczeniu raka prostaty	54	Tabela zaleceń 33. Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	86
Tabela zaleceń 17. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia hormonalnego z powodu raka piersi	54	Tabela zaleceń 34. Zalecenia dotyczące leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	89
Tabela zaleceń 18. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinaz 4/6 zależnych od cyklin	55	Tabela zaleceń 35. Zalecenia dotyczące profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia onkologicznego	89
Tabela zaleceń 19. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinazy chłoniaka anaplastycznego i inhibitorami receptora naskórkowego czynnika wzrostu	55	Tabela zaleceń 36. Zalecenie dotyczące postępowania w chorobie tętnic obwodowych podczas leczenia onkologicznego	91
Tabela zaleceń 20. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania u pacjentów, u których stosuje się terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz	57	Tabela zaleceń 37. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu płucnym w trakcie leczenia onkologicznego	91
Tabela zaleceń 21. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka u pacjentów przed radioterapią na pole obejmujące serce	58	Tabela zaleceń 38. Zalecenia dotyczące postępowania w chorobach osierdzia u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	92
Tabela zaleceń 22. Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych	60	Tabela zaleceń 39. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego	97
Tabela zaleceń 23. Zalecenie dotyczące leczenia chorób układu krążenia i toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	61	Tabela zaleceń 40. Zalecenia dotyczące nadzoru kardiologicznego u bezobjawowych osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym	98
Tabela zaleceń 24. Zalecenia dotyczące postępowania w dysfunkcji serca podczas chemioterapii antracyklinami	64	Tabela zaleceń 41. Zalecenia dotyczące nadzoru kardiologicznego u bezobjawowych osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym	100
Tabela zaleceń 25. Zalecenia dotyczące postępowania w dysfunkcji serca podczas leczenia celowanego na receptor HER2	66	Tabela zaleceń 42. Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej, u których późno po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym wystąpiła dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym	101
Tabela zaleceń 26. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych	69	Tabela zaleceń 43. Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z chorobą wieńcową	102
Tabela zaleceń 27. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu takotsubo u pacjentów z chorobą nowotworową	72	Tabela zaleceń 44. Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z wadami zastawkowymi serca	103
Tabela zaleceń 28. Zalecenia dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	73	Tabela zaleceń 45. Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z powikłaniami osierdziejowymi	104
Tabela zaleceń 29. Zalecenie dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	74	Tabela zaleceń 46. Zalecenia dotyczące monitorowania kardiologicznego podczas ciąży u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej	105
Tabela zaleceń 30. Zalecenia dotyczące leczenia wad zastawkowych serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne	74	Tabela zaleceń 47. Zalecenia dotyczące oceny układu krążenia i monitorowania kardiologicznego u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową	110
		Tabela zaleceń 48. Zalecenia dotyczące zajęcia serca w przebiegu rakowiaka	111

Tabela zaleceń 49. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i monitorowania zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich 114

Tabela zaleceń 50. Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka i monitorowania u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca poddawanych radioterapii 118

SPIS TABEL

Tabela 1. Klasy zaleceń 11

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych 11

Tabela 3. Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego 18

Tabela 4. Stratyfikacja wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej według HFA-ICOS 22

Tabela 5. Równoważne dawki antracyklin 23

Tabela 6. Czynniki, które mogą wpływać na ryzyko w okresie okołoperacyjnym u pacjentów operowanych z powodu nowotworu, oraz strategię prewencji 30

Tabela 7. Leczenie onkologiczne sprzyjające występowaniu ostrych zespołów wieńcowych 72

Tabela 8. Czynniki ryzyka polekowego wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes* 80

Tabela 9. Klasyfikacja wydłużenia skorygowanego odstępu QT wywołanego przez leki onkologiczne 80

Tabela 10. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia w przyszłości, wymagające uwzględnienia podczas oceny ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego 94

Tabela 11. Kategorie ryzyka u bezobjawowych osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym 98

Tabela 12. Kategorie ryzyka u bezobjawowych osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym 98

Tabela 13. Strategie postępowania i wskazania do operacji u objawowych i bezobjawowych pacjentów z łagodnymi i złośliwymi guzami serca 109

SPIS RYCIN

Rycina 1. Wideo 1. Centralna ilustracja. Dynamika ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową uwzględniająca ciągłość prowadzonego leczenia onkologicznego 14

Rycina 2. Szlaki opieki kardioonkologicznej 15

Rycina 3. Lista kontrolna oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed leczeniem onkologicznym 16

Rycina 4. Różne wymiary ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej oraz ciężkości choroby 17

Rycina 5. Wyjściowa ocena ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego 21

Rycina 6. Ogólny schemat postępowania kardioonkologicznego po ocenie ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej według HFA-ICOS 24

Rycina 7. Zalecenia dotyczące wyjściowej przesiewowej oceny u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych potencjalnie kardi toksycznymi lekami 26

Rycina 8. Zalecane parametry w echokardiografii przezklatkowej i rezonansie magnetycznym serca w ocenie pacjentów z chorobą nowotworową 28

Rycina 9. Pierwotna i wtórna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej 32

Rycina 10. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących chemioterapię antracyklinami 35

Rycina 11. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u osób otrzymujących leczenie celowane na receptor HER2 37

Rycina 12. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów VEGF 39

Rycina 13. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących inhibitory VEGF 41

Rycina 14. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL 43

Rycina 15. Protokół nadzoru podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji 44

Rycina 16. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana z lekami stosowanymi w leczeniu szpiczaka plazmocytozy 46

Rycina 17. Monitorowanie kardiologiczne u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy otrzymujących inhibitory proteasomu 47

Rycina 18. Czynniki ryzyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy 48

Rycina 19. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów RAF i inhibitorów MEK 50

Rycina 20. Nadzór kardiologiczny u pacjentów leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych 51

Rycina 21. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem terapii deprivacji androgenów 53

Rycina 22. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego i inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu 56

Rycina 23. Średnia dawka pochłonięta przez serce podczas radioterapii i związane z tym ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej 58

Rycina 24. Czynniki ryzyka i nadzór kardiologiczny u pacjentów kierowanych na przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych 60

Rycina 25. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z chemioterapią antracyklinami 62

Rycina 26. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z leczeniem celowanym na receptor HER2 65

Rycina 27. Bezpośrednia i pośrednia toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych	67	2D	(echokardiografia) dwuwymiarowa
Rycina 28. Rozpoznanie i leczenie zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych	68	3D	(echokardiografia) trójwymiarowa
Rycina 29. Diagnostyka i postępowanie w zespole takotsubo związanym z chorobą nowotworową	71	5-FU	5-fluorouracyl
Rycina 30. Patofizjologia migotania przedsionków związanego z chorobą nowotworową	76	5-HIAA	(5-hydroxyindoleacetic acid), kwas 5-hydroksyindolooctowy
Rycina 31. Usystematyzowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu migotania przedsionków u pacjentów z chorobą nowotworową	77	ABC	<i>Atrial fibrillation Better Care</i>
Rycina 32. Monitorowanie skorygowanego odstępu QT przed leczeniem i w trakcie stosowania leków onkologicznych wydłużających odstępn QT	81	ABI	(ankle-brachial index), wskaźnik kostkowo-ramienny
Rycina 33. Zalecane wartości progowe dla leczenia bezobjawowego nadciśnienia tętniczego w różnych sytuacjach klinicznych	84	AC	(anthracycline chemotherapy), chemioterapia antracyklinami
Rycina 34. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową	85	ACEI	(angiotensin-converting enzyme inhibitor), inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
Rycina 35. Czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową	87	ACS	(acute coronary syndrome), ostry zespół wieńcowy
Rycina 36. Usystematyzowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową	88	ADT	(androgen deprivation therapy), terapia deprywacji androgenów
Rycina 37. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z leczeniem onkologicznym po zakończeniu tego leczenia	95	ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation</i>
Rycina 38. Długoterminowa obserwacja osób po przebytej chorobie nowotworowej	101	AF	(atrial fibrillation), migotanie przedsionków
Rycina 39. Umieszczenie pierwotnych i wtórnych guzów serca	106	AI	(aromatase inhibitor), inhibitor aromatazy
Rycina 40. Algorytm diagnostyki guzów serca	108	AL-CA	(amyloid light-chain cardiac amyloidosis), zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich
Rycina 41. Protokół monitorowania kardiologicznego u ciężarnych kobiet otrzymujących chemioterapię opartą na antracyklinach	110	ALK	(anaplastic lymphoma kinase), kinaza chłoniaka anaplastycznego
Rycina 42. Zajęcie serca w przebiegu rakowiaka: cechy kliniczne i testy diagnostyczne	111	ANS	(autonomic nervous system), autonomiczny układ nerwowy
Rycina 43. Nieinwazyjne rozpoznanie zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich	112	ARB	(angiotensin receptor blocker), antagonist receptoru angiotensynowego
Rycina 44. Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca poddawanych radioterapii	115	ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>
Rycina 45. Postępowanie u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca znajdującym się w obrębie wiązki radioterapii	116	ASCVD	<i>AtheroSclerotic Cardiovascular Disease</i>
Rycina 46. Postępowanie u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca znajdującym się poza polem radioterapii	117	ASPIRE	<i>Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma</i>
Rycina 47. Informowanie pacjentów, komunikacja i udział pacjentów w leczeniu	118	ASTCT	(American Society for Transplantation and Cellular Therapy), Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej
Rycina 48. Rola towarzystw naukowych w promocji i rozwoju kardiologii	119	ATAC	'Arimidex' and Tamoxifen Alone or in Combination
		ATE	(arterial thromboembolism), tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy
		AV	(atrioventricular), przedsionkowo-komorowy
		BB	(beta-blocker), beta-adrenolityk
		BCR-ABL	breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus
		BIG	<i>Breast International Group</i>
		BMI	(body mass index), wskaźnik masy ciała
		BNP	(B-type natriuretic peptide), peptyd natriuretyczny typu B
		BP	(blood pressure), ciśnienie tętnicze
		BRAF	B-type rapidly accelerated fibrosarcoma

BTK	(<i>Bruton tyrosine kinase</i>), kinaza tyrozynowa Brutona	CTR-CVT	(<i>cancer therapy-related cardiovascular toxicity</i>), toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego
C	(<i>chemotherapy cycle</i>), cykl chemioterapii	CVD	(<i>cardiovascular disease</i>), choroba układu sercowo-naczyniowego
Ca ²⁺	wapń	CVRF	(<i>cardiovascular risk factors</i>), czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
CABG	(<i>coronary artery bypass graft</i>), pomostowanie tętnic wieńcowych	CYP3A4	izoenzym 3A4 cytochromu P450
CAD	(<i>coronary artery disease</i>), choroba wieńcowa	DAPT	(<i>dual antiplatelet therapy</i>), podwójne leczenie przeciwplatełkowe
CARDIOTOX	<i>Cardiovascular Toxicity Induced by Cancer-Related Therapies</i>	DASISION	<i>Dasatinib vs. Imatinib Study In Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients</i>
CAR-T	(<i>chimeric antigen receptor T cell</i>), limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym	DVT	(<i>deep vein thrombosis</i>), zakrzepica żył głębokich
CCB	(<i>calcium channel blocker</i>), antagonist wapnia	E	wczesnorozkurczowa prędkość napływu mitralnego w badaniu dopplerowskim w trybie fali pulsacyjnej
CCS	(<i>chronic coronary syndrome</i>), przewlekły zespół wieńcowy	e'	wczesnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej
CCTA	(<i>coronary computed tomography angiography</i>), angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	EACTS	(<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>), Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej
CDK 4/6	(<i>cyclin-dependent kinase</i>), kinaza 4/6 zależna od cyklin	ECV	(<i>extracellular volume fraction</i>), frakcja objętości pozakomórkowej
CHA ₂ DS ₂ -VASc	(<i>Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years [2 points], Diabetes mellitus, Stroke [2 points] — Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category [female]</i>), zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty) – choroba naczyń, wiek 65–74 lat, płeć żeńska (skala)	eGFR	(<i>estimated glomerular filtration rate</i>), oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
CIED	(<i>cardiac implantable electronic device</i>), wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca	EGFR	(<i>epidermal growth factor receptor</i>), receptor naskórkowego czynnika wzrostu
CML	(<i>chronic myeloid leukemia</i>), przewlekła białaczka szpikowa	EKG	elektrokardiogram
CMR	(<i>cardiac magnetic resonance</i>), rezonans magnetyczny serca	EMA	(<i>European Medicines Agency</i>), Europejska Agencja Leków
COMPASS-CAT	<i>Prospective Comparison of Methods for Thromboembolic Risk Assessment with Clinical Perceptions and Awareness in Real-life Patients—Cancer Associated Thrombosis</i>	EMB	(<i>endomyocardial biopsy</i>), biopsja endomiokardialna
CPET	(<i>cardiopulmonary exercise testing</i>), spirometryczna próba wysiłkowa	ENGAGE AF-TIMI 48	<i>Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48</i>
CPG	(<i>ESC Clinical Practice Guidelines Committee</i>), Komisja ESC ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej	ENOXACAN	<i>Enoxaparin and Cancer</i>
CRF	(<i>cardiorespiratory fitness</i>), wydolność krążeniowo-oddechowa	ERK	kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym
CRS	(<i>cytokine release syndrome</i>), zespół wyrzutu cytokin (burza cytokinowa)	ERS	(<i>European Respiratory Society</i>), Europejskie Towarzystwo Chorób Układu Oddechowego
CT	(<i>computed tomography</i>), tomografia komputerowa	ESC	(<i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
CTLA-4	(<i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4</i>), antygen typu 4 związany z limfocytami T cytotosycznymi	ESC-CCO	(<i>ESC Council of Cardio-Oncology</i>), Rada Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Kardiioonkologii
cTn	(<i>cardiac troponin</i>), troponina sercowa	ESH	(<i>European Society of Hypertension</i>), Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
CTRCD	(<i>cancer therapy-related cardiac dysfunction</i>), dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym	EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
		FAC	(<i>fractional area change</i>), procentowa zmiana pola powierzchni
		FDA	(<i>Food and Drug Administration</i>), Agencja Żywności i Leków

FLT3	(<i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>), FMS-podobna kinaza tyrozynowa 3	ICOS	(<i>International Cardio-Oncology Society</i>), Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii
FWLS	(<i>free wall longitudinal strain</i>), odkształcenie podłużne wolnej ściany	ICU	(<i>intensive care unit</i>), oddział intensywnej opieki
GLS	(<i>global longitudinal strain</i>), globalne odkształcenie podłużne	IHD	(<i>ischemic heart disease</i>), choroba niedokrwienności serca
GnRH	(<i>gonadotropin-releasing hormone</i>), gonadoliberyna	IMiD	(<i>immunomodulatory drugs</i>), leki immunomodulujące
GVHD	(<i>graft vs. host disease</i>), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	IVC	(<i>inferior vena cava</i>), żyła główna dolna
Gy	grej	IVS	(<i>intraventricular septum</i>), przegroda międzykomorowa
HAS-BLED	(<i>Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol</i>), nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby, przebyty udar mózgu, skłonność do krwawień lub krwawienie w wywiadach, chwiejne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego czasu protrombinowego, podeszły wiek, przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia lub nadużywanie alkoholu (skala)	JAK K ⁺	(<i>Janus kinase</i>), kinaza janusowa typu 2 potas
HbA1c	hemoglobina A1c	KRAS	wirusowy onkogen mięsaka szczurzego Kirstena
HDL	(<i>high-density lipoprotein</i>), lipoproteiny o wysokiej gęstości	LAA	(<i>left atrial appendage</i>), uszko lewego przedsionka
HER2	(<i>human epidermal receptor 2</i>), receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu	LAV	(<i>left atrial volume</i>), objętość lewego przedsionka
HF	(<i>heart failure</i>), niewydolność serca	LGE	(<i>late gadolinium enhancement</i>), późne wzmocnienie po podaniu gadolinu
HFA	(<i>Heart Failure Association</i>), Asocjacja Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego	LIMA	(<i>left internal mammary artery</i>), lewa tętnica piersiowa wewnętrzna
HFmrEF	(<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	LMWH	(<i>low-molecular-weight heparin</i>), heparyna drobnocząsteczkowa
HFpEF	(<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	LQTS	(<i>long QT syndrome</i>), zespół wydłużonego odstępu QT
HFrEF	(<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	LV	(<i>left ventricular</i>), lewa komora
HIIT	(<i>high-intensity interval training</i>), trening interwałowy o dużej intensywności	LVEDD	(<i>left ventricular end diastolic diameter</i>), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
HSCT	(<i>hematopoietic stem cell transplantation</i>), przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	LVEF	(<i>left ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa lewej komory
hs-cTn	(<i>high-sensitivity cardiac troponin</i>), troponina sercowa oznaczana metodą o dużej czułości	LVV	(<i>left ventricular volume</i>), objętość lewej komory
HTN	(<i>hypertension</i>), nadciśnienie tętnicze	MACE	(<i>major adverse cardiovascular event</i>), poważny niepożądany incydent sercowo-naczyniowy
<i>i.v.</i>	(<i>intravenous</i>), dożylnie	MCS	(<i>mechanical circulatory support</i>), mechaniczne wspomaganie krążenia
ICD	(<i>implantable cardioverter defibrillator</i>), wszczepialny kardiowerter-defibrylator	MDT	(<i>multidisciplinary team</i>), multidyscyplinarny zespół
ICI	(<i>immune checkpoint inhibitor</i>), inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych	MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
		MEK	(<i>mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase</i>), kinazy aktywowane mitogenami
		Mg ²⁺	magnez
		MHD	(<i>mean heart dose</i>), średnia dawka pochłonięta przez serce
		MI	(<i>myocardial infarction</i>), zawał mięśnia sercowego
		MUGA	(<i>multigated acquisition nuclear imaging</i>), wentrykulografia radioizotopowa metodą bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi
		MV	megawolt
		NOAC	(<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i>), doustny lek przeciwkrzepliwym nienależący do grupy antagonistów witaminy K

NP	(<i>natriuretic peptides</i>), peptydy natriuretyczne	s'	skurczowa prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej
NSTE-ACS	(<i>non-ST-segment elevation acute coronary syndrome</i>), ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	SBP	(<i>systolic blood pressure</i>), skurczowe ciśnienie tętnicze
NT-proBNP	(<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B	SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2</i>
OIOK	oddział intensywnej opieki kardiologicznej	SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons</i>
OIT	oddział intensywnej terapii	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
PAD	(<i>peripheral artery disease</i>), choroba tętnic obwodowych	SMART	<i>Second Manifestations of ARterial Disease</i>
PAH	(<i>pulmonary arterial hypertension</i>), tętnicze nadciśnienie płucne	sPAP	(<i>systolic pulmonary artery pressure</i>), skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej
PAP	(<i>pulmonary arterial pressure</i>), ciśnienie w tętnicy płucnej	STEMI	(<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
PCI	(<i>percutaneous coronary intervention</i>), przeszłona interwencja wieńcowa	STIR	(<i>short-tau inversion recovery</i>), sekwencja obrazowania w rezonansie magnetycznym
PD-1	(<i>programmed death-1</i>), białko programowanej śmierci komórek typu 1	STS PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons—Predicted Risk of Mortality</i>
PD-L1	(<i>programmed death-ligand 1</i>), ligand programowanej śmierci komórek typu 1	SVT	(<i>supraventricular tachycardia</i>), tachyarytmia nadkomorowa
PE	(<i>pulmonary embolism</i>), zatorowość płucna	SYNTAX	<i>Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery</i>
PET	(<i>positron emission tomography</i>), pozytonowa tomografia emisyjna	TAPSE	(<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>), amplituda skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego
PH	(<i>pulmonary hypertension</i>), nadciśnienie płucne	TAVI	(<i>transcatheter aortic valve implantation</i>), przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej
PI	(<i>proteasome inhibitor</i>), inhibitor proteasomu	TBIP	(<i>Thromboembolic risk, Bleeding risk, drug–drug Interactions, Patient preferences</i>), ryzyko zakrzepowo-zatorowe, ryzyko krwawienia, interakcje lekowe oraz dostępność leków i preferencje pacjenta
PRECISE-DAPT	<i>Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy</i>	TdP	(<i>torsade de pointes</i>), wielokształtny częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>
PVD	(<i>peripheral vascular disease</i>), choroba naczyń obwodowych	TIA	(<i>transient ischemic attack</i>), incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
PW	(<i>left ventricular posterior wall</i>), ściana tylna lewej komory	TIL	(<i>tumour-infiltrating lymphocytes</i>), limfocyty naciekające guz
QTc	(<i>corrected QT interval</i>), skorygowany odstęp QT	TKI	(<i>tyrosine kinase inhibitor</i>), inhibitor kinazy tyrozynowej
QTc↑	(<i>corrected QT interval prolongation</i>), wydłużenie skorygowanego odstępu QT	TRV	(<i>tricuspid regurgitation velocity</i>), prędkość fali zwrotnej trójdzielnej
QTcF	(<i>corrected QT interval using Fridericia correction</i>), odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii	TTE	(<i>transthoracic echocardiography</i>), echokardiografia przezklatkowa
RA	(<i>right atrial</i>), prawy przedsionek	TTS	(<i>takotsubo syndrome</i>), zespół takotsubo
RAF	(<i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>), gwałtownie nasilający się włókniakomięsak	VA	(<i>ventricular arrhythmia</i>), arytmia komorowa
RCT	(<i>randomized controlled trial</i>), randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną	VEGF	(<i>vascular endothelial growth factor</i>), czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego
RIMA	(<i>right internal mammary artery</i>), prawa tętnica piersiowa wewnętrzna	VHD	(<i>valvular heart disease</i>), wada zastawkowa serca
ROCKET AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>	VKA	(<i>vitamin K antagonist</i>), antagonist witaminy K
RV	(<i>right ventricular</i>), prawa komora	VTE	(<i>venous thromboembolism</i>), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
RVEF	(<i>right ventricular ejection fraction</i>), frakcja wyrzutowa prawej komory		
RVV	(<i>right ventricular volume</i>), objętość prawej komory		

Słowa kluczowe: antracykliny, biomarkery, chemioterapia, choroba niedokrwienności serca, choroba wieńcowa, choroby osierdzia, echokardiografia, fluoropirymidyny, guz serca, immunoterapia, inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, inhibitory proteasomu, kardiologia, kardiotoxyczność, leczenie hormonalne, migotanie przedsionków, nadciśnienie płucne, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, nowotwór złośliwy, odkształcenie mięśnia sercowego, osoby po przebytej chorobie nowotworowej, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapia, rezonans magnetyczny serca, stratyfikacja ryzyka, terapia deprywacji androgenów, trastuzumab, wady zastawkowe serca, wydłużenie skorygowanego odstępu QT, wytyczne, zaburzenia rytmu serca, zajęcie serca w amyloidozie łańcuchów lekkich, zakrzepica, zapalenie mięśnia sercowego, zespół rakowiaka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. PREAMBUŁA

Wytyczne są dokumentami podsumowującymi i oceniającymi dostępne dowody, a ich celem jest ułatwienie lekarzom wyboru najlepszej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów z danym stanem. Wytyczne i zawarte w nich zalecenia powinny pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce. Wytyczne nie zastępują jednak relacji pacjent–lekarz. Ostateczne decyzje dotyczące indywidualnych pacjentów muszą być podejmowane przez lekarza lub lekarzy odpowiedzialnych za leczenie na podstawie tego, co uważają oni za najbardziej odpowiednie w danych okolicznościach. Decyzje

te podejmuje się po konsultacji z pacjentem lub w razie potrzeby — jego opiekunem.

Wytyczne są przeznaczone dla personelu medycznego. W celu zapewnienia wszystkim użytkownikom dostępu do najnowszych zaleceń Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) udostępnia swoje wytyczne bez ograniczeń i nieodpłatnie. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ostrzega czytelników, że techniczny język wytycznych może być błędnie interpretowany, za co ESC nie może ponosić odpowiedzialności.

W ostatnich latach ESC wydało wiele wytycznych. Ze względu na wpływ wytycznych na praktykę kliniczną opracowano kryteria jakości odnoszące się do opracowywania wytycznych, aby wszystkie decyzje stały się przejrzyste dla użytkowników tych dokumentów. Zalecenia dotyczące formułowania i wydawania wytycznych ESC można znaleźć na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Niniejsze wytyczne ESC wyrażają oficjalne stanowisko ESC na dany temat i są systematycznie uaktualniane.

Oprócz publikowania wytycznych dotyczących praktyki klinicznej ESC prowadzi program europejskich badań obserwacyjnych (*EURObservational Research Programme*), obejmujący międzynarodowe rejestry dotyczące chorób układu krążenia i interwencji, które są niezbędne w celu oceny procesów diagnostycznych i terapeutycznych, wykorzystania zasobów oraz przestrzegania wytycznych. Celem tych rejestrów jest lepsze poznanie praktyki

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane lub jest wskazane
Klasa II	Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne	
Klasa IIa	Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć
Klasa IIb	Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych naukowych

Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

medycznej w Europie i na świecie na podstawie wysokiej jakości danych zebranych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Co więcej, ESC opracowuje zestawy wskaźników jakości, które są narzędziami do oceny stopnia wdrażania wytycznych i mogą być wykorzystywane przez ESC, szpitale, świadczeniodawców w opiece zdrowotnej oraz personel medyczny do oceny praktyki klinicznej, a także znajdować zastosowanie w programach edukacyjnych, wraz z głównymi wnioskami z wytycznych, w celu poprawy jakości opieki i klinicznych wyników leczenia.

Członkowie Grupy Roboczej, która przygotowała niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez ESC jako reprezentanci fachowego personelu zaangażowanego w leczenie pacjentów z omawianymi chorobami. Celem procedury wyboru członków Grupy Roboczej było uzyskanie reprezentatywnego składu jej członków, pochodzących głównie z całego obszaru krajów członkowskich ESC oraz z odpowiednich subspecialistycznych agend ESC. Wzięto pod uwagę odpowiednią różnorodność i integrację, zwłaszcza pod względem płci oraz krajów pochodzenia członków Grupy Roboczej. Dokonano krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się uprzednio zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono niżej. Grupa Robocza postępowała zgodnie z procedurami głosowania przyjętymi przez ESC. Wszystkie zalecenia poddane głosowaniu uzyskały co najmniej 75% głosów na „tak” wśród głosujących członków Grupy Roboczej.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów dla wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Te deklaracje konfliktów interesów zostały przeanalizowane zgodnie z regułami przyjętymi przez ESC w odniesieniu do deklarowania konfliktów interesów i są dostępne na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Zostały one zebrane w jednym raporcie i opublikowane jako uzupełniający dokument jednocześnie z wytycznymi.

Ten proces zapewnia przejrzystość i zapobiega potencjalnej nierzetelności podczas opracowywania i recenzowania wytycznych. Wszelkie zmiany deklaracji interesów, które nastąpiły w okresie przygotowywania wytycznych, zostały zgłoszone do ESC, a formularze odpowiednio uaktualnione. Grupa Robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.

Komisja ESC do spraw Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej (CPG, *ESC Clinical Practice Guidelines Committee*) nadzoruje i koordynuje przygotowywanie nowych wytycznych. Komisja jest również odpowiedzialna za proces uzyskiwania poparcia dla wytycznych. Wytyczne ESC są

dokładnie analizowane i recenzowane przez CPG oraz zewnętrznych ekspertów, w tym pochodzących z całego obszaru krajów członkowskich ESC oraz z odpowiednich subspecialistycznych agend ESC i krajowych towarzystw kardiologicznych. Po wprowadzeniu odpowiednich zmian wytyczne są akceptowane przez wszystkich ekspertów będących członkami Grupy Roboczej. Ostateczna wersja dokumentu zostaje zaakceptowana przez CPG do publikacji w czasopiśmie „European Heart Journal”. Wytyczne opracowano po uważnym rozważeniu wiedzy naukowej i medycznej oraz dowodów dostępnych w momencie opracowywania tego dokumentu.

Zadanie opracowywania wytycznych ESC obejmuje również tworzenie narzędzi edukacyjnych oraz programów wdrażania zaleceń, w tym skróconych wersji kieszonkowych, podsumowujących zestawów przeźroczy, kart podsumowujących dla nie-specjalistów, a także wersji elektronicznych do użytku w urządzeniach cyfrowych (smartfonach itd.). Te wersje są skrócone i w związku z tym w razie potrzeby należy zawsze odnosić się do pełnego tekstu wytycznych, który jest dostępny bezpłatnie i bez ograniczeń za pośrednictwem strony internetowej ESC oraz na stronie internetowej czasopisma „European Heart Journal”. Krajowe towarzystwa naukowe należące do ESC zachęca się do propagowania, przyjmowania, tłumaczenia oraz wdrażania wszystkich wytycznych ESC. Programy wdrażania wytycznych są potrzebne, ponieważ wykazano, że dokładne wykorzystywanie zaleceń może wywierać korzystny wpływ na kliniczne wyniki leczenia.

Zachęca się pracowników opieki zdrowotnej, aby w pełni uwzględniali te wytyczne ESC, kiedy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Niniejsze wytyczne ESC nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem lub opiekunem pacjenta, jeżeli jest to właściwe i/lub konieczne. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację obowiązujących w każdym kraju zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania oraz, jeżeli jest to właściwe, za przestrzeganie etycznych zasad ich zawodu.

Stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi może zostać przedstawione w tych wytycznych, jeżeli uzyskano odpowiednie dowody, że takie postępowanie można w danej sytuacji uważać za właściwe pod względem medycznym, oraz jeżeli pacjenci mogą odnieść korzyści z zalecanego leczenia. Ostateczne decyzje u indywidualnych pacjentów muszą być jednak podejmowane przez lekarza odpowiedzialnego za leczenie ze szczególnym uwzględnieniem:

- sytuacji występującej u danego pacjenta. Uznaje się przy tym, że o ile nie jest to regulowane inaczej przez krajowe przepisy, stosowanie leków poza wskazaniami

rejestracyjnymi powinny być ograniczone do sytuacji, w których jest to w interesie pacjenta, biorąc pod uwagę jakość, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, oraz jedynie po odpowiednim poinformowaniu pacjenta oraz uzyskaniu jego zgody;

- a także przepisów zdrowotnych w danym kraju, wskazań ustalonych przez rządowe agencje rejestrujące leki oraz zasad etycznych, którymi musi kierować się personel medyczny, jeżeli jest to właściwe w danym przypadku.

2. WPROWADZENIE

Są to pierwsze wytyczne ESC dotyczące kardiologii. Celem niniejszych wytycznych jest ułatwienie personelowi medycznemu opieki nad pacjentami z chorobą nowotworową przed leczeniem, w trakcie leczenia oraz po leczeniu nowotworu złośliwego w kontekście stanu zdrowia układu krążenia. W wytycznych przedstawiono wskazówki dotyczące definicji, rozpoznania, leczenia i prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej związanej z leczeniem onkologicznym (CTR-CVT, *cancer therapy-related cardiovascular toxicity*) oraz leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) wywołanych bezpośrednio lub pośrednio przez nowotwór. W tej dziedzinie medycyny dostępne są ograniczone próby kliniczne oraz dowody, na których można opierać podejmowanie decyzji. W przypadkach, w których dowody są ograniczone, w wytycznych przedstawiono opinie zespołu ekspertów, które będą wskazówkami dla pracowników opieki zdrowotnej.

W wytycznych zamieszczono definicje CTR-CVT (rozdz. 3) [1] i przedstawiono spersonalizowane podejście do opieki na podstawie wyjściowej oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej (rozdz. 4) oraz nowych protokołów nadzoru układu krążenia w trakcie leczenia onkologicznego (rozdz. 5). Leczenie ostrej CTR-CVT przedstawiono w rozdziale 6, w którym pacjentów z aktywną chorobą nowotworową definiuje się jako tych, którzy otrzymują leczenie onkologiczne. W tych rozdziałach wytycznych proponowane podejście do podejmowania decyzji opiera się na stosunku korzyści do ryzyka uwzględniającym skuteczność leczenia onkologicznego oraz ciężkość i następstwa CTR-CVT. Przedstawiono wskazówki dla pierwszych 12 miesięcy po zakończeniu kardiotoksycznego leczenia (rozdz. 7), kiedy może ujawnić się podostra CVD, a także kiedy ocenia się ponownie pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła CTR-CVT. Rozpoznawanie i leczenie długoterminowych sercowo-naczyniowych powikłań wcześniejszego leczenia onkologicznego, po upływie ponad 12 miesięcy od zakończenia kardiotoksycznego leczenia, oraz integrację tych kwestii w ramach ogólnej strategii postępowania u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej przedstawiono w rozdziale 8 wraz z nowymi zaleceniami dotyczącymi długoterminowego nadzoru nad pacjentami z grupy dużego ryzyka.

W rozdziale 9 omówiono szczególnie populacje, w których CVD jest wywołana bezpośrednio przez nowotwór

lub w których konieczne jest uwzględnienie szczególnych kwestii. W rozdziale 10 przedstawiono informacje dotyczące angażowania pacjentów w opiekę. Ostatni rozdział podkreśla rolę ESC oraz Rady ESC ds. Kardiologii (ESC-CCO, *ESC Council of Cardio-Oncology*).

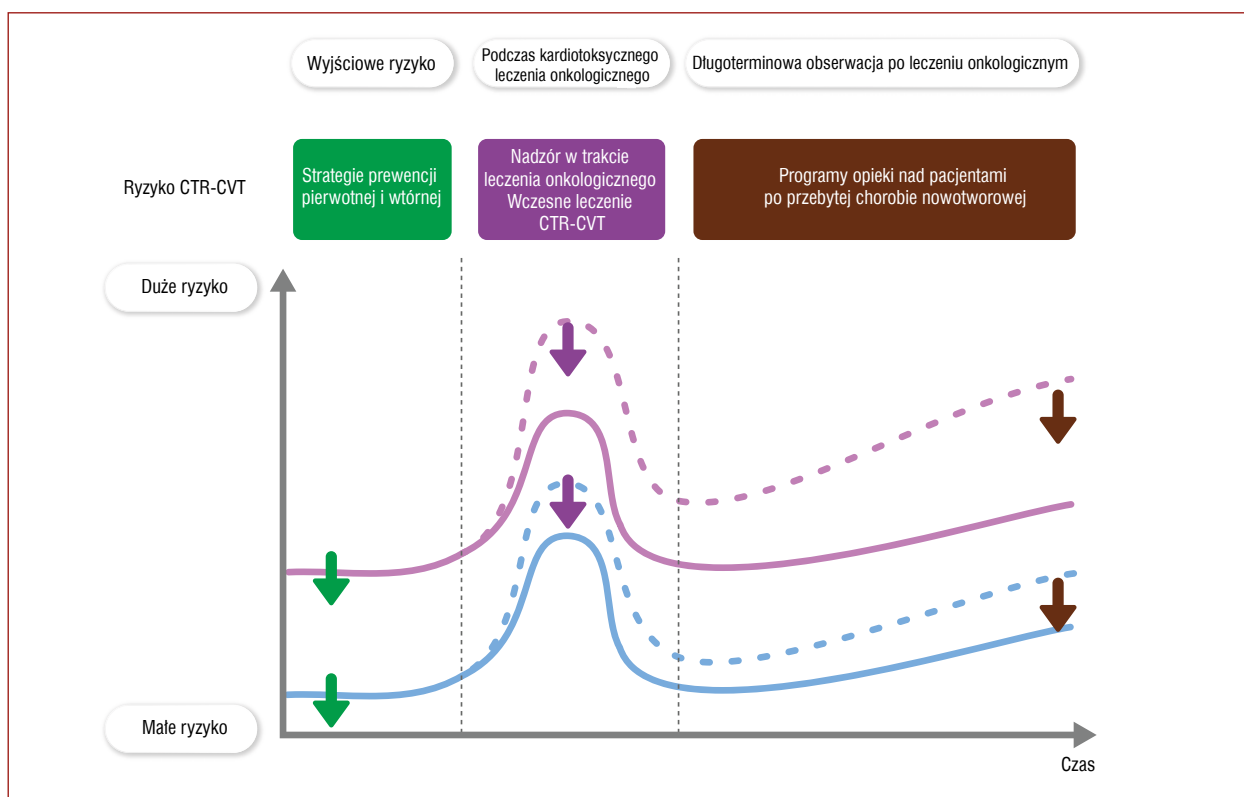
Ryzyko CTR-CVT jest dynamiczną zmienną, a wielkość tego ryzyka zmienia się w obrębie szlaku opieki (ryc. 1, wideo 1). Bezwzględne ryzyko CTR-CVT wymaga oceny i zestawienia z bezwzględną korzyścią z leczenia onkologicznego zarówno przed tym leczeniem, jak i w jego trakcie. Na ryzyko CTR-CVT może jednak wpływać kilka zmiennych, w tym wdrażanie metod leczenia z zakresu prewencji pierwotnej; optymalizacja leczenia uprzednio występującej CVD; odpowiednie dostosowywanie dawki, częstotliwości i długości okresu leczenia onkologicznego; pojawienie się powikłań sercowo-naczyniowych i ich ciężkość; a u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej takie czynniki, jak skumulowane zastosowane leczenie, czas od leczenia oraz interakcje z innymi CVD.

2.1. Nowotwory a problemy sercowo-naczyniowe pacjentów z chorobą nowotworową

Od lat 90. XX wieku obserwuje się stałe zmniejszanie się śmiertelności w nowotworach, co znajduje odzwierciedlenie w stałym wzroście liczby pacjentów, którzy przeżyli nowotwór [2, 3]. Powoduje to, że działania niepożądane związane z leczeniem stały się bardziej istotne. Leczenie CTR-CVT ma ogromny wpływ na to, jakie rodzaje leczenia onkologicznego można stosować u pacjentów, a także na odległą chorobowość i umieralność u pacjentów z chorobą nowotworową. Skuteczne leczenie pacjentów, u których występuje zarówno nowotwór, jak i CVD, wymaga szczególnego zainteresowania i kompetencji personelu opieki zdrowotnej, co doprowadziło do wytworzenia się nowej dyscypliny — kardiologii [4, 5]. W niedawno opublikowanym dokumencie opisano kryteria właściwej organizacji i wdrażania świadczeń z zakresu kardiologii [5].

2.2. Rola opieki z zakresu kardiologii

Nadrzędnym celem kardiologii jest umożliwienie bezpiecznego stosowania najlepszego możliwego leczenia onkologicznego u pacjentów z chorobą nowotworową poprzez minimalizację CTR-CVT w obrębie całego spektrum opieki onkologicznej [5]. Przed wdrożeniem terapii onkologicznej o znanym toksycznym profilu w odniesieniu do układu krążenia, zespół kardiologiczny powinien zidentyfikować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i uprzednio występujące CVD, zastosować leczenie, a także określić właściwy plan prewencji i nadzoru w celu wczesnego wykrywania i leczenia potencjalnych powikłań sercowo-naczyniowych (ryc. 2). Innym ważnym aspektem jest uczestnictwo w interdyscyplinarnych dyskusjach dotyczących korzyści i ryzyka w związku z określonymi metodami leczenia onkologicznego oraz ich kontynuacji lub przerywania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po zakończeniu leczenia onkologicznego ciężar uwagi



Rycina 1. Video 1. Centralna ilustracja. Dynamika ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową uwzględniająca ciągłość prowadzonego leczenia onkologicznego

Ryzyko CTR-CVT jest dynamiczną zmienną, a wielkość tego ryzyka zmienia się w obrębie szlaku opieki. Wpływają na nie takie czynniki jak wiek, wywiad wcześniejszych chorób nowotworowych, obecność CVRF lub CVD, a także wcześniejsze kardiotoxyczne leczenie onkologiczne. Ryzyko CTR-CVT zmienia się w trakcie leczenia i po jego zakończeniu w zależności od rodzaju, dawki, częstotliwości i długości leczenia onkologicznego (ciągła linia niebieska). Uprzednio obecne CVRF, CVD lub wcześniejsze leczenie onkologiczne mogą zwiększać ostre i długoterminowe ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej (ciągła linia fioletowa). Ryzyko CTR-CVT pozostaje zmienne podczas leczenia onkologicznego i może, ale nie musi stopniowo zwiększać się z czasem (linie przerywane). Strategia kardiologii może ograniczać CTR-CVT poprzez: (1) optymalizację leczenia CVD i CVRF (zielone strzałki); (2) rozważanie strategii kardioprotekcji u pacjentów z grupy dużego ryzyka (zielone strzałki); (3) organizację nadzoru podczas leczenia onkologicznego; oraz (4) wdrażanie wczesnej kardioprotekcji po wykryciu subklinicznej CTR-CVT (fioletowe strzałki). Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w ciągu 1. roku od zakończenia kardiotoxycznego leczenia onkologicznego pozwala zidentyfikować tych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, którzy wymagają długoterminowej obserwacji. W celu minimalizacji długoterminowych niekorzystnych następstw w układzie krążenia zaleca się programy opieki nad pacjentami po przebytej chorobie nowotworowej obejmujące coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i leczenie CVRF/CVD (brązowe strzałki)

Skróty: CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

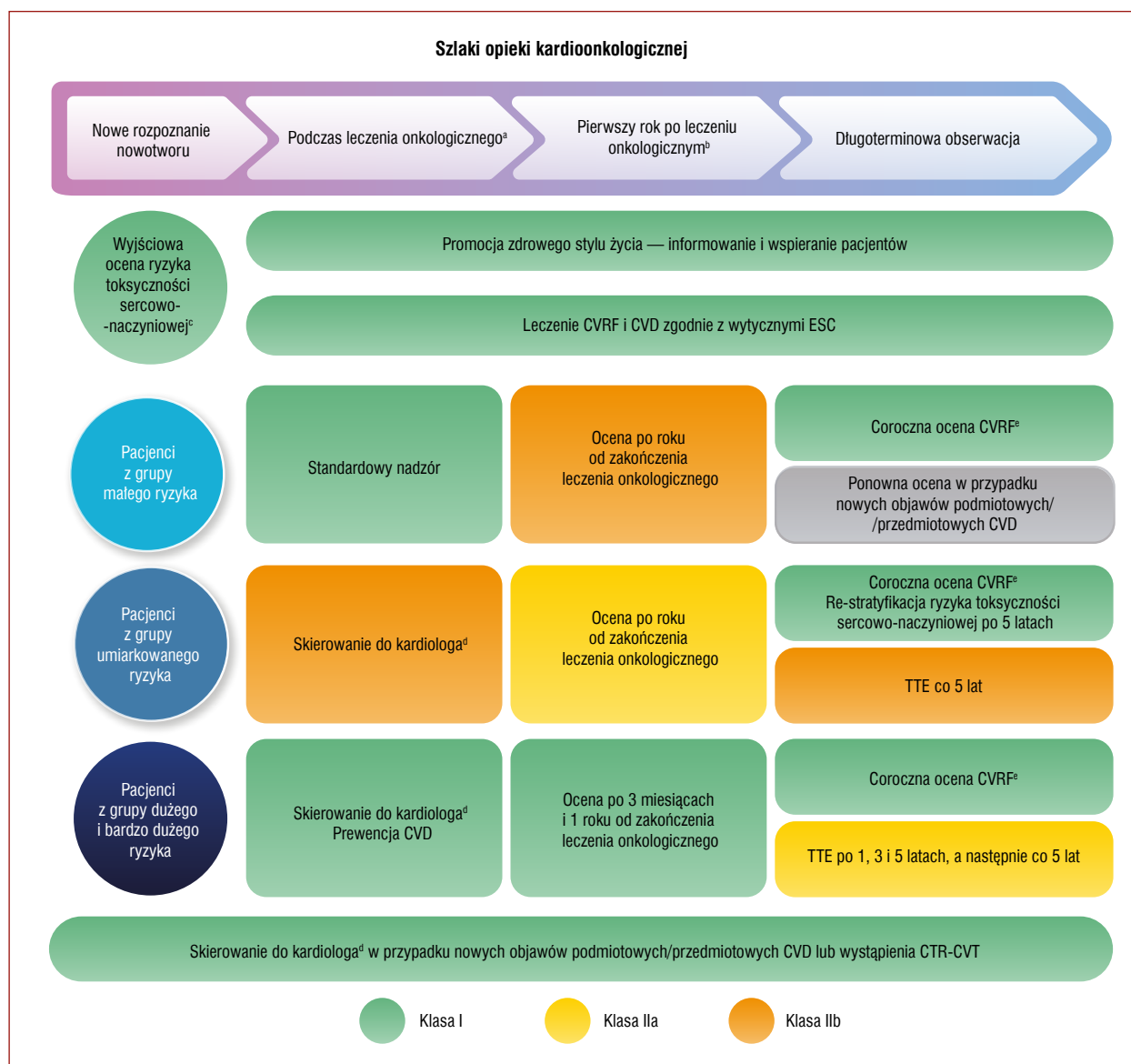
przesuwa się na koordynację długoterminowej obserwacji i leczenia. U pacjentów otrzymujących długoterminowe leczenie związane z ryzykiem toksyczności sercowo-naczyniowej nadzór należy kontynuować aż do zakończenia leczenia [6–8]. Istnieje również potrzeba ponownej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów, którzy wymagają leczenia z powodu wtórnych nowotworów.

2.3. Ogólne zasady kardiologii

Podstawową zasadą kardiologii jest integracja dyscyplin klinicznych. Świadczeniodawcy w dziedzinie kardiologii muszą mieć szeroką wiedzę na temat postępowania w kardiologii, onkologii i hematologii [5]. Zalecenia są formułowane w odniesieniu do najbardziej dopuszczalnego (z perspektywy wpływu na układ krążenia) oraz najskuteczniejszego (z perspektywy onkolo-

gicznej) leczenia nowotworu. Innym ważnym aspektem praktyki kardiologii jest potwierdzanie występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie [1, 3]. Następuje to w połączeniu z zaleceniami dotyczącymi najlepszych praktyk leczenia i postępowania. Postępowanie obejmuje pełny zakres leczenia kardiologicznego, w tym promocję zdrowego stylu życia, farmakoterapię, leczenie za pomocą urządzeń oraz leczenie chirurgiczne [4, 9, 10].

Podstawową zasadą leżącą u podłoża dynamicznego przebiegu rozwoju CTR-CVT u pacjentów z chorobą nowotworową jest to, że bezwzględne ryzyko zależy od wyjściowego ryzyka u danego pacjenta oraz następujących z czasem zmian ekspozycji na leczenie kardiotoxyczne (ryc. 3) [11]. Zostało to uwzględnione w modelach koncepcyjnych i narzędziach stratyfikacji ryzyka, których celem

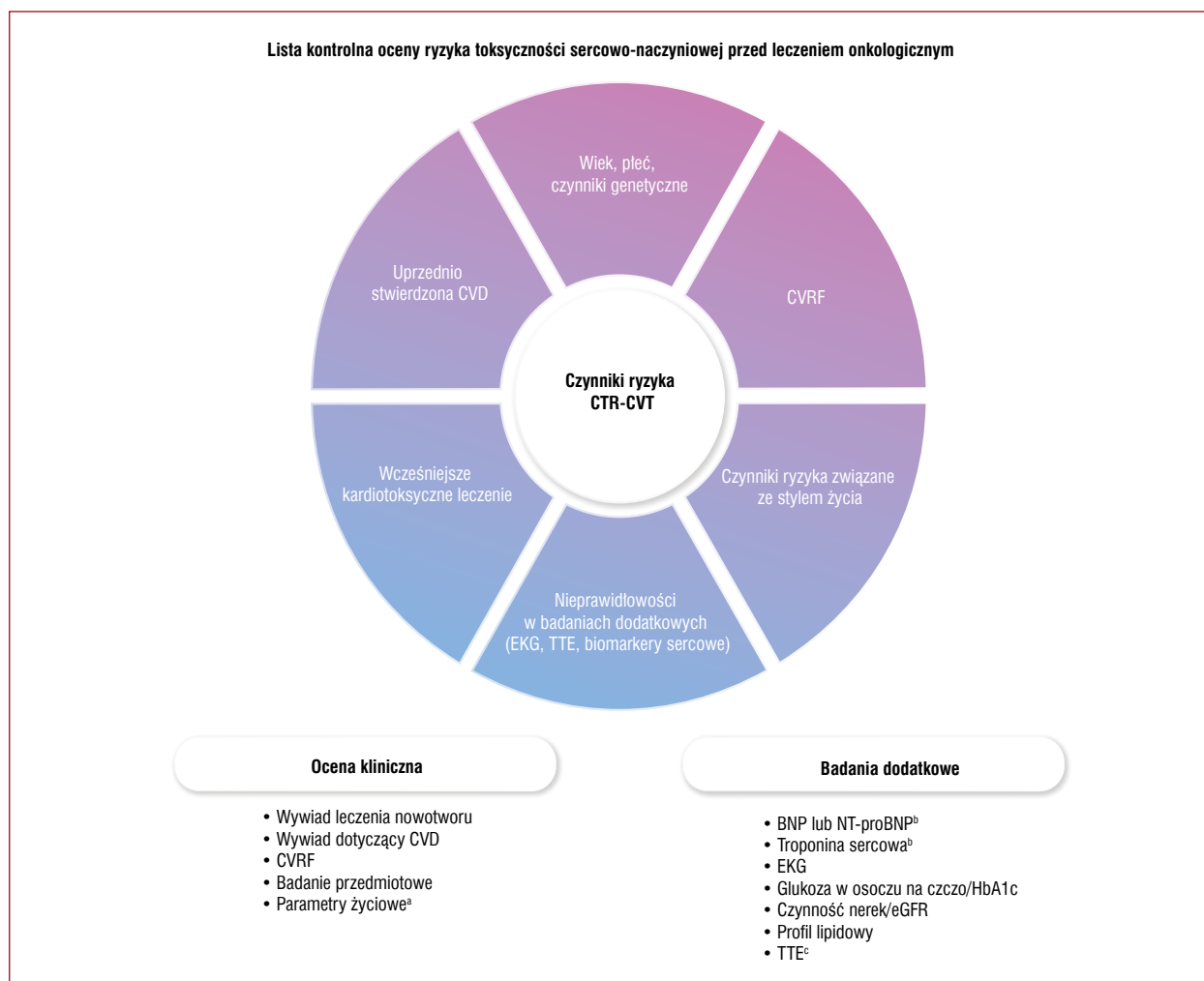


Rycina 2. Szlaki opieki kardiologicznej

^aNadzór kardiologiczny w zależności od wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, rodzaju nowotworu, stadium jego zaawansowania i leczenia onkologicznego; ^bOcenę ryzyka CTR-CVT zaleca się w ciągu 1. roku po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym w celu określenia planu długoterminowej obserwacji i opieki; ^cU pacjentów z chorobą nowotworową, u których planuje się kardiotoxyczne leczenie onkologiczne, należy rozważyć wykorzystanie narzędzi do oceny ryzyka opracowanych przez HFA-ICOS. U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed leczeniem zaleca się ocenę kliniczną i EKG, natomiast echokardiografię, oznaczenia biomarkerów sercowych lub inne badania obrazowe serca zaleca się u wybranych pacjentów w zależności od wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej oraz rodzaju leczenia onkologicznego (patrz ryc. 7); ^dSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową; ^eCoroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym ocenę kliniczną, pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę profilu lipidowego, stężenia hemoglobiny A1c i peptydów natriuretycznych oraz EKG) oraz leczenie CVRF zaleca się u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, u których zastosowano potencjalnie kardiotoxyczny lek onkologiczny lub radioterapię na pole obejmujące serce. Skróty: CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; TTE, echokardiografia przezskłatkowa

jest stratyfikacja pacjentów z chorobą nowotworową do grup małego, umiarkowanego, dużego i bardzo dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, dokonywana przed rozpoczęciem leczenia. Zostały one opublikowane przez Asocjację Niewydolności Serca (HFA, *Heart Failure*

Association) ESC we współpracy z Międzynarodowym Towarzystwem Kardiologii (ICOS, *International Cardio-Oncology Society*) (patrz rozdz. 4) [12, 13]. Ciężkość, czas trwania oraz rodzaj manifestacji CTR-CVT różnią się w zależności od rodzaju nowotworu oraz jego leczenia.



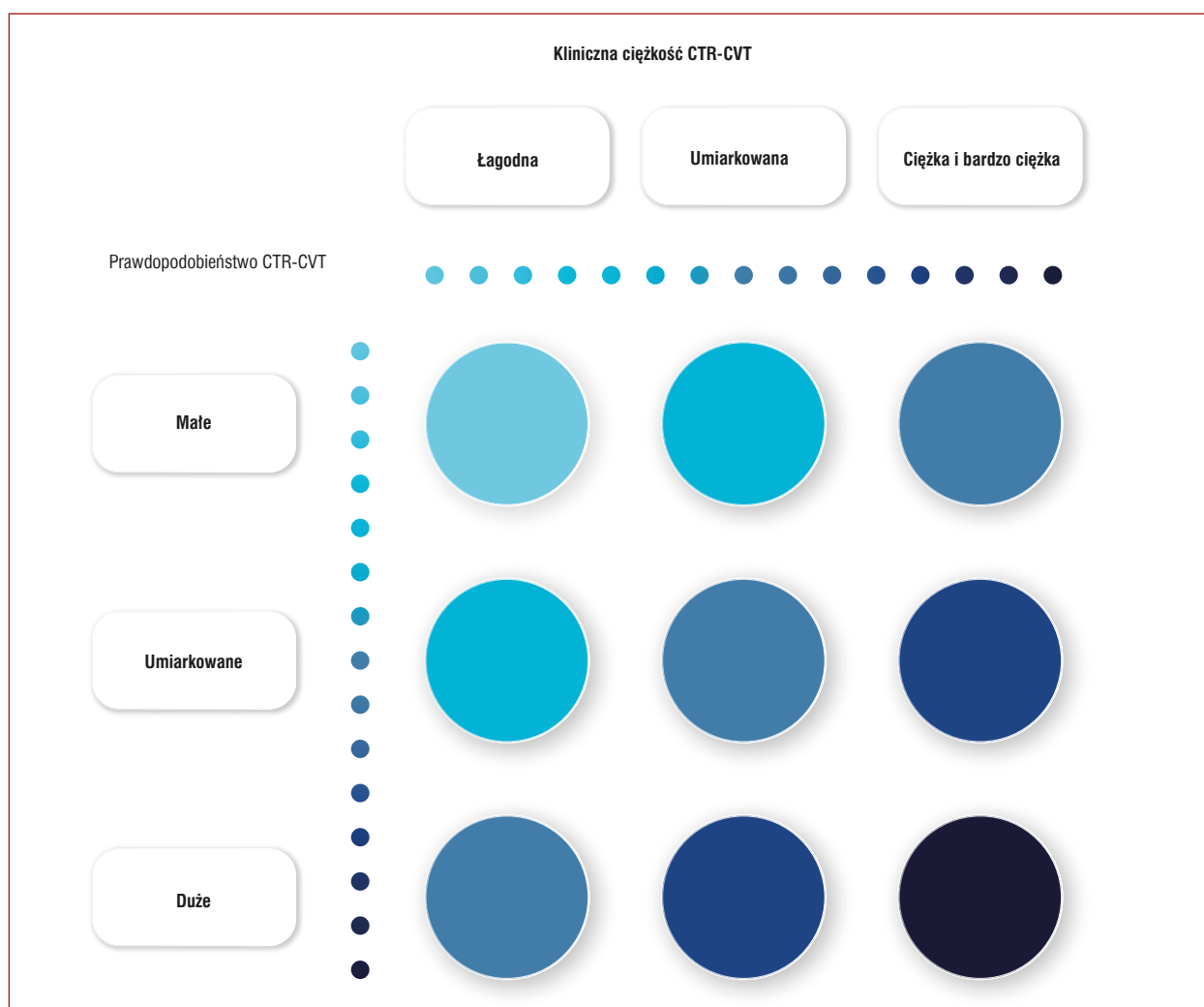
Rycina 3. Lista kontrolna oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed leczeniem onkologicznym

^aW tym ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca, wzrost, masa ciała i wskaźnik masy ciała; ^bBiomarkery sercowe (troponina i peptydy natriuretyczne) powinny być oznaczane u pacjentów z grupy ryzyka CTRCD, jeżeli takie oznaczenia są dostępne, a ich wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta, rodzaju leczenia onkologicznego oraz czynności nerek; ^cRozważyć inne badania dodatkowe w celu oceny układu krążenia u wybranych pacjentów: rezonans magnetyczny serca, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych, spirometryczna próba wysiłkowa (u wybranych pacjentów w celu przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka — nowotwory płuca i jelita grubego). Patrz rozdz. 4.6.

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Samo ryzyko może być rozumiane dwojako: 1) prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania, a także 2) jego ciężkość (ryc. 4). Na przykład, u danego pacjenta wystąpienie CTR-CVT może być bardzo prawdopodobne, ale jeżeli ten incydent jest mało nasilony, leczenie onkologiczne powinno być kontynuowane. Odwrotnie, u pacjenta z małym prawdopodobieństwem wystąpienia CTR-CVT ryzyko może być wciąż duże ze względu na ciężkość incydentu, która będzie prowadzić do przerwania leczenia onkologicznego, na przykład istotne zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) do <40% podczas chemioterapii antracyklinami. Moment wystąpienia powikłania również może

być różny. Po zakończeniu kardiotoksycznego leczenia onkologicznego, zaleca się ponowną ocenę ryzyka w celu określenia różnych długoterminowych trajektorii stanu zdrowia układu krążenia. Na te trajektorie wpływają takie czynniki, jak trwały toksyczny wpływ niektórych metod leczenia onkologicznego na układ krążenia lub wywołane nim trwałe uszkodzenie serca lub naczyń, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego występujące u danego pacjenta, czynniki środowiskowe oraz bodźce stresowe (np. ostre zakażenia wirusowe). Celem powinna być personalizacja postępowania w celu minimalizacji CTR-CVT oraz poprawy rokowania, zarówno onkologicznego, jak i sercowo-naczyniowego.



Rycina 4. Różne wymiary ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej oraz ciężkości choroby

Ryzyko jest ostatecznie kombinacją prawdopodobieństwa (na podstawie opisywanej częstości występowania) oraz nasilenia (ciężkości lub stopnia) danego zdarzenia niepożądanego. Najbardziej narażone grupy pacjentów to te, w których istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego. Odpowiednio zmienia się również poziom uwagi, którą należy poświęcać tym pacjentom. Ryzyko i rodzaj CTR-CVT, a także potencjał jego odwracalności zależą od różnych czynników wymienionych na [rycynie 3](#), które należy brać pod uwagę w celu zdefiniowania globalnego rokowania sercowo-naczyniowego i onkologicznego oraz indywidualizacji nadzoru służącego wykrywaniu CTR-CVT. Do dodatkowych czynników, które zwiększają złożoność oceny ryzyka CTR-CVT, należą rodzaj nowotworu, związane z nim rokowanie, a także rodzaj, długość oraz intensywność leczenia onkologicznego.

Skróty: CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego

3. DEFINICJE TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

W przeszłości do opisu spektrum CTR-CVT proponowano różne terminy i definicje, co prowadziło do rozbieżności rozpoznań i postępowania. Często wyrażano i dostrzegano potrzebę ujednoczenia tych definicji, co doprowadziło do niedawnego opracowania międzynarodowych definicji CTR-CVT [1], które zostały przyjęte również w niniejszych wytycznych ([tab. 3](#); [tab. S1](#)). W niniejszym dokumencie skoncentrowano się na uzgodnionych definicjach kardiomiopatii i niewydolności serca (HF, *heart failure*), zapalenia mięśnia sercowego, toksycznego wpływu na naczynia,

nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca oraz wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc, *corrected QT interval*). Definicje innych rodzajów CTR-CVT, w tym chorób osierdzia i wad zastawkowych serca (VHD, *valvular heart disease*), są takie same jak u innych pacjentów kardiologicznych. W przypadku uszkodzenia serca, kardiomiopatii i HF zaleca się opisowy termin „dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym” (CTRCD, *cancer therapy-related cardiac dysfunction*), ponieważ obejmuje on szerokie spektrum możliwych prezentacji klinicznych oraz związek etiologiczny z szerokim zakresem różnych metod leczenia nowotworów, w tym chemioterapii, stosowania leków celowanych, immunoterapii oraz radioterapii.

Tabela 3. Definicje toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

CTRCD		
Objawowa CTRCD (HF)^{a,b}	Bardzo ciężka	HF wymagająca leków inotropowych, mechanicznego wspomaganie krążenia lub rozważenia przeszczepienia serca
	Ciężka	Hospitalizacja z powodu HF
	Umiarkowana	Potrzeba intensyfikacji leczenia diuretycznego i innego leczenia HF w trybie ambulatoryjnym
	Łagodna	Niewielkie objawy HF, bez potrzeby intensyfikacji leczenia
Bezobjawowa CTRCD	Ciężka	Nowe zmniejszenie LVEF do <40%
	Umiarkowana	Nowe zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych do LVEF 40%–49% LUB Nowe zmniejszenie LVEF o <10 punktów procentowych do LVEF 40%–49% ORAZ albo nowe względne zmniejszenie GLS o >1% w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem, LUB nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych ^c
	Łagodna	LVEF $\geq 50\%$ ORAZ nowe względne zmniejszenie GLS o >15% w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem ORAZ/LUB nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych ^c
Zapalenie mięśnia sercowego wywołane przez ICI (rozpoznanie histopatologiczne lub kliniczne)		
Rozpoznanie histopatologiczne (EMB)	Wielogniskowe nacieki z komórek zapalnych z jawną utratą kardiomiocytów w mikroskopii świetlnej	
Rozpoznanie kliniczne^d	Wzrost stężenia cTn (nowy lub istotna zmiana w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem) ^e w połączeniu z 1 kryterium dużym lub 2 kryteriami małymi , po wykluczeniu ACS oraz ostrego infekcyjnego zapalenia mięśnia sercowego, jeżeli można je podejrzewać klinicznie ^f	
	Kryterium duże:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Obraz w CMR diagnostyczny dla ostrego zapalenia mięśnia sercowego (zmodyfikowane kryteria z Lake Louise)^g 	
	Kryteria małe:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół kliniczny (w tym dowolne z następujących: męczliwość, bóle mięśniowe, ból w klatce piersiowej, podwójne widzenie, opadanie powieki, duszność, obrzęki kończyn dolnych, uczucie pustki w głowie/zawroty głowy, omdlenie, osłabienie mięśni, wstrząs kardiogeny) • Komorowe zaburzenia rytmu (w tym nagłe zatrzymanie krążenia) i/lub nowa choroba układu bódźoprzewodzącego • Pogorszenie czynności skurczowej LV, z odcinkowymi zaburzeniami czynności skurczowej (ale nieodpowiadającymi obrazowi kardiomiopatii takotsubo) lub bez nich • Inne immunologiczne zdarzenia niepożądane, w szczególności zapalenie mięśni, miopatia, miastenia • Sugestywny obraz w CMR^h 	
Ciężkość zapalenia mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> • Piorunujące: niestabilność hemodynamiczna, HF wymagająca nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, całkowity lub wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy i/lub istotna arytmia komorowa • Nie-piorunujące: w tym objawowi, ale hemodynamicznie i elektrycznie stabilni pacjenci, a także przypadki wykryte przygodnie przy okazji innych immunologicznych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci mogą mieć zmniejszoną LVEF, ale nie ma cech ciężkiej choroby • Oporne na steroidy: nieustępujące lub pogarszające się zapalenie mięśnia sercowego (pogorszenie kliniczne lub utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny po wykluczeniu innych etiologii) pomimo zastosowania metyloprednizolonu w dużej dawce 	
Poprawa po zapaleniu mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita poprawa: Pacjenci, u których doszło do całkowitego ustąpienia ostrych objawów oraz normalizacji stężenia biomarkerów i LVEF oraz przerwano już leczenie immunosupresyjne. W CMR wciąż można stwierdzać LGE lub wydłużenie czasu T1 z powodu włóknienia, ale nie powinno być danych sugerujących ostry obrzęk • W trakcie poprawy: Trwająca poprawa pod względem objawów podmiotowych i przedmiotowych, biomarkerów oraz parametrów obrazowania, ale jeszcze bez normalizacji, w trakcie stosowania zmniejszanych dawek leków immunosupresyjnych 	

→

Toksyczny wpływ na naczynia (ogólne definicje kardiologiczne — patrz Suplement, tab. S1)

Bezobjawowy toksyczny wpływ na naczynia	CAD	Objawowy toksyczny wpływ na naczynia	Udar mózgu
	PAD		TIA
	Choroba tętnic szyjnych		MI
	Zakrzepica żylna		ACS
	Zakrzepica tętnicza		CCS
	Nieprawidłowa reaktywność naczyń obwodowych		PAD
	Nieprawidłowa reaktywność nasierdziowych tętnic wieńcowych		Dławica naczynioskurczowa
	Nieprawidłowa reaktywność naczyń mikrokrążenia wieńcowego		Dławica mikronaczyiniowa Objaw Raynauda

Nadciśnienie tętnicze

Wartości progowe dla leczenia nadciśnienia przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego	U pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym¹: ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 80 mm Hg Pozostali pacjenci: ciśnienie skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mm Hg
Wartości progowe dla wstrzymania leczenia onkologicznego	Ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg
Nadciśnieniowy stan nagły	(Bardzo duży) wzrost BP związany z ostrymi powikłaniami narządowymi (serce, siatkówka, mózg, nerki, duże naczynia) wymagającymi natychmiastowego obniżenia ciśnienia w celu ograniczenia szerszenia się powłok narządowych lub ułatwienia ich regresji

Zaburzenia rytmu serca

Wydłużenie odstępu QT	Definicja: QTcF > 500 ms ¹
Bradykardia	Ogólne definicje kardiologiczne — patrz Suplement, tab. S1
Częstoskurcz nadkomorowy	
Komorowe zaburzenia rytmu	
AF	

Rozszerzone definicje — patrz Suplement, tab. S1

¹Wartości LVEF i uzupełniających diagnostycznych biomarkerów zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF [14];

²Objawowa CTRCD oznacza HF, która jest zespołem klinicznym charakteryzującym się występowaniem głównych objawów podmiotowych (np. duszność, obrzęknięcie w okolicy kostek i męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy zwiększonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi i obrzęki obwodowe), i którą tradycyjnie dzieli na odrębne fenotypy na podstawie pomiaru LVEF: $\leq 40\%$ = HFrEF; 41%–49% = HFmrEF; $\geq 50\%$ = HFpEF; 3 cTnI/cTnT > 99. centyla, BNP ≥ 35 pg/ml, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml lub nowy istotny wzrost w stosunku do początkowo zmierzonej wartości przekraczający biologiczną i analityczną zmienność zastosowanej metody; ⁴Rozpoznanie kliniczne powinny być potwierdzane za pomocą rezonansu magnetycznego lub EMB, jeżeli jest to możliwe i nie powoduje opóźnienia leczenia. U objawowych pacjentów leczenie immunosupresyjne powinno być rozpoczynane niezwłocznie, w trakcie oczekiwania na dalsze potwierdzające badania; ⁵Można posługiwać się zarówno troponiną I, jak i troponiną T, ale obserwacje kliniczne wskazują, że stężenie troponiny T może być fałszywie zwiększone u pacjentów ze współistniejącym zapaleniem mięśni bez zapalenia mięśnia sercowego [15–17]; ⁶Zgodnie z lokalnymi protokołami; ⁷Diagnostyczny obraz w CMR: na podstawie zmodyfikowanych kryteriów z Lake Louise [18]: kryterium oparte na T2 + kryterium oparte na T1 + dodatkowe kryteria (kryteria oparte na T2: regionalny lub globalny wzrost natywnego T2 lub intensywności sygnału T2; kryteria oparte na T1: regionalny lub globalny wzrost natywnego T1, albo regionalny lub globalny wzrost ECV, albo obecność LGE; dodatkowe kryteria: zapalenie osierdzia i/lub regionalna lub globalna dysfunkcja skurczowa LV); ⁸Sugestywny obraz w CMR: spełniający niektóre, ale nie wszystkie zmodyfikowane kryteria z Lake Louise. W odpowiedniej sytuacji klinicznej spełnienie kryteriów opartych na T2 lub T1 może przemawiać za rozpoznaniem ostrego zapalenia mięśnia sercowego; ⁹W ocenie za pomocą skali SCORE2 (wiek < 70 lat), SCORE2-OP (wiek ≥ 70 lat) lub innej równoważnej skali [19]. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek < 50 lat: małe ryzyko < 2,5%, umiarkowane ryzyko 2,5% do < 7,5%, duże ryzyko $\geq 7,5\%$; wiek 50–69 lat: małe ryzyko < 5%; umiarkowane ryzyko 5% do < 10%; duże ryzyko $\geq 10\%$; wiek ≥ 70 lat: małe ryzyko < 7,5%, umiarkowane ryzyko 7,5% do < 15%, duże ryzyko $\geq 15\%$; QTcF 480–500 ms: skorygować inne odwracalne przyczyny, zminimalizować stosowanie innych leków wydłużających odstępek QT, ściśle monitorować QTcF. Zaleca się posługiwanie wzorem Fridericii (QTcF = $QT^{3/4}/RR$) [20]

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; AF, migotanie przedsionków; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze; CAD, choroba wieńcowa; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CMR, rezonans magnetyczny serca; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; ECV, frakcja objętości pozakomórkowej; EMB, biopsja endomiokardialna; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; HFmrEF, niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFREF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MI, zawał serca; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; PAD, choroba tętnic obwodowych; QTcF, odstępek QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons*; TIA, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego

4. STRATYFIKACJA RYZYKA TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ PRZED LECZENIEM ONKOLOGICZNYM

Optymalnym momentem rozważenia strategii prewencji CVD u pacjentów z chorobą nowotworową jest moment rozpoznania nowotworu, przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego [4, 5]. Umożliwia to zespołowi onkologicznemu rozważenie ryzyka sercowo-naczyniowego w momencie, kiedy dokonuje się wyboru leczenia onkologicznego, a także pozwala na edukację pacjentów w kwestii ich ryzyka sercowo-naczyniowego, personalizację strategii nadzoru i dalszej obserwacji kardiologicznej, a także właściwe kierowanie pacjentów z grupy dużego ryzyka do ośrodków kardioonkologicznych. Te strategie są potrzebne w celu zmniejszenia ryzyka CVD oraz zwiększenia częstości stosowania skutecznego leczenia onkologicznego i łącznej przeżywalności.

Strategie prewencji CVD wymagają spersonalizowanego podejścia. Ocena ryzyka jest trudnym zadaniem, dlatego zasadnicze znaczenie ma to, aby lekarze postępowali w systematyczny sposób bez opóźnienia leczenia onkologicznego [12, 21, 22]. Wszechstronne podejście do oceny ryzyka przedstawiono na **rycinie 5**. Wybór metod diagnostyki kardiologicznej (elektrokardiogram [EKG], biomarkery, badania obrazowe) powinien być indywidualizowany w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego oraz planowanego leczenia onkologicznego.

4.1. Ogólna ocena ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową

Oceny ryzyka CTR-CVT przed leczeniem najlepiej dokonywać za pomocą uznanej metody stratyfikacji ryzyka, uwzględniającej wiele czynników ryzyka w celu określenia ryzyka specyficznego dla danego pacjenta [23]. Opublikowano jedynie niewiele retrospektywnie opracowanych skal ryzyka przeznaczonych dla pacjentów z chorobą nowotworową. Większość z tych skal opracowano dla określonych grup pacjentów z chorobą nowotworową i nie można ich bezpośrednio odnosić do innych rodzajów nowotworów [24–29]. Mimo, że potrzebna jest dalsza walidacja w celu określenia ryzyka CTR-CVT przed leczeniem, należy rozważyć posługiwanie się narzędziami oceny ryzyka opracowanymi przez HFA-ICOS, ponieważ są one łatwe w użyciu i zastosowaniu na oddziałach onkologicznych i hematologicznych (**tab. 4**; **tab. S2–S7**) [12, 13]. W celu oceny wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć stosowanie innych kalkulatorów tego ryzyka, np. *Second Manifestations of ARterial disease* (SMART), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), *Systematic Coronary Risk Estimation 2* (SCORE2), *Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons* (SCORE2-OP), *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD), *U-Prevent*, a także kalkulatorów ryzyka w ciągu całego życia, ale trzeba brać pod uwagę to, że sam nowotwór może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia CVD [19, 23, 30, 31].

Ocena wyjściowego ryzyka powinna być dokonywana przez leczący zespół onkologiczny lub hematologiczny — lub też przez kardiologa, jeżeli jest to właściwe — u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nowotworu, u których planuje się zastosowanie leczenia onkologicznego związanego z klinicznie istotnym ryzykiem CRT-CVT. Jeżeli rozważana jest chemioterapia antracyklinami, istotna jest również planowana łączna dawka antracyklin, a dawkę ≥ 250 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnik należy traktować jako wskaźnik większego ryzyka (**tab. 5**) [32].

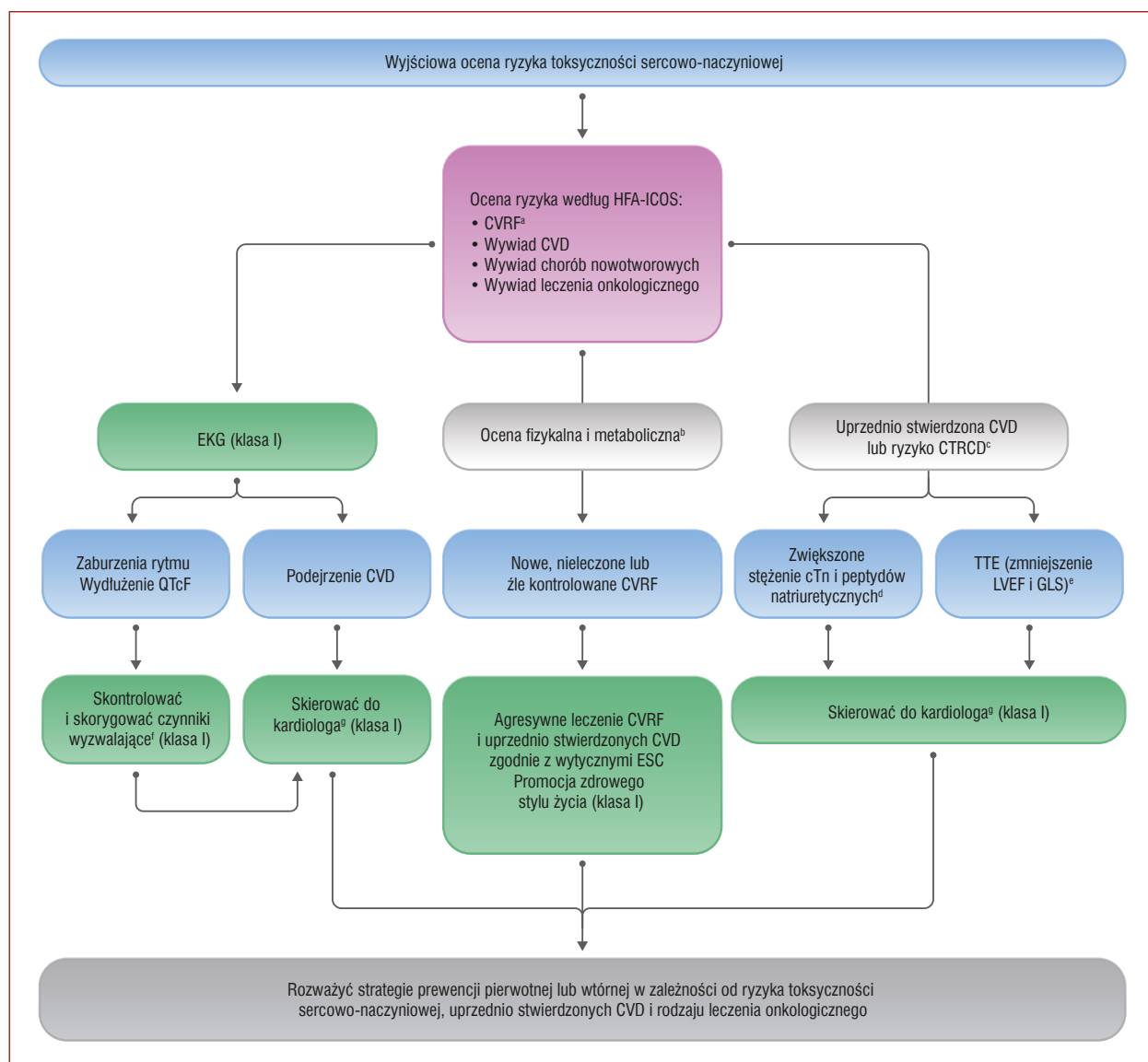
Wyniki stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego powinny zostać przedyskutowane z pacjentem i odnotowane w dokumentacji klinicznej. Ten proces umożliwi również przyszłą walidację tych narzędzi.

Zaleca się, aby pacjentów, u których wyjściowo stwierdzi się duże lub bardzo duże ryzyko CTR-CVT (**tab. 4**), kierować do kardiologa (program/ośrodek kardioonkologiczny lub kardiolog mający odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową) w celu wdrożenia strategii służących zmniejszeniu ryzyka [33]. Pacjenci z grupy pośredniego ryzyka mogą odnosić korzyści z dokładniejszego monitorowania kardiologicznego i rygorystycznego leczenia tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a wybrani pacjenci z grupy pośredniego ryzyka mogą również odnosić korzyści ze skierowania do ośrodka kardioonkologicznego (**ryc. 6**). Pacjenci z grupy małego ryzyka mogą być obserwowani w ramach programu leczenia onkologicznego, a do ośrodka kardioonkologicznego kierowani w przypadku wystąpienia CTR-CVT lub nowych bądź niekontrolowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.2. Wywiad i badanie przedmiotowe

W ramach oceny ryzyka przed leczeniem zaleca się dokładny wywiad i badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą nowotworową można podzielić na dwie grupy w zależności od tego, czy stwierdzono u nich uprzednio CVD. U pacjentów bez wcześniejszej CVD lub CTR-CVT można rozważać strategię prewencji pierwotnej, natomiast prewencja wtórna obejmuje interwencje u pacjentów z wcześniejszą lub aktywną CVD, a także pacjentów, u których już wcześniej stwierdzono CTR-CVT [12].

Zaleca się analizę tradycyjnych czynników ryzyka CVD. Jeżeli są one obecne, należy określić skuteczność leczenia i kontroli poddających się modyfikacji czynników ryzyka w celu zapewnienia ich optymalnej kontroli w trakcie leczenia onkologicznego [4, 34]. Mimo że najnowsze tablice ryzyka SCORE2 i SCORE2-OP [19] nie są sprofilowane dla pacjentów z chorobą nowotworową, zaleca się wyjściowe obliczanie ryzyka u pacjentów w wieku >40 lat z chorobą nowotworową (chyba, że zostają oni automatycznie zaliczeni do kategorii dużego lub bardzo dużego ryzyka na podstawie udokumentowanej CVD, cukrzycy, choroby nerek lub bardzo nasilonego pojedynczego czynnika ryzyka) w celu optymalizacji celów terapeutycznych w leczeniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [19, 31, 35].



Rycina 5. Wyjściowa ocena ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego

^aPrzy ocenie CVRF, należy uwzględnić informacje na temat niezdrowego stylu życia, w tym siedzącego trybu życia, palenia tytoniu oraz spożycia alkoholu; ^bPatrz Rycina 3; ^cW zależności od leczenia onkologicznego i oceny ryzyka według HFA-ICOS; ^dcTnI/T >99. centyla, BNP ≥ 35 pg/ml, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml; ^ePacjenci z wyjściową LVEF <50% lub w zakresie niskich wartości prawidłowych (50%–54%) powinni być kierowani do odpowiednio wyspecjalizowanego kardiologa lub kardiologa. Jeżeli wykorzystuje się TTE, idealnie należy dokonywać pomiarów LVEF w badaniu trójwymiarowym oraz pomiarów GLS. Jeżeli pomiary GLS nie są dostępne, należy rozważyć inne wskaźniki podłużnej czynności mięśnia sercowego (np. prędkość ruchu pierścienia zastawki w ocenie dopplerowskiej). Należy rozważyć rezonans magnetyczny serca, jeżeli jakość obrazowania echokardiograficznego jest niediagnostyczna; ^fNiedokrwistość, zakażenia, zaburzenia elektrolitowe, problemy metaboliczne, stosowanie innych leków wydłużających QTc; ^gSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericii; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Należy brać pod uwagę przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych, ponieważ nieprawidłowości genetyczne związane z CVD mogą sprzyjać większemu ryzyku CTR-CVT u pacjentów z chorobą nowotworową [36–38]. Takie czynniki ryzyka, jak palenie tytoniu, spożycie alkoholu, siedzący

tryb życia, ekspozycja na zanieczyszczenia środowiskowe oraz kruchość, są ważnymi wspólnymi czynnikami ryzyka zarówno nowotworów, jak i CVD. Należy zebrać wywiad dotyczący wcześniej występujących nowotworów i kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, w tym jego

Tabela 4. Stratyfikacja wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej według HFA-ICOS

Wyjściowe czynniki ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej	Chemioterapia antracyklinami	Leki celowane na receptor HER2	Inhibitory VEGF	Inhibitory BCR-ABL	Leczenie szpiczaka plazmocytozytowego	Inhibitory RAF i MEK
Upřednio stwierdzona CVD						
HF/kardiomiopatia/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Ciężka VHD	H	H	–	–	–	H
MI lub PCI lub CABG	H	H	VH	–	–	H
Stabilna dławica piersiowa	H	H	VH	–	–	H
Choroba tętnic	–	–	VH	VH	VH	–
Nieprawidłowy wskaźnik kostkowo-ramienny ciśnienia tętniczego	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–
Zakrzepica tętnicza podczas stosowania TKI	–	–	–	VH	–	–
Zakrzepica żylna (DVT/PE)	–	–	H	M2	VH	–
Zaburzenia rytmu serca ^a	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤QTc <480 ms (mężczyźni); 460 ≤QTc <480 ms (kobiety)	–	–	M2	M2	–	–
Wcześniejsza toksyczność sercowo-naczyniowa PI	–	–	–	–	VH	–
Wcześniejsza toksyczność sercowo-naczyniowa IMiD	–	–	–	–	H	–
Obrazowanie serca						
LVEF <50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50%–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
Przerost LV	–	–	–	–	M1	–
Amyloidozą serca	–	–	–	–	VH	–
Biomarkery sercowe						
Zwiększone ^b stężenie cTn przed leczeniem onkologicznym	M1	M2	M1	–	M2	M2
Zwiększone ^b stężenie NP przed leczeniem onkologicznym	M1	M2	M1	–	H	M2
Wiek i CVRF						
Wiek ≥80 lat	H	H	–	–	–	M1
Wiek 65–79 lat	M2	M2	–	–	–	M1
Wiek ≥75 lat	–	–	H	H	H	M1
Wiek 65–74 lata	–	–	M1	M2	M1	M1
Wiek ≥60 lat	–	–	–	M1	–	–
10-letnie ryzyko CVD >20%	–	–	–	H	–	–
Nadciśnienie tętnicze ^c	M1	M1	H	M2	M1	M2
Przewlekła choroba nerek ^d	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Białkomocz	–	–	M1	–	–	–
Cukrzyca ^e	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Hiperlipidemia ^f	–	–	M1	M1	M1	–
Trombofilia w wywiadach rodzinnych	–	–	–	M1	M1	–
Obecne leczenie nowotworu						
Deksametazon >160 mg/miesiąc	–	–	–	–	M1	–
Antracyklina przed leczeniem celowanym na receptor HER2	–	M1 ^g	–	–	–	–

→

Wcześniejsza ekspozycja na:						
Antracykliny	H	M2 ^b	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
Radioterapię obejmującą lewą połowę klatki piersiowej lub śródpiersie	H	M2	M1	–	M1	M2
Chemioterapię bez użycia antracyklin	M1	–	–	–	–	–
Czynniki ryzyka związane ze stylem życia						
Obecne palenie tytoniu lub istotny wywiad palenia	M1	M1	M1	H	M1	M1
Otyłość (BMI >30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Rozszerzoną wersję tej tabeli zamieszczono w Suplemencie, table S2–S7

Poziom ryzyka: Małe ryzyko = bez czynników ryzyka lub 1 czynnik umiarkowanego ryzyka; **umiarkowane ryzyko (M)** = czynniki umiarkowanego ryzyka dające w sumie 2–4 punkty (M1 = czynnik umiarkowanego ryzyka – 1 pkt.; M2 czynnik umiarkowanego ryzyka – 2 pkt.); **duże ryzyko (H)** = czynniki umiarkowanego ryzyka dające w sumie ≥ 5 punktów LUB dowolny czynnik dużego ryzyka; **bardzo duże ryzyko (VH)** = dowolny czynnik bardzo dużego ryzyka

^aAF, trzepotanie przedsionków; częstoskurcz komorowy lub migotanie komór; ^bPowyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych w lokalnym laboratorium; ^cCiśnienie skurczowe >140 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg lub leczenie hipotensyjne; ^deGFR <60 ml/min/1,73 m²; ^eStężenie HbA1c >7,0% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; ^fStężenie cholesterolu nie-HDL >3,8 mmol/l (>145 mg/dl) lub leczenie hipolipemizujące; ^gDuże ryzyko, jeżeli chemioterapia antracyklinami i trastuzumab stosowane jednocześnie; ^hWcześniejszy nowotwór złośliwy (nieobecny protokół leczenia)

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BCR-ABL, *breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus*; BMI, wskaźnik masy ciała; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; DVT, zakrzepica żył głębokich; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteiny o wysokiej gęstości; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; IMiD, leki immunomodulujące; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; MI, zawał serca; NP, peptydy natriuretyczne (w tym BNP i NT-proBNP); NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; PCI, przeszczepiona interwencja wieńcowa; PE, zatorowość płucna; PH, nadciśnienie płucne; PI, inhibitory proteasomu; QTc, skorygowany odstęp QT; RAF, gwałtownie nasilający się włókniakomięsak; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego; VHD, wada zastawkowa serca

Tabela 5. Równoważne dawki antracyklin

	Doksorubicyna	Epirubicyna	Daunorubicyna	Mitoksantron	Idarubicyna ^a
Współczynnik sercowo-naczyniowej toksyczności dawki	1	0,8	0,6	10,5	5
Dawka równoważna	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9,5 mg/m ²	20 mg/m ²

Tabela przedstawia równoważne dawki antracyklin przy założeniu, że lekiem referencyjnym jest doksorubicyna. Dawki równoważne określono na podstawie danych uzyskanych u pacjentów, którzy przeżyli nowotwór w dzieciństwie

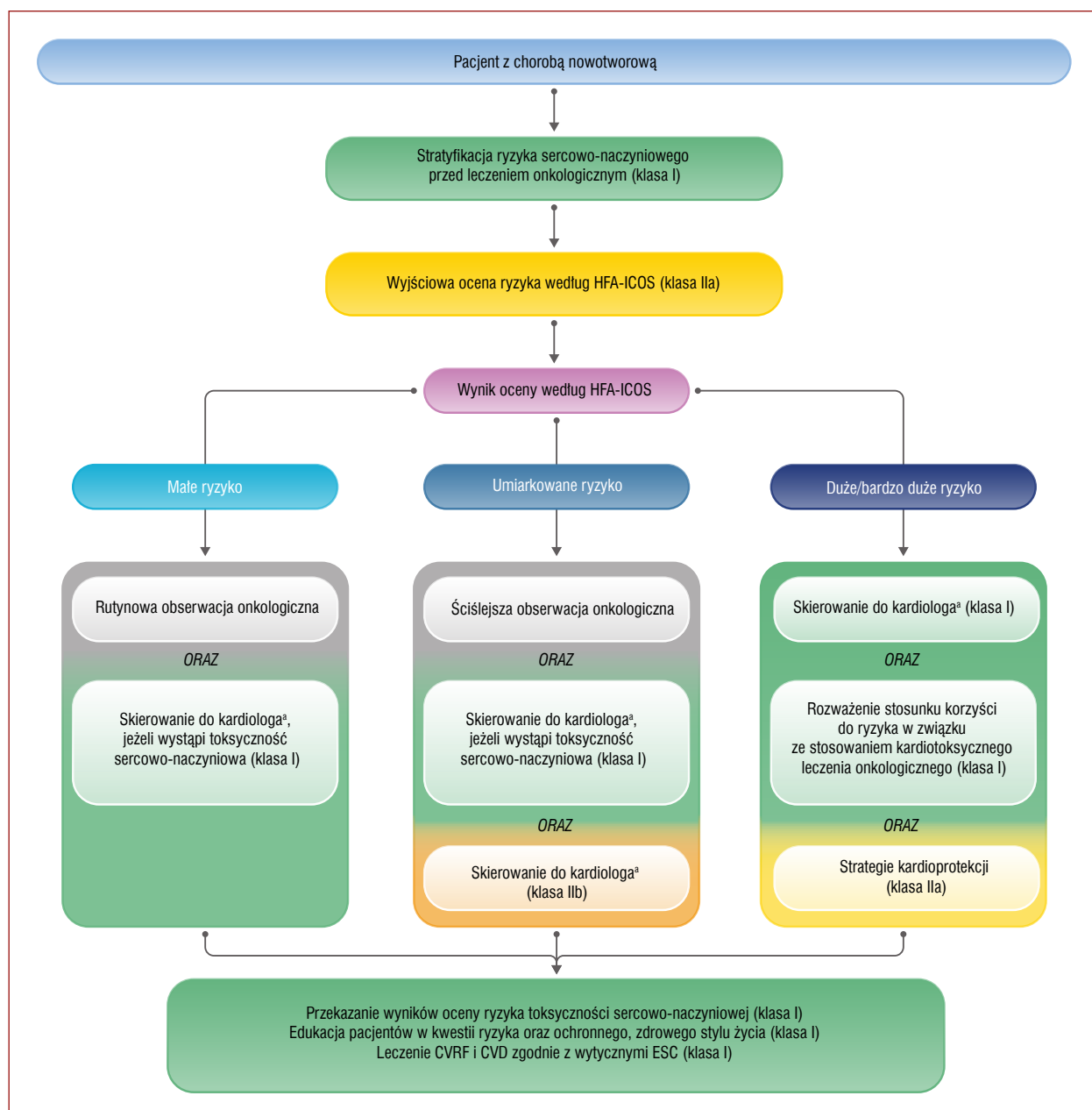
^aDane dla idarubicyny opierają się na oszacowanym współczynniku skuteczności przeciwnowotworowej, a nie danych dotyczących kardiotoxyczności. Współczynnik sercowo-naczyniowej toksyczności dawki to wartość, przez którą należy przemnożyć dawkę danej antracykliny, aby uzyskać równoważną dawkę doksorubicyny, np. aby przeliczyć dawkę 125 mg/m² epirubicyny na równoważną dawkę doksorubicyny, należy pomnożyć ją przez 0,8 (125 mg/m² × 0,8 = 100 mg/m² doksorubicyny)

zastosowanych dawek. Należy pytać pacjentów o typowe objawy chorób serca (np. ból w klatce piersiowej w trakcie aktywności, duszność wysiłkowa, *orthopnoe*, kołatania serca i obrzęki obwodowe), co może ukierunkować dalszą ocenę kliniczną i badania dodatkowe. W badaniu przedmiotowym należy udokumentować parametry życiowe i poszukiwać potencjalnych wskaźników nierozpoznanej CVD, takiej jak HF, choroby osierdzia, VHD i zaburzenia rytmu serca [39–42].

Drugą sytuacją jest prewencja wtórna u pacjentów z CVD w wywiadach. U tych pacjentów z chorobą nowotworową istnieje potencjalnie duże lub bardzo duże ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych [12] i wymagają oni dokładniejszej oceny CVD, jej ciężkości oraz wcześniejszego i obecnego leczenia. W zależności od rodzaju i ciężkości CVD w celu określenia wielkości ryzyka wskazane mogą być dalsze badania, w tym echokardiografia spoczynkowa lub obciążeniowa, rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*), radioizotopowe obrazowanie perfuzji oraz

angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych (CTA, *coronary computed tomographic angiography*). Stwierdzenie wcześniejszej CVD nie powinno być automatycznym powodem wstrzymania leczenia onkologicznego, ale należy traktować to jako okazję do optymalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego przed leczeniem i w trakcie leczenia. W dyskusje dotyczące stosunku korzyści do ryzyka powinien być zaangażowany pacjent, onkolog lub hematolog oraz, tam gdzie jest to możliwe, wyspecjalizowany ośrodek/specjalista kardiologii.

Dodatkowymi czynnikami, które zwiększają złożoność wyjściowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, są rodzaj nowotworu i związane z nim rokowanie, a także forma, długość i intensywność leczenia onkologicznego (*ryc. 1*) [4, 12, 43]. Dane z wywiadu i badania przedmiotowego oraz czynniki ryzyka związane z leczeniem, które przyczyniają się do CTR-CVT w przypadku różnych rodzajów leczenia onkologicznego, podsumowano w tabeli S2 Suplementu. Informacje na temat tych czynników ryzyka powinny być zbierane i uwzględniane razem z wyjściowym EKG,



Rycina 6. Ogólny schemat postępowania kardiioonkologicznego po ocenie ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej według HFA-ICOS
^aSkierowanie do ośrodka kardiioonkologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową
 Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiioonkologii

oznaczeniami biomarkerów sercowych w surowicy oraz wynikami badań obrazowych serca (które podsumowano na ryc. 7) w celu dokonania pełnej wyjściowej oceny ryzyka CTR-CVT.

4.3. Elektrokardiogram

Wyjściowe 12-odprowadzeniowe EKG jest łatwo dostępnym badaniem, które może dostarczyć ważnych wskazówek na temat już obecnej CVD. Elektrokardiograficzne cechy powiększenia jam serca, zaburzenia przewodzenia, zabu-

żenia rytmu serca, cechy niedokrwienia lub przebytego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) oraz mała amplituda załamek powinny być interpretowane w kontekście obrazu klinicznego. Zaleca się rejestrację wyjściowego EKG przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, które wiąże się z wydłużeniem QTc [44–49]. Do obliczania QTc zaleca się stosowanie wzoru Fridericii (QTcF, *corrected QT interval using Fridericia correction*) [44–48]. Jeżeli stwierdza się wydłużenie QTcF w wyjściowym EKG, zaleca się skorygowanie odwracalnych przyczyn wydłużenia odstępu QT oraz

Tabela zaleceń 1 — Zalecenia dotyczące ogólnego podejścia do kategoryzacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się stratyfikację ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej ^c przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoksycznego leczenia onkologicznego [12, 14, 19, 21, 25, 28, 31]	I	B
Zaleca się przekazywanie wyników oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej pacjentowi i innemu właściwemu personelowi opieki zdrowotnej	I	C
Należy rozważyć stosowanie metody zaproponowanej przez HFA-ICOS do stratyfikacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów z chorobą nowotworową, u których planuje się potencjalnie kardiotoksyczne leczenie onkologiczne [12]	IIa	C
Zaleca się, aby u pacjentów zaliczonych do grupy małego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej niezwłocznie rozpocząć leczenie onkologiczne	I	C
U pacjentów zaliczonych do grupy umiarkowanego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej można rozważyć skierowanie do kardiologa ^{d,e}	IIb	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się skierowanie do kardiologa ^d przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego ^f	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie stosunku korzyści do ryzyka w związku z kardiotoksycznym leczeniem onkologicznym przed rozpoczęciem tego leczenia	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio stwierdzoną CVD lub nieprawidłowymi wynikami wyjściowej oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej ^g , którzy wymagają potencjalnie kardiotoksycznego leczenia onkologicznego, zaleca się skierowanie do kardiologa ^d	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cObejmującą wywiad i badanie przedmiotowe, EKG, podstawowe badania krwi, stężenie HbA1c, profil lipidowy, biomarkery sercowe w surowicy i/lub TTE (w zależności od rodzaju leku onkologicznego oraz ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej); ^dSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową; ^eBez opóźniania leczenia onkologicznego; ^fChyba że występuje onkologiczny stan nagły wymagający natychmiastowego leczenia; ^gUprzednio stwierdzona umiarkowana lub ciężka CVD bądź nowe nieprawidłowe wyniki badań (biomarkery sercowe w surowicy powyżej górnej granicy normy, LVEF ≤50%, GLS poniżej wartości prawidłowych według lokalnych norm, uprzednio nierozpoznana umiarkowana lub ciężka choroba mięśnia sercowego, osierdzia lub wada zastawkowa, nieprawidłowe wyjściowe EKG)

Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HbA1c, hemoglobina A1c; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; TTE, echokardiografia przekłatkowa

identyfikację stanów uwarunkowanych genetycznie, które wiążą się z wydłużeniem odstępu QT (patrz rozdz. 6.4.2) [45].

Wykazano, że powiększenie lewego przedsionka w wyjściowym EKG przed leczeniem ibrutynibem jest wskaźnikiem predykcyjnym wystąpienia migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w trakcie chemioterapii [50, 51]. Obecność zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*) i przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych wiąże się z występowaniem tachyarytmii przedsionkowych u pacjentów poddawanych przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [52].

4.4. Biomarkery sercowe w surowicy

Piśmiennictwo dotyczące wykorzystywania biomarkerów do stratyfikacji ryzyka CTR-CVT przed leczeniem onkologicznym jest ograniczone, a zalecenia są w większości oparte na opinii ekspertów [12, 43, 53–55]. W czterech niedawnych stanowiskach ekspertów *Cardio-Oncology Study Group* działającej w ramach HFA ESC, ESC-CCO i ICOS wyrażono pogląd, że oznaczanie stężenia biomarkerów sercowych w surowicy — sercowej troponiny (cTn, *cardiac troponin*) I lub T oraz peptydów natriuretycznych (np. peptydu natriuretycznego typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*] lub N-końcowego fragmentu propeptydu BNP [NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*]) — jest pomocne w wyjściowej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów, u których planuje

się leczenie onkologiczne, w tym antracyklinami, lekami celowanymi molekularnie na receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*), inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), inhibitorami proteasomu (PI, *proteasome inhibitors*) i inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*), a także terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cell*) i limfocyty naciekające guz (TIL, *tumour-infiltrating lymphocytes*), ponieważ oznaczanie biomarkerów umożliwia identyfikację tych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia kardioprotekcyjnego [12, 43, 53, 54]. Wyjściowe oznaczenia biomarkerów sercowych w surowicy są wymagane, jeżeli wielkość zmiany stężenia biomarkera ma być wykorzystywana do wykrywania subklinicznego uszkodzenia serca podczas leczenia onkologicznego.

W kilku badaniach u pacjentów pediatrycznych i osób dorosłych wymagających chemioterapii antracyklinami stwierdzono, że wystąpienie dysfunkcji serca związanej z terapią nowotworową (CTRCD, *cancer therapy-related cardiac dysfunction*) było bardziej prawdopodobne u tych pacjentów z chorobą nowotworową, u których stężenie cTn przed leczeniem było zwiększone [56–58]. Większość opublikowanych badań nie raportowała jednak wartości prognostycznej oznaczeń stężenia cTn przed leczeniem, być może z powodu małego odsetka pacjentów z uprzednio

Wyjściową ocenę kliniczną układu krążenia, badanie przedmiotowe i EKG zaleca się u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, u których planuje się kardiotoksyczne leczenie ^a					
	Poziom ryzyka u pacjenta	TTE ^b	NP	cTn	
Antracykliny					
Leki celowane na receptor HER2 ^c					
Fluoropirymidyny					Uprzednio stwierdzona CVD
Uprzednio stwierdzona CVD					
Inhibitory VEGF					Wszyscy pacjenci
TKI BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji ^d					
PI ^e					
Inhibitory RAF i MEK					
ICI					
Ozymertynib					Wszyscy pacjenci
Leczenie za pomocą CAR-T i TIL					Uprzednio stwierdzona CVD
					Wszyscy pacjenci
Radioterapia na pole obejmujące serce					Uprzednio stwierdzona CVD
HSCT					Wszyscy pacjenci

Bardzo duże ryzyko
 Umiarkowane ryzyko
 Małe ryzyko
 Inne stany
 Klasa I
 Klasa IIa
 Klasa IIb

Rycina 7. Zalecenia dotyczące wyjściowej przesiewowej oceny u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych potencjalnie kardiotoksycznymi lekami

^aW tym u pacjentów, u których planuje się terapię deprivacji androgenów w leczeniu raka prostaty, a także stosowanie inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego; ^bTTE jest zalecana jako metoda pierwszego rzutu w celu oceny czynności serca. W celu pomiaru LVEF zaleca się echokardiografię trójwymiarową. U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, u których wykonuje się echokardiografię, zaleca się pomiar GLS, jeżeli ta technika jest dostępna. CMR należy rozważyć, jeżeli echokardiografia jest niedostępna lub niediagnostyczna; ^cNależy rozważyć (klasa IIa, poziom A) wyjściowy pomiar stężenia cTn u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka po chemioterapii antracykliną, a przed rozpoczęciem leczenia celowanego na receptor HER2. Można rozważyć (klasa IIb, poziom C) wyjściowy pomiar stężenia NP i cTn u wszystkich innych pacjentów z grupy małego i umiarkowanego ryzyka; ^dZaleca się (klasa I, poziom C) wyjściową echokardiografię u pacjentów, u których planuje się leczenie dasatynibem; ^eZaleca się (klasa I, poziom B) wyjściowe pomiary stężenia NP i cTn u pacjentów z zajęciem serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich
 Skróty: BCR-ABL, *breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*; BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; CAR-T, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym; CMR, rezonans magnetyczny serca; cTn, troponina sercowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HER2, receptor typu 2 ludzkiego onkogenowego czynnika wzrostu, HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; NP, peptydy natriuretyczne (w tym BNP i NT-proBNP); NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; PI, inhibitory proteasomu; RAF, gwałtownie nasilający się włóknakomiesak; TIL, limfocyty naciekające guz; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej; TTE, echokardiografia przezklatkowa; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Tabela zaleceń 2 — Zalecenia dotyczące oceny elektrokardiograficznej przed leczeniem onkologicznym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W ramach wyjściowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się EKG u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie onkologiczne	I	C
U pacjentów z nieprawidłowym wyjściowym EKG ^c zaleca się skierowanie do kardiologa	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cZaawansowane zaburzenia przewodzenia (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, nasilony blok przedsionkowo-komorowy I stopnia z odstępem PQ >300 ms); załamki Q w ≥2 sąsiednich odprwadzeniach; przerost LV lewej komory; uprzednio nierozpoznane migotanie/trzepotanie przedsionków; wydłużenie QTc po korekcji za pomocą wzoru Fridericii (QTcF = QT³/RR) >450 ms u mężczyzn i >460 ms u kobiet lub inne niepokojące nieprawidłowości w EKG; ^dSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii

rozpoznaną CVD lub małej częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w tych badaniach [55, 59, 60]. W badaniu przeprowadzonym w grupie 251 kobiet otrzymujących trastuzumab z powodu wczesnego raka piersi wykazującego ekspresję HER2 stwierdzono, że u 19% pacjentek, u których w trakcie leczenia trastuzumabem wystąpiła dysfunkcja serca, stężenie troponiny I na początku obserwacji oznaczane ultraczułą metodą było zwiększone (>80 ng/l) [61]. Co więcej, wyjściowo zwiększone stężenie cTnI było wskaźnikiem predykcyjnym braku poprawy czynności serca pomimo optymalnego leczenia HF [61]. Te wyniki zostały potwierdzone w późniejszym badaniu u 533 pacjentek z rakiem piersi, u których dokonywano seryjnych oznaczeń cTn I i cTn T metodą o dużej czułości (hs-cTn, *high-sensitivity cTn*) podczas leczenia trastuzumabem [62]. Zwiększone wyjściowe stężenie cTn (hs-cTnI >40 ng/l, hs-cTnT >14 ng/l) wiązało się z 4-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju dysfunkcji lewej komory (LV, *left ventricular*) [62]. Biorąc jednak pod uwagę duży odsetek pacjentek z wcześniejszą ekspozycją na antracykliny w obu badaniach, to zwiększone stężenie cTn nie było rzeczywistym wyjściowym stężeniem, ponieważ odzwierciedlało stan po chemioterapii antracyklinami, a przed podaniem trastuzumabu. Nie jest jasne, czy stężenie cTn przed leczeniem pozwala przewidywać dysfunkcję LV u pacjentek, u których nie zastosowano jeszcze żadnego leczenia, czy też pacjentek z rakiem piersi, u których stosuje się trastuzumab bez wcześniejszego leczenia antracyklinami.

Innym potencjalnym biomarkerem mogącym służyć do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego są peptydy natriuretyczne. W kilku badaniach wykazano rolę oznaczeń peptydów natriuretycznych przed leczeniem lub zmian stężenia peptydów natriuretycznych jako wskaźnika predykcyjnego CTR-CVT [63–65]. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stężenie peptydu natriuretycznego przez leczenie może być wskaźnikiem predykcyjnym później-

Tabela zaleceń 3 — Zalecenia dotyczące oceny biomarkerów sercowych przed potencjalnie kardiotoksycznym leczeniem

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wyjściowe pomiary stężenia peptydów natriuretycznych ^c i/lub cTn ^d u wszystkich pacjentów z grupy ryzyka CTRCD, jeżeli te biomarkery będą oznaczane podczas leczenia w celu wykrycia CTRCD ^e [53, 55]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cW tym peptydu natriuretycznego typu B (BNP) lub N-końcowego fragmentu propeptydu BNP; ^dTroponina I, troponina T lub hs-cTnT; ^eSzczegółowe zalecenia dotyczące wyjściowych oznaczeń biomarkerów u pacjentów z chorobą nowotworową z grupy małego, umiarkowanego, dużego lub bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej zamieszczone w rozdz. 5
Skróty: cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; hs-cTnT, sercowa troponina T oznaczana metodą o dużej czułości

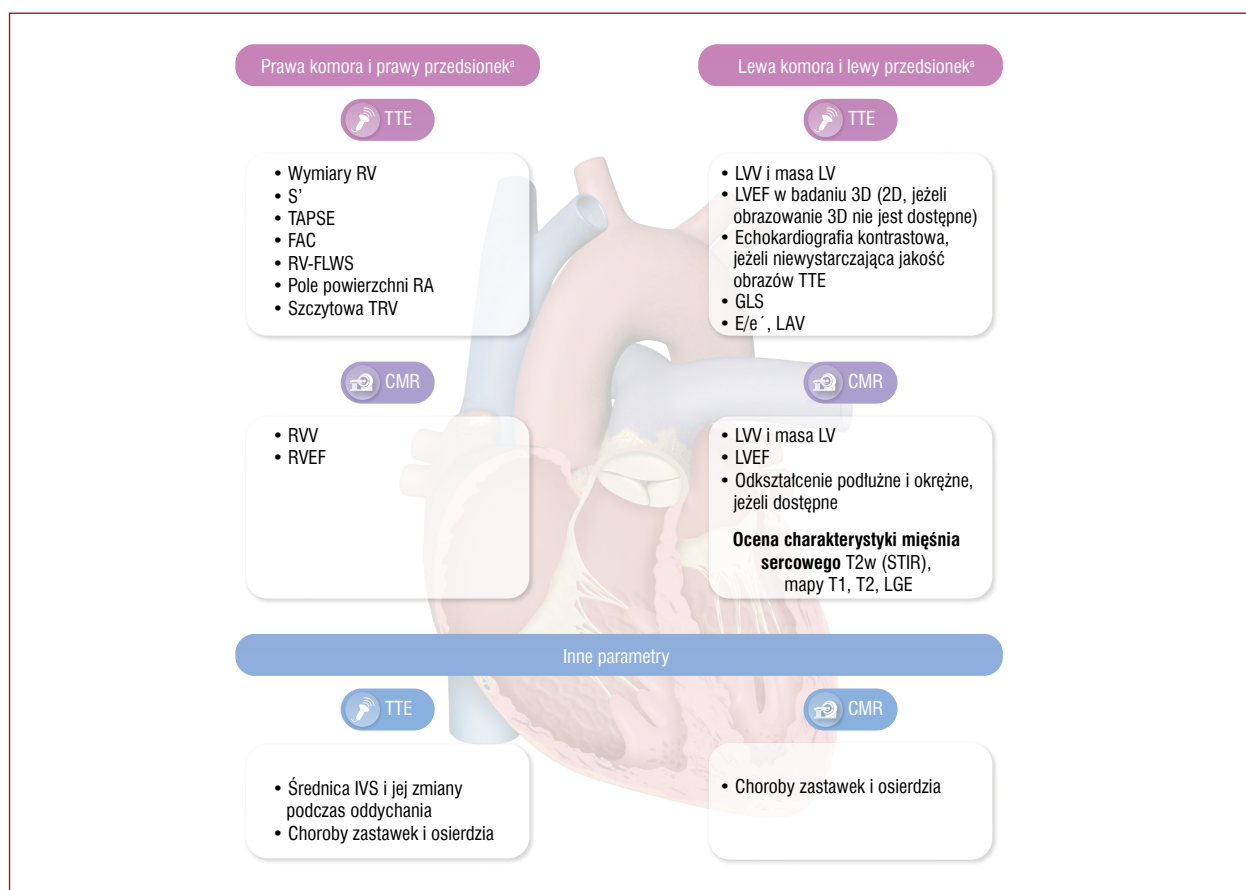
szych niepomyślnych incydentów sercowo-naczyniowych. U 109 pacjentów z nawrotem szpiczaka plazmocyto-owego stężenie BNP >100 pg/ml lub stężenie NT-proBNP >125 pg/ml przed rozpoczęciem leczenia karfilzomibem wiązało się z ilorzem szans późniejszego niepomyślnego incydentu sercowo-naczyniowego wynoszącym 10,8 [66]. Przed leczeniem PI zaleca się więc oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka, natomiast u pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka należy to rozważyć.

Wyjściowo zwiększone stężenie peptydów będących markerami czynności układu krążenia (w tym NT-proBNP) oraz hs-cTnT wykazywało silny związek z umieralnością ogólną u 555 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, co wskazuje, że obecność subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego może być bezpośrednio powiązana z progresją choroby [67]. Natomiast w rejestrze *Cardiovascular Toxicity Induced by Cancer-Related Therapies* (CARDIOTOX) u 855 pacjentów otrzymujących różnego rodzaju leczenie onkologiczne, w tym radioterapię, zwiększone stężenie NT-proBNP i cTn przed leczeniem nie wiązało się z rozwojem ciężkiej CTRCD (LVEF <40% lub jawna klinicznie HF) [68].

Zainteresowanie budzą również inne nowe biomarkery, które mogłyby znaleźć zastosowanie do stratyfikacji ryzyka CTR-CVT przed leczeniem, ale dostępne piśmiennictwo jest ograniczone. Do kandydatów należą mieloperoksydaza, białko C-reaktywne, galektyna-3, metabolity szlaku arginina–tlenek azotu, czynnik różnicowania wzrostu typu 15, łożyskowy czynnik wzrostu, fms-podobna kinaza tyrozynowa 1, mikrocząsteczki kwasu rybonukleinowego oraz immunoglobulina E [60, 69–71]. Obecnie nie ma dowodów, które uzasadniałyby rutynowe oznaczanie tych nowych biomarkerów, i potrzebne są dalsze badania naukowe.

4.5. Obrazowanie układu krążenia

Obrazowanie układu krążenia odgrywa ważną rolę w identyfikacji pacjentów z subkliniczną CVD, pozwalając na określenie zaawansowania współistniejących chorób serca przed decyzjami dotyczącymi leczenia onkologicznego, a także służąc jako punkt odniesienia dla wykrywania zmian w trakcie leczenia i długoterminowej obserwacji [12,



Rycina 8. Zalecane parametry w echokardiografii przekłatkowej i rezonansie magnetycznym serca w ocenie pacjentów z chorobą nowotworową

^aZmiany ciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym i warunków napełniania serca mogą wpływać na pomiary czynności serca
Skróty: 2D, (echokardiografia) dwuwymiarowa; 3D, (echokardiografia) trójwymiarowa; CMR, rezonans magnetyczny serca; E, wczesnorozkurczowa prędkość napływu mitralnego w badaniu dopplerowskim w trybie fali pulsacyjnej; e', wczesnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; FAC, procentowa zmiana pola powierzchni (*fractional area change*); FWLS, odkształcenie podłużne wolnej ściany; GLS, globalne odkształcenie podłużne; IVC, żyła główna dolna; LAV, objętość lewego przedsionka; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; LVV, objętość lewej komory; RA, prawy przedsionek; RV, prawa komora; RVEF, frakcja wyrzutowa prawej komory; RVV, objętość prawej komory; S', skurczowa prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; STIR, sekwencja obrazowania w rezonansie magnetycznym (*short-tau inversion recovery*); TAPSE, amplituda skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego; TTE, echokardiografia przekłatkowa; TRV, prędkość fali zwrotnej trójdzielnej

54, 72–74]. Preferowaną metodą obrazowania na potrzeby stratyfikacji ryzyka przed leczeniem jest echokardiografia przekłatkowa (TTE, *transthoracic echocardiography*), ponieważ umożliwia ona ilościową ocenę czynności LV i prawej komory (RV, *right ventricular*), powiększenia jam serca, przerostu LV, odcinkowych zaburzeń czynności skurczowej, czynności rozkurczowej, VHD, ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary arterial pressure*) oraz chorób osierdzia, a te informacje mogą wpływać na decyzje terapeutyczne [22, 72]. Propozycje elementów składowych wyjściowej oceny echokardiograficznej przedstawiono na **rycynie 8**.

Obecne definicje CTRCD są oparte na zmniejszeniu LVEF i/lub względnych zmianach globalnego odkształcenia podłużnego (GLS, *global longitudinal strain*) (**tab. 3**). Preferowaną techniką echokardiograficzną do oceny LVEF i objętości serca jest echokardiografia trójwymiarowa (3D) [54, 75–79]. Jeżeli echokardiografia 3D nie jest możliwa (np. jest niedostępna lub nie można uzyskać odpowiedniej

jakości obrazów), zaleca się zmodyfikowaną dwupłaszczyznową metodę Simpsona w echokardiografii dwuwymiarowej (2D) [80, 81]. U pacjentów z niedostateczną jakością obrazów w TTE w celu poprawy oceny czynności i objętości LV należy stosować środki kontrastowe poprawiające wizualizację ultrasonograficzną, jeżeli nie udało się dobrze uwidocznić dwóch lub więcej segmentów mięśnia LV [82]. Alternatywnie, u osób ze słabą jakością okien akustycznych należy rozważyć CMR, jeżeli ta metoda jest dostępna (**ryc. 8**) [14, 72, 83, 84]. Jeżeli nie ma możliwości oceny LVEF ani za pomocą TTE, ani za pomocą CMR, jako metodę trzeciego rzutu można rozważyć wentrykulografię radioizotopową metodą bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi (MUGA, *multigated acquisition nuclear imaging*). O ile jest to możliwe, należy jednak unikać stosowania MUGA ze względu na ekspozycję na promieniowanie oraz nie-emożność uzyskania innych ważnych informacji (np. ocena VHD, PAP i GLS).

U wszystkich pacjentów, u których wykonuje się TTE przed rozpoczęciem kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, zaleca się ocenę LVEF i GLS w celu stratyfikacji ryzyka CTR-CVT oraz umożliwienia wykrycia późniejszych zmian tych parametrów podczas leczenia [8, 64]. Podczas chemioterapii dochodzi często do zmian warunków obciążenia serca (np. zwiększenie objętości wewnątrz-naczyniowej z powodu dożylnego podawania płynów, utrata płynów z powodu wymiotów lub biegunki, zmiany ciśnienia tętniczego [BP, *blood pressure*] i częstości rytmu serca spowodowane bólem lub stresem), które mogą wpływać na objętość jam serca oraz ilościową ocenę LVEF i GLS. Podczas spoczynkowej TTE zawsze zaleca się pomiar BP i odnotowanie tego parametru w opisie TTE, ponieważ może on wpływać na pomiary czynności serca. Graniczna (50%–54%) lub zmniejszona (<50%) LVEF przed leczeniem jest czynnikiem ryzyka CTR-CVT w przypadku większości rodzajów kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, w szczególności antracyklinami lub trastuzumabem [12, 24, 74]. Zwiększony wskaźnik objętości końcoworozkurczowej LV przed leczeniem może być wskaźnikiem predykcyjnym poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (objawowa HF lub zgon z przyczyn sercowych) podczas chemioterapii antracyklinami u pacjentów z zachowaną LVEF [85].

Prawidłowa LVEF nie wyklucza CTRCD, a parametry odkształcenia pozwalają na wykrywanie wczesnego upośledzenia czynności skurczowej z wystarczającą wiarygodnością metody [86–89]. Zaleca się, aby przed leczeniem określić GLS, posługując się techniką śledzenia markerów akustycznych w trzech projekcjach koniuszkowych [90], zwłaszcza u pacjentów z grupy umiarkowanego i dużego ryzyka. Wartość GLS przed leczeniem pozwala przewidywać dysfunkcję LV [89–94] u pacjentów otrzymujących antracykliny i/lub trastuzumab. Pomiary odkształcenia mogą być podatne na zmienność między urządzeniami różnych producentów [95] i zaleca się, aby seryjnych pomiarów GLS u danego pacjenta dokonywać z użyciem tego samego urządzenia/oprogramowania. Mediana zmiany GLS o 13,6% pozwalała przewidywać przyszły spadek LVEF, a w tym badaniu górna granica 95% przedziału ufności odpowiadała zmniejszeniu GLS o 15% [93]. Przyjęcie wartości progowej 15% zwiększa swoistość i dlatego jest ona zalecana w czasie monitorowania GLS podczas leczenia onkologicznego. Donoszono, że globalne odkształcenie okrężne [96] pozwala identyfikować pacjentów z grupy ryzyka CTRCD, ale dostępne dane są obecnie niewystarczające, aby można było zalecić rutynowe wykorzystywanie tego parametru. Wyjściowa dysfunkcja rozkurczowa LV może być związana z małym ryzykiem późniejszej dysfunkcji skurczowej, zwłaszcza w przypadku stosowania antracyklin i trastuzumabu, ale dostępne dowody nie są jednoznaczne [97, 98]. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej lub CMR mogą być pomocne w wykrywaniu subklinicznej CVD, takiej jak zwapnienia w tętnicach wieńcowych, lub nieprawidłowych mas wewnątrzsercowych widocznych

Tabela zaleceń 4 — Zalecenia dotyczące metod obrazowania serca u pacjentów z chorobą nowotworową

Zalecenia ogólne	Klasa ^a	Poziom ^b
Jako metodę pierwszego rzutu w celu oceny czynności serca u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się echokardiografię [4, 12, 54, 94]	I	C
Jako preferowaną echokardiograficzną metodę pomiaru LVEF zaleca się echokardiografię trójwymiarową [77–79, 89]	I	B
Zaleca się pomiar GLS, jeżeli jest on dostępny, u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, u których wykonuje się echokardiografię [75, 80, 81, 89, 90, 92, 93, 102, 103]	I	C
Należy rozważyć CMR w celu oceny czynności serca, jeżeli echokardiografia jest niedostępna lub niediagnostyczna [83, 104, 105]	IIa	C
MUGA można rozważyć, jeżeli TTE jest niediagnostyczna, a CMR nie jest dostępny [106–108]	IIb	C
Wyjściowe obrazowanie serca przed potencjalnie kardiotoxycznym leczeniem^c		
Zaleca się wyjściową szczegółową TTE przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej ^d [54]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cSzczegółowe zalecenia dotyczące wyjściowego obrazowania układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą nowotworową z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka CTR-CVT zamieszczono w rozdz. 5; ^dZ wyjątkiem bezobjawowych pacjentów kierowanych na leczenie inhibitorem BCR-ABL, u których należy rozważyć wyjściową TTE (patrz ryc. 7 i rozdz. 5.5.5) Skróty: BCR-ABL, *breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*; CMR, rezonans magnetyczny serca; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; GLS, globalne odkształcenie podłużne; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MUGA, wentrykulografia radioizotopowa metodą bramkowanej scyntygrafii zbioru krwi; TTE, echokardiografia przezklatkowa

w rutynowych badaniach obrazowych wykonywanych w celu oceny zaawansowania nowotworu [99].

W ramach prewencji wtórnej u pacjentów z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi uprzednio występującej CVD dokładna ocena powinna rozpoczynać się od szczegółowej TTE [73]. Jej celem jest zarówno wyjściowa ocena, jak w przypadku prewencji pierwotnej, jak i określenie ciężkości już obecnej CVD. W przypadku słabej jakości lub nienadających się do interpretacji obrazów TTE, a także w przypadku stwierdzenia określonych rodzajów CVD (np. kardiomiopatia przerostowa) należy rozważyć CMR w celu dalszej oceny ryzyka.

Czynnościowe badania obrazowe służące wykrywaniu niedokrwienia mięśnia sercowego — w tym echokardiografia obciążeniowa, ocena perfuzji za pomocą CMR lub radioizotopowe obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego — powinny być wykonywane w celu oceny niedokrwienia u objawowych pacjentów (stabilna dławica piersiowa, duszność ograniczająca aktywność), jeżeli istnieje kliniczne podejrzenie choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), zwłaszcza przed leczeniem onkologicznym wiążącym

się z toksycznym wpływem na naczynia (np. fluoropirymidyny, inhibitory VEGF, inhibitory kinazy tyrozynowej [TKI, *tyrosine kinase inhibitors*] onkogenu BCR-ABL (*breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*)). Alternatywnie, u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem, wiarygodną metodą charakteryzującą się dużą czułością w wykluczaniu CAD z istotnymi zwężeniami jest CCTA [100, 101].

4.6. Ocena wydolności krążeniowo-oddechowej

Maksymalna spiroergometryczna próba wysiłkowa (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) pozwala na ocenę zintegrowanej zdolności układu krążenia do transportu tlenu i substratów energetycznych do mięśni szkieletowych podczas wysiłku fizycznego [109], co określa się mianem wydolności krążeniowo-oddechowej (CRF, *cardiorespiratory fitness*). Spiroergometryczna próba wysiłkowa może w związku z tym pozwalać na bardziej globalną ocenę stanu zdrowia układu krążenia niż narzędzia swoiste dla poszczególnych narządów. Wydolność krążeniowo-oddechowa oceniana za pomocą CPET — typowo mierzona jako maksymalne zużycie tlenu podczas wysiłku [110, 111] lub wyrażana w równoważnikach metabolicznych [111, 112] — jest jednym z najpewniejszych wskaźników predykcyjnych zdrowia układu krążenia i długowieczności [113, 114], a jej ocena poprawia klasyfikację ryzyka [115–121]. Dowody dotyczące wykonywania CPET przed leczeniem są ograniczone do przedoperacyjnej stratyfikacji ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z nowotworami płuc [122], okrężnicy [123] i odbytnicy [124]. Nie wiadomo, czy CPET wykonywana przed kardiotoxycznym leczeniem onkologicznym ma wartość prognostyczną w odniesieniu do przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych.

4.7. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przed operacją z powodu nowotworu

Leczenie chirurgiczne pozostaje głównym sposobem leczenia wielu nowotworów. Zespoły kardiologiczne powinny angażować się w przedoperacyjną stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w celu identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka, wdrażania ich odpowiedniego leczenia oraz prowadzenia dalszego nadzoru [5].

U pacjentów poddawanych operacjom onkologicznym powikłania sercowe w okresie okołoperacyjnym zależą od czynników ryzyka związanych z pacjentem, rodzaju nowotworu, innego równolegle stosowanego leczenia onkologicznego oraz oczekiwanego ryzyka chirurgicznego. W celu zapewnienia bezpieczeństwa operacji onkologicznych konsultacje powinny być ukierunkowane na: 1) pacjentów z wcześniejszą istotną lub objawową CVD; 2) pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej na podstawie wyjściowej oceny ryzyka za pomocą narzędzi opracowanych przez HFA-ICOS [12], kiedy planowane jest adjuwantowe leczenie onkologiczne (po operacji); oraz 3) pacjentów, którzy otrzymali potencjalne kardiotoxyczne neoadjuwantowe leczenie onkologiczne (przed operacją). Przedoperacyjna ocena kliniczna nie powinna opóźniać operacji. Uzupełniające badania wymagane u pacjentów w grupach 1 i 2 powinny być zgodne z ogólnymi wytycznymi ESC [125], natomiast w grupie 3 celem oceny przedoperacyjnej powinno być potwierdzenie, że podczas monitorowania kardiologicznego w trakcie dotychczasowego leczenia onkologicznego nie wystąpiły istotne incydenty (rozdz. 5). W tabeli 6 podsumowano czynniki, które mogą wpływać na ryzyko w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych operacjom onkologicznym.

Tabela 6. Czynniki, które mogą wpływać na ryzyko w okresie okołoperacyjnym u pacjentów operowanych z powodu nowotworu, oraz strategie prewencji

	Czynniki, które mogą wpływać na ryzyko w okresie okołoperacyjnym u pacjentów operowanych z powodu nowotworu	Strategie prewencji
Czynniki związane z pacjentem	<ul style="list-style-type: none"> Czynniki ryzyka związane ze stylem życia: palenie tytoniu, otyłość, siedzący tryb życia Źle kontrolowane CVRF: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca Uprzednio stwierdzona CVD, w tym CTR-CVT Leki kardiologiczne zwiększające ryzyko krwawienia w okresie okołoperacyjnym (np. przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwne) Przebyta choroba nowotworowa Obecny rodzaj, stadium zaawansowania i umiejscowienie nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> Optymalne leczenie CVRF i CVD (rozdz. 5) Optymalizacja strategii prewencji VTE i ATE (rozdz. 6)
Leczenie neoadjuwantowe	<ul style="list-style-type: none"> Kardiotoxyczne leczenie neoadjuwantowe (patrz rozdz. 5; zwłaszcza chemioterapia antracyklinami i/lub trastuzumab, ICI, inhibitory VEGF, fluoropirymidyny oraz radioterapia obejmująca klatkę piersiową) Leki onkologiczne zwiększające ryzyko krwawienia w okresie okołoperacyjnym (np. inhibitory VEGF, inhibitory BTK) Małopłytkowość wywołana przez leczenie onkologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> Zapewnienie optymalnego monitorowania układu sercowo-naczyniowego podczas leczenia neoadjuwantowego (rozdz. 5) Optymalizacja strategii prewencji VTE i ATE (rozdz. 6)

Skróty: ATE, tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowego; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

4.8. Badania genetyczne

Badania genów kandydatów i asocjacji w obrębie całego genomu doprowadziły do identyfikacji 40 genów kandydatów i polimorfizmów pojedynczych nukleotydów wykazujących związek z dysfunkcją serca związaną ze stosowaniem antracyklin [37, 126–128]. Należy zauważyć, że wraz z wprowadzeniem immunoterapii predyspozycja genetyczna do CTR-CVT może nie ograniczać się do genów w komórkach linii zarodkowych. W badaniu u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego związanym z ICI stwierdzono, że selektywne, klonalne populacje komórek T naciekające mięsień sercowy były identyczne z tymi obecnymi w guzach i mięśniach szkieletowych, a sekwencjonowanie kwasów rybonukleinowych ujawniło ekspresję genów swoistych dla serca w guzie [129], co wskazuje na intrygującą możliwość, że mutacje somatyczne obecne w guzie mogłyby przyczynić się do CTR-CVT. W wytycznych zamieszczono listę wariantów genetycznych związanych z występowaniem CVD podczas leczenia onkologicznego (Suplement, tab. S9), a zagadnienie to było przedmiotem niedawnego przeglądu [38].

Obecnie nie zaleca się rutynowego wykorzystywania badań genetycznych do oceny ryzyka CTR-CVT przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. W przyszłości spersonalizowane podejście do diagnostyki genetycznej może ułatwić zdefiniowanie indywidualnej podatności na CVD wśród pacjentów z chorobą nowotworową i konieczne są dalsze badania dotyczące tych zagadnień.

5. PREWENCJA I MONITOROWANIE POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH PODCZAS LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

5.1. Zasady ogólne

Ryzyko CTR-CVT może różnić się w zależności od rodzaju i stadium zaawansowania nowotworu, stosowanych leków przeciwnowotworowych, ich dawek, a także chorób współistniejących. Niektóre skojarzenia metod leczenia (lek–lek lub lek–radioterapia) mogą wywierać synergistyczny toksyczny wpływ na serce, być może w zależności od momentu stosowania tych metod leczenia (sekwencyjnie lub jednocześnie) oraz wcześniejszych chorób współistniejących. Omówienie patofizjologii CTR-CVT wykracza poza zakres tematyki niniejszych wytycznych, a zagadnienia te zostały szczegółowo przedstawione w podręczniku ESC CardioMed [130].

Choroby układu krążenia i nowotwory mają wspólne czynniki ryzyka, zarówno modyfikowalne jak i niemodyfikowalne (ryc. 3) [4, 131, 132]. Pierwszym krokiem jest optymalizacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego związanych ze stylem życia, w tym zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu do maksymalnie 100 g tygodniowo oraz utrzymywanie odpowiedniej aktywności fizycznej [30]. Leczenie wysiłkiem fizycznym wydaje się obiecującym sposobem przeciwdziałania efektem niepożądanym leczenia przeciwnowotworowe-

go, a podczas leczenia onkologicznego można zalecać różnego rodzaju trening w zależności od indywidualnej charakterystyki pacjenta [133]. Zdrowy styl życia zmniejsza ryzyko nowotworów, CVD oraz przejścia od rozpoznanego nowotworu do późniejszej CVD [134, 135].

Obniżona CRF wiąże się z większą częstością występowania ostrej i przewlekłej CTR-CVT, a wysiłek fizyczny wywiera korzystny wpływ na CRF podczas chemioterapii, chociaż w niedawnej metaanalizie uzyskano niejasne wyniki w kwestii możliwości zapobiegania CTRCD poprzez wysiłek fizyczny [136, 137]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego muszą być korygowane, co obejmuje intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego [138], cukrzycy [139] i zaburzeń lipidowych [140], a współistniejące CVD i inne poddające się modyfikacji choroby współistniejące powinny być leczone zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi prewencji CVD w praktyce klinicznej (ryc. 9) [19].

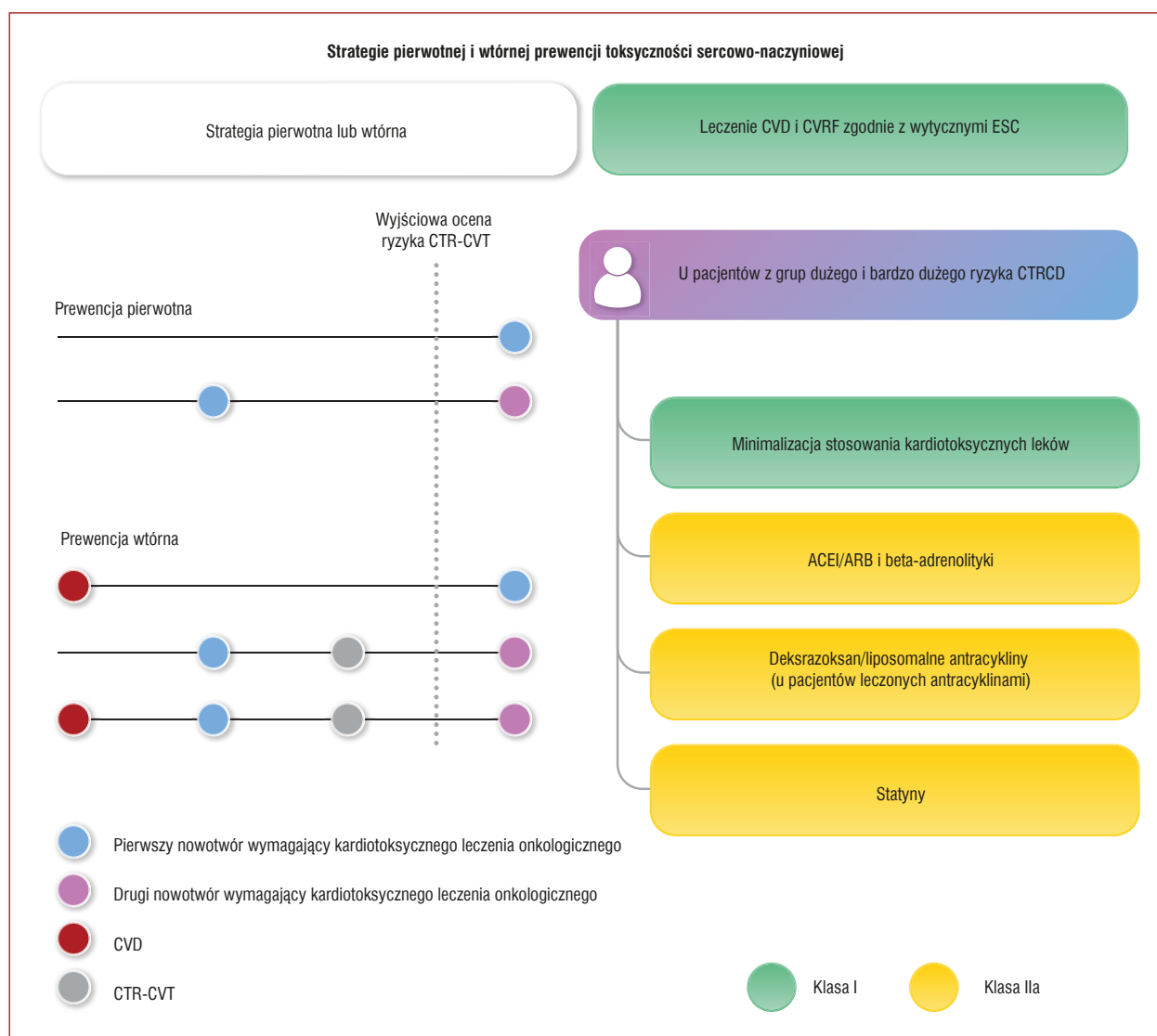
Szczególną uwagę należy również zwrócić na polipragmatyzację, którą obserwuje się często u pacjentów z chorobą nowotworową. Stosowanie leków, które mogą interferować z leczeniem onkologicznym, należy ograniczać do niezbędnego minimum, a także aktywnie monitorować sercowo-naczyniowe działania niepożądane leczenia onkologicznego oraz interakcje lekowe [141]. Należy wyrównywać zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokalemia i hipomagnezemia. Plan działań mających na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinien zostać uzgodniony z zespołem prowadzącym leczenie nowotworu, lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej oraz samym pacjentem w celu koordynacji strategii leczenia.

5.2. Strategie prewencji pierwotnej

Celem prewencji pierwotnej CTR-CVT jest unikanie lub minimalizacja rozwoju uszkodzenia układu krążenia spowodowanego leczeniem onkologicznym u pacjentów bez CVD [12, 142], a u złożonych pacjentów z chorobą nowotworową i wieloma chorobami współistniejącymi działania te wymagają multidyscyplinarnego, zespołowego przedyskutowania w gronie onkologów i kardiologów [4, 21, 22, 43, 143, 144].

5.2.1. Pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej podczas chemioterapii antracyklinami

Leczenie neurohormonalne podczas chemioterapii antracyklinami (połączonej lub niepołączonej z późniejszym leczeniem trastuzumabem) ograniczyło ryzyko istotnego zmniejszenia LVEF podczas obserwacji w kilku małych randomizowanych, kontrolowanych próbach klinicznych (RCT, *randomized controlled trial*) (Suplement, tab. S10) [145–154]. W niedawnych metaanalizach obejmujących pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących antracykliny i leki celowane na receptor HER2 stwierdzono, że inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron, beta-adrenolityki i antagoniści receptora mineralokortykoidowego przynoszą istotne korzyści pod względem



Rycina 9. Pierwotna i wtórna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej

Po lewej stronie przedstawiono przykłady pięciu różnych strategii prewencji pierwotnej lub wtórnej w zależności od wywiadu uprzednio stwierdzonej CVD i/lub wcześniejszej CTR-CVT. Po prawej stronie opisano ogólne strategie zmniejszania ryzyka CTR-CVT u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka CTRCD

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [12]

zapobiegania redukcji LVEF, ale nie wykazano statystycznie istotnych różnic częstości występowania jawnej klinicznie HF lub innych klinicznych wyników leczenia (Suplement, tab. S11) [155–160]. Może to częściowo wynikać z tego, że do większości prób klinicznych włączano pacjentów z małym wyjściowym ryzykiem CTRCD, a więc potrzebne są większe RCT w populacjach dużego ryzyka.

Z perspektywy onkologicznej badano strategie postępowania służące zmniejszeniu toksyczności antrycyn poprzez modyfikacje długości wlewu i intensywności dawkowania [161]. Deksraksosan i antrycyny liposomalne są obecnie zarejestrowane do stosowania u pacjentów z dużym i bardzo dużym ryzykiem CTRCD, a także pacjentów, którzy otrzymali już dużą skumulo-

waną dawkę antrycyn [158, 162–167]. Deksraksosan chroni przed CTRCD wywołaną przez antrycyny. Lek ten jest obecnie formalnie dopuszczony do stosowania u dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którym podano już skumulowaną dawkę antrycyn wynoszącą 300 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnik (tab. 5; Suplement, tab. S12) [163]. W praktyce klinicznej wlew dekstraksosanu (stosunek dawki dekstraksosanu do doksorubicyny wynosi 10:1, np. 500 mg/m² dekstraksosanu dla dawki 50 mg/m² doksorubicyny) powinien być rozważany (co najmniej 30 min przed każdym podaniem dawki antrycyny) u dorosłych pacjentek z chorobą nowotworową, u których planuje się podanie dużej łącznej dawki antrycyny jako lecze-

Tabela zaleceń 5 — Zalecenia dotyczące pierwotnej prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Przed leczeniem onkologicznym ^c , w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się leczenie CVRF zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi prewencji CVD w praktyce klinicznej [19]	I	C
Należy rozważyć deksrazoksan u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, jeżeli wskazana jest chemioterapia antracyklinami ^d [158]	Ila	B
Należy rozważyć liposomalne antracykliny u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, jeżeli wskazana jest chemioterapia antracyklinami ^e [164, 165, 168]	Ila	B
ACEI lub ARB oraz beta-adrenolityki zalecane w HF ^f należy rozważać w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących antracykliny i/lub leki celowane na receptor HER2 [145, 150, 155–157, 159, 160, 175]	Ila	B
ACEI lub ARB oraz beta-adrenolityki zalecane w HF ^f należy rozważać w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących celowane leki onkologiczne, które mogą wywoływać HF ^g	Ila	C
Statyny należy rozważać w ramach prewencji pierwotnej u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej ^h [149, 176–185]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cBez opóźniania leczenia onkologicznego; ^dWedług Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*): ≥ 350 mg/m² dokсорubicyny lub dawka równoważna; według amerykańskiej Agencji Żywności i Leków: ≥ 300 mg/m² dokсорubicyny lub dawka równoważna;

^eOmówienie typów liposomalnej dokсорubicyny i nowotworów — patrz rozdz. 5.2.1; ^fKarwedilol (preferowany beta-adrenolityk w celu kardioprotekcji, jeżeli nie ma przeciwwskazań) [186], bisoprolol, bursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu oraz nebiwozol; ^gInhibitory VEGF i bewacyzumab, inhibitory RAF, inhibitory MEK, PI, dasatynib, ponatynib i ozymertynib; ^hW ocenie za pomocą narzędzi opracowanych przez HFA-ICOS (rozdz. 4.1, tab. 4)

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; PI, inhibitory proteasomu; RAF, gwałtownie nasilający się włóknakiomęsak; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

nia umożliwiające wyleczenie nowotworu, a także u pacjentek z dużym lub bardzo dużym ryzykiem CTRCD (w tym pacjentek z uprzednio występującą HF lub niską

prawidłową bądź obniżoną LVEF), u których chemioterapię antracyklinami uważa się za konieczną [163].

Zastosowanie pegylowanej lub niepegylowanej liposomalnej dokсорubicyny [164, 165, 168] umożliwiła modyfikację farmakokinetyki i dystrybucji tkankowej tego leku bez pogorszenia jego skuteczności przeciwnowotworowej. Pegylowana i niepegylowana liposomalna dokсорubicyna jest zarejestrowana do stosowania w przerzutowym raku piersi, a pegylowana liposomalna dokсорubicyna została również zarejestrowana do stosowania w zaawansowanym raku jajnika, mięsaku Kaposiego związanym z zespołem nabytego niedoboru odporności oraz w szpiczaku plazmocytowym. W niedawnej metaanalizie 19 prób klinicznych, w których liposomalną dokсорubicynę stosowano zarówno jako leczenie adjuwantowe, jak i leczenie przerzutowego nowotworu, stwierdzono, że lek ten był mniej kardiotoksyczny niż konwencjonalna dokсорubicyna [165]. Dostępna jest również liposomalna daunorubicyna, która może być stosowana zamiast daunorubicyny u pacjentów z ostrą białaczką i dysfunkcją LV występującą już przed leczeniem [164, 165].

5.2.2. Pierwotna prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez radioterapię

Pierwotna prewencji uszkodzenia układu krążenia wywołanego przez radioterapię zależy od postępu technologicznego, który umożliwia lepsze celowanie radioterapii, dzięki czemu można utrzymać lub zwiększyć jej skuteczność onkologiczną, jednocześnie zmniejszając CTR-CVT [169, 170]. Celem nowoczesnych technik jest minimalizacja średniej dawki pochłoniętej przez serce (MHD, *mean heart dose*) albo poprzez odpowiednie kształtowanie rozkładu dawki (radioterapia z modulacją intensywności), albo poprzez sterowanie czynnością oddechową (bramkowanie lub wstrzymywanie oddechu) [171, 172]. Terapia protonowa stwarza potencjał dalszego zmniejszenia ekspozycji sąsiednich zdrowych narządów [173]. Całkowite uniknięcie ekspozycji serca nie zawsze jest jednak możliwe ze względu na bliskość guza (np. centralnie umiejscowione guzy płuca, chłoniaki śródpiersia, napromienianie węzłów *wewnętrznego* łańcucha piersiowego w raku piersi). U pacjentów, u których radioterapia odgrywa jedynie rolę konsolidacyjną, a ryzyko uszkodzenia układu krążenia wywołanego przez radioterapię jest bardzo duże (np. ze względu na czynniki ryzyka obecne przed leczeniem), konieczna jest multidyscyplinarna zespołowa ocena w celu rozważenia stosunku korzyści do ryzyka w związku z radioterapią [171, 174].

Nie ma żadnych sposobów leczenia zachowawczego o udowodnionej korzyści w prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez radioterapię. Jednym z elementów składowych uszkodzenia układu krążenia wywołanego przez radioterapię jest przyspieszenie rozwoju uprzednio obecnej CAD, a więc zaleca się ścisłą kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela zaleceń 6 — Zalecenie dotyczące wtórnej prewencji toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Przed leczeniem onkologicznym ^c , w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się leczenie CVD zgodnie z odpowiednimi wytycznymi ESC	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cBez opóźniania leczenia onkologicznego
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

5.3. Strategie prewencji wtórnej

Pojęcie prewencji wtórnej odnosi się do interwencji u pacjentów z uprzednio obecną CVD, w tym wcześniejszą CTR-CVT, a także nową CTR-CVT pojawiającą się podczas leczenia onkologicznego. Choroby układu krążenia i choroby współistniejące powinny być optymalnie leczone zarówno przed leczeniem onkologicznym, jak i w jego trakcie, jak omówiono we wcześniejszych rozdziałach. U pacjentów, u których stosuje się określone metody kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, zaleca się systematyczną ocenę kliniczną, badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe w celu oceny układu krążenia (w tym 12-odprowadzeniowe EKG, TTE i oznaczenia biomarkerów sercowych), a częstotliwość nadzoru zależy od wyjściowego ryzyka oraz wystąpienia nowej CTR-CVT [5, 12, 33, 53, 54, 187–190].

5.4. Nadzór kardiologiczny podczas leczenia onkologicznego

Podczas leczenia onkologicznego zaleca się uważną ocenę kliniczną i badanie przedmiotowe w celu wykrywania wczesnych objawów podmiotowych i przedmiotowych CTR-CVT. Monitorowanie EKG jest wymagane u pacjentów zagrożonych zaburzeniami rytmu serca, zgodnie z protokołami postępowania dla poszczególnych leków.

5.4.1. Oznaczanie biomarkerów sercowych w surowicy

Podczas leczenia onkologicznego należy wykorzystywać oznaczenia peptydów natriuretycznych i cTn do przesiewowego wykrywania i rozpoznawania CTRCD, a oznaczenia te mogą również być przydatne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [55, 63, 191–194]. Uwalnianie cTn i peptydów natriuretycznych jest różne w przypadku różnych metod leczenia onkologicznego. Wzrost stężenia biomarkerów powinien więc być interpretowany w kontekście sytuacji klinicznej u danego pacjenta (moment leczenia onkologicznego i choroby współistniejące).

Należy zauważyć, że nie ustalono powszechnie akceptowanych progowych i referencyjnych wartości biomarkerów sercowo-naczyniowych dla pacjentów z chorobą nowotworową lub pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne. Ponadto stężenia peptydów natriuretycznych i cTn mogą różnić się między lokalnymi laboratoriami i mogą być modyfikowane przez wiele czynników, w tym

wiek, płeć, czynność nerek, otyłość, zakażenia oraz choroby współistniejące, takie jak AF i zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) [53, 63, 195–197].

5.4.2. Obrazowanie serca

Obrazowanie serca odgrywa krytyczną rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych w trakcie leczenia onkologicznego [72, 198]. Metody obrazowania — a zwłaszcza zaawansowane techniki echokardiograficzne i CMR — ułatwiają wczesne rozpoznawanie i leczenie CTR-CVT [22, 54, 94]. Częstotliwość monitorowania serca za pomocą badań obrazowych w trakcie leczenia onkologicznego powinna być dostosowana do ryzyka oszacowanego przed leczeniem [12] oraz oczekiwanych przejawów CTR-CVT [54]. Zastosowana metoda obrazowania serca powinna być zależna od lokalnych kompetencji i dostępności, ale zaleca się stosowanie tej samej metody obrazowania (tj. 3D TTE, 2D TTE, CMR) w ciągu całego leczenia w celu zmniejszenia wpływu zmienności między metodami [94, 199, 200]. Obrazowanie serca powinno być wykonywane zawsze wtedy, kiedy u pacjentów otrzymujących kardiotoxyczne leczenie wystąpią nowe objawy ze strony serca.

Nowe definicje CTRCD przedstawiono w rozdziale 3 [1]. Wczesne wykrycie bezobjawowej CTRCD umożliwia klinicyście zastosowanie leczenia kardioprotekcyjnego, zanim dojdzie do istotnego zmniejszenia LVEF, które może, ale nie musi być odwracalne, a także zmniejsza ryzyko przerwania leczenia onkologicznego, co mogłoby wpłynąć na przeżywalność pacjentów [22, 43, 72, 94]. W celu rozpoznawania i leczenia bezobjawowej CTRCD podczas leczenia onkologicznego preferowaną metodą wykrywania i potwierdzania dysfunkcji serca jest TTE, w tym ocena LVEF w badaniu 3D oraz ocena GLS [72, 83, 93, 102]. Ocena GLS jest szczególnie ważna u pacjentów z niską prawidłową LVEF w celu potwierdzenia lub wykluczenia bezobjawowego uszkodzenia mięśnia sercowego [201]. Zaleca się, aby do oceny GLS podczas leczenia onkologicznego stosować sprzęt tego samego producenta, aby możliwe było dokładne porównanie wartości uzyskanych w kolejnych badaniach [73]. Ocena względnej zmiany GLS jest w związku z tym proponowana jako idealne narzędzie do wykrywania bezobjawowej łagodnej CTRCD [1, 4, 94]. W ostatnich latach w piśmiennictwie rozważano różne wartości progowe [93, 202, 203]. Obecnie zalecaną wartością progową jest względne zmniejszenie GLS o >15% w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem, ponieważ odpowiada to górnej granicy 95-procentowego przedziału ufności w metaanalizie, w której oceniano GLS jako wskaźnik predykcyjny istotnego zmniejszenia LVEF w trakcie dalszej obserwacji [93]. Posługiwanie się wartością progową 15% umożliwi maksymalizację swoistości i minimalizację nadrozpoznowania CTRCD, co pozwoli na trafniejsze podejmowanie decyzji dotyczących leczenia kardioprotekcyjnego [1, 4, 93].

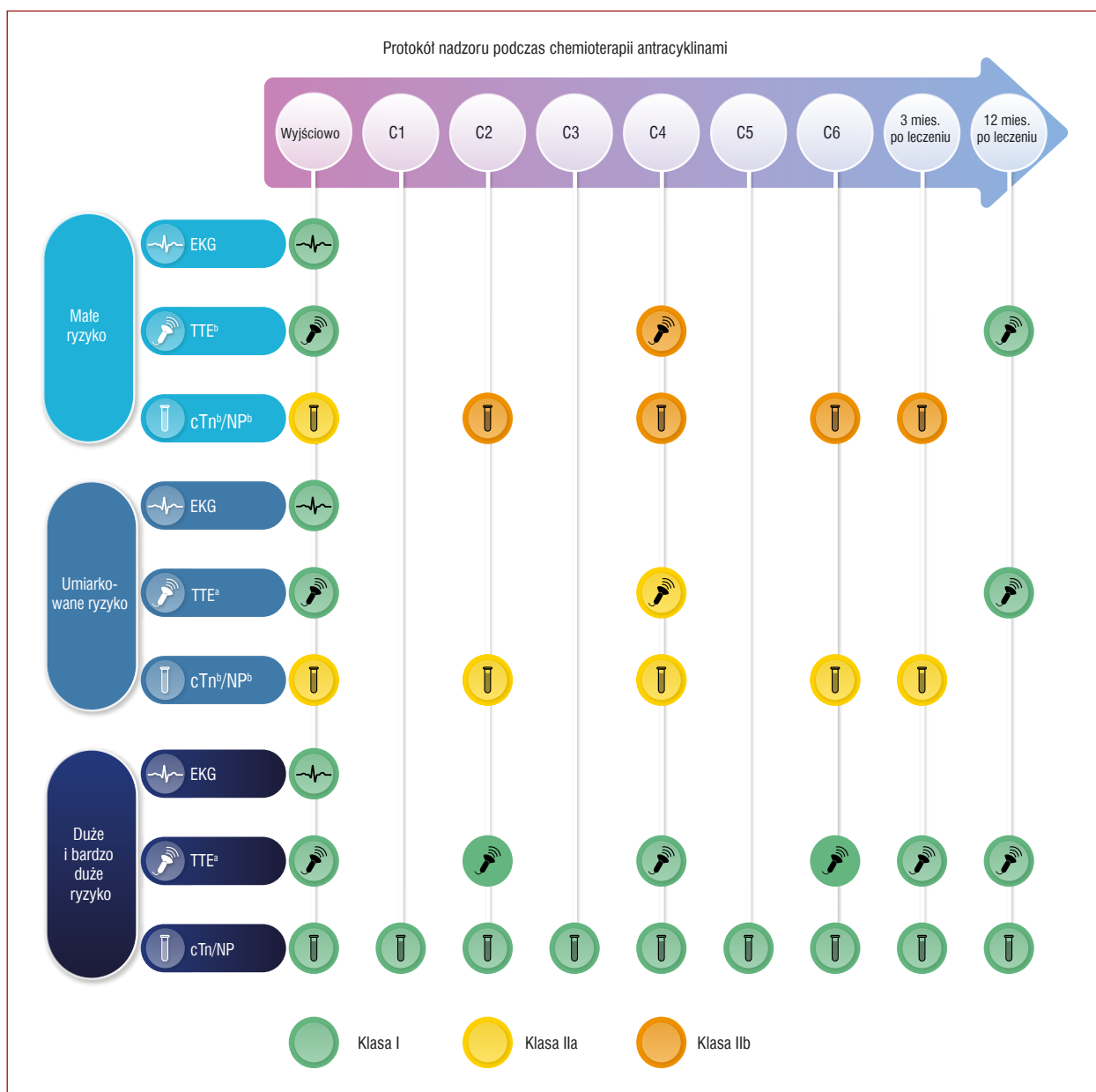
U pacjentów ze słabą jakością obrazów w TTE lub kiedy TTE jest niediagnostyczna, należy rozważyć CMR, w tym z użyciem techniki *fast strain-encoded* CMR, jeżeli ta technika jest dostępna [105, 204–206]. MUGA można rozważać jako metodę obrazową trzeciego rzutu.

5.5. Protokoły monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego

5.5.1. Chemioterapia antracyklinami

Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym wywołana przez antracykliny jest zależnym od dawki, kumulującym się procesem o zmiennym początku, który może ujawnić się jako objawowa lub bezobjawowa CTRCD [4].

Na **rycynie 10** podsumowano zalecany protokół monitorowania podczas leczenia antracyklinami w zależności od ryzyka CTRCD przed leczeniem (**tab. 4**). Ocena kliniczna połączona z oznaczaniem biomarkerów sercowych (cTn i peptydy natriuretyczne) oraz TTE (w tym oceną LVEF w badaniu 3D oraz oceną GLS) może pozwolić na identyfikację zarówno objawowej, jak i bezobjawowej CTRCD z odpowiednio dużą ujemną wartością predykcyjną prawi-



Rycina 10. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących chemioterapię antracyklinami

^aNależy rozważyć rezonans magnetyczny serca w celu oceny czynności serca, jeżeli TTE jest niedostępna lub niediagnostyczna. U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka należy rozważyć TTE po podaniu łącznej dawki ≥ 250 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnika. U pacjentów z grupy małego ryzyka można rozważyć TTE po podaniu łącznej dawki ≥ 250 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnika; ^bOznaczenia stężenia NP i/lub cTn zaleca się u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, jeżeli te biomarkery będą wykorzystywane podczas monitorowania leczenia. U pacjentów z grupy małego ryzyka można rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP co dwa cykle podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia (klasa IIb, poziom C). U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka oraz pacjentów z grupy małego ryzyka, którym podaje się łączną dawkę ≥ 250 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnik, należy rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP co dwa cykle podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia (klasa IIa, poziom C)

Tabela zaleceń 7 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy po leczeniu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
TTE		
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed chemioterapią antracyklinami zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne [12, 24, 208–210]	I	B
U wszystkich osób dorosłych, u których zastosowano chemioterapię antracyklinami, zaleca się echokardiografię w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia [208]	I	B
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się echokardiografię co dwa cykle chemioterapii oraz w ciągu 3 mies. od zakończenia leczenia [24, 208–210]	I	C
U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka należy rozważyć dodatkową ocenę echokardiograficzną po podaniu łącznej dawki ≥ 250 mg/m ² doksorubicyny lub jej równoważnika [7]	IIa	C
U pacjentów z grupy małego ryzyka można rozważyć dodatkową ocenę echokardiograficzną po podaniu łącznej dawki ≥ 250 mg/m ² doksorubicyny lub jej równoważnika [7]	IIb	C
Biomarkery sercowe w surowicy		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka przed chemioterapią antracyklinami zaleca się wyjściowe oznaczenia stężenia NP i cTn [55, 65, 211]	I	B
U pacjentów z grup małego i pośredniego ryzyka przed chemioterapią antracyklinami należy rozważyć wyjściowe oznaczenia stężenia NP i cTn [211]	IIa	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się monitorowanie stężenia cTn i NP przez każdym cyklem podczas chemioterapii antracyklinami oraz po 3 i 12 mies. od zakończenia leczenia [55, 175, 211]	I	B
U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka oraz pacjentów z grupy małego ryzyka, którym podaje się łączną dawkę ≥ 250 mg/m ² doksorubicyny lub jej równoważnik, należy rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP co dwa cykle podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu 3 mies. od zakończenia leczenia [55, 59, 212, 213]	IIa	C
U pacjentów z grupy małego ryzyka można rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP co dwa cykle podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu 3 mies. od zakończenia leczenia [55, 59, 212, 213]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cJeżeli echokardiografia jest niedostępna lub niediagnostyczna, należy postępować zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi wyboru metod obrazowania serca (patrz rozdz. 4.5)
Skróty: cTn, troponina sercowa; NP, peptydy natriuretyczne; TTE, echokardiografia przezklatkowa

dłowych wyników tej oceny. To zagadnienie zostało szczególnie omówione w dwóch niedawnych stanowiskach ekspertów receptor HFA [53, 54]. Klasyfikowanie pacjentów w zależności od ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez antracykliny umożliwiło wczesne wprowadzanie personalizowanych strategii prewencji (rozdz. 5.2.1) [14]. U pacjentów z uprzednio obecną CVD należy stosować leczenie zachowawcze zgodnie z wytycznymi [14, 19, 207].

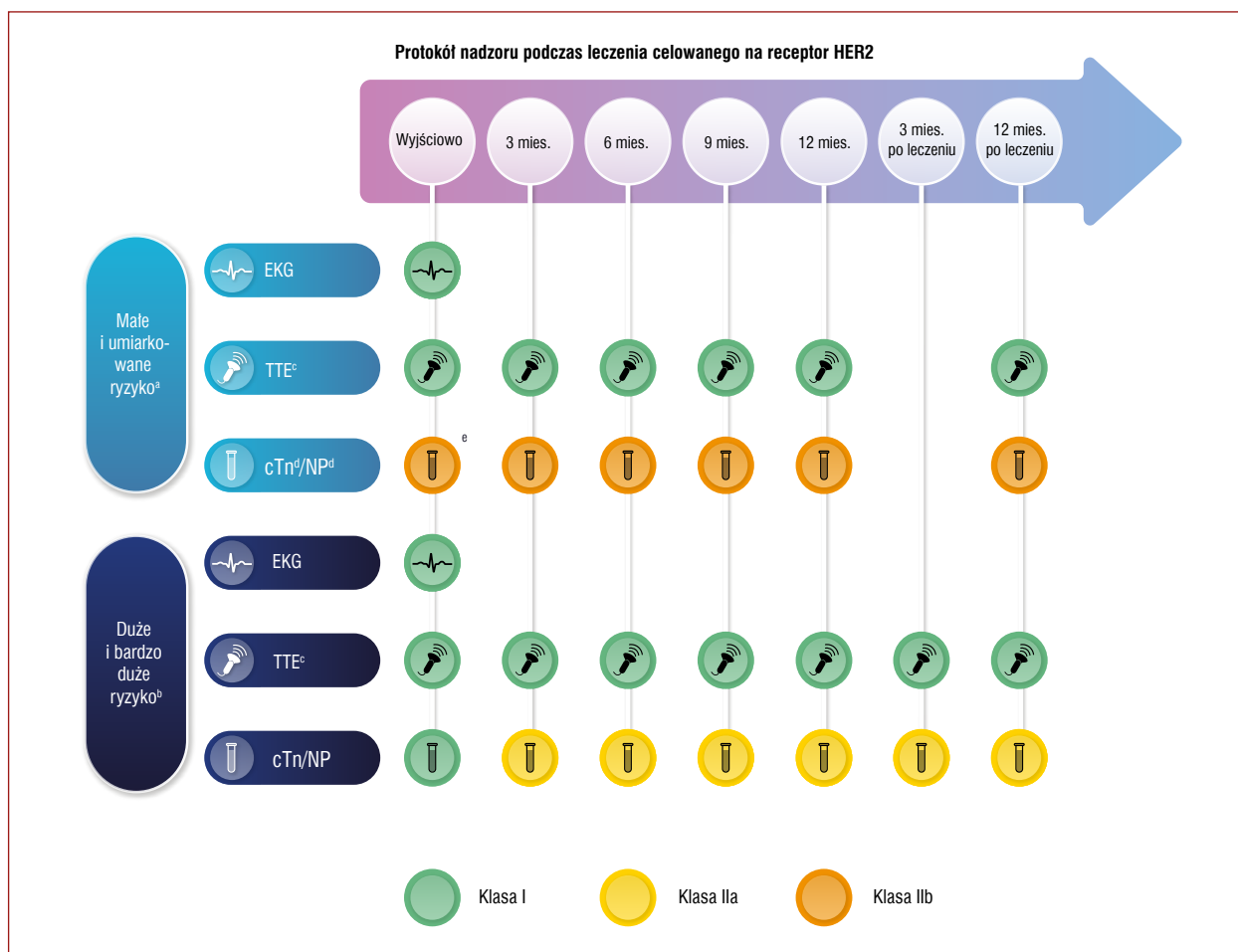
5.5.2. Leki celowane na receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu

Leki celowane na receptor HER2 są kluczowym elementem leczenia u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2, zarówno we wczesnym, jak i przerzutowym stadium. Do stosowania jako leczenie neoadjuwantowe i/lub adjuwantowe zarejestrowane są obecnie trastuzumab, pertuzumab, koniugat trastuzumab-emtanzyna oraz neratynib. Do leczenia przerzutowego raka zarejestrowane są obecnie trastuzumab, pertuzumab, koniugat trastuzumab-emtanzyna, tukatynib oraz koniugat trastuzumab-derukstekan [214–216]. Trastuzumab może być również stosowany w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz kapecytabiną lub 5-fluorouracylem (5-FU) u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2. Uważa

się, że leki celowane na receptor HER2 mogą prowadzić do dysfunkcji LV nawet u 15%–20% pacjentów, a następnie do jawnej HF, jeżeli nie prowadzi się odpowiedniego nadzoru, a także u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka [217–220]. W ramach nadzoru zaleca się monitorowanie czynności LV poprzez ocenę LVEF i GLS przed leczeniem oraz co 3 miesiące podczas leczenia celowanego na receptor HER2 (ryc. 11) [22]. Ten pojedynczy algorytm nie został jednak oddzielnie zbadany u pacjentów z grupy małego lub dużego ryzyka i u pacjentów z grupy dużego ryzyka zaleca się większą częstotliwość oceny (w zależności od lokalnej dostępności).

Wykorzystywanie oznaczeń biomarkerów sercowych w surowicy do wykrywania CTRCD podczas leczenia celowanego na receptor HER2 zostało słabiej zdefiniowane [217]. Należy rozważyć oznaczenie cTn u pacjentek z rakiem piersi po chemioterapii opartej na podawaniu antracykliny, ale przed leczeniem trastuzumabem, ponieważ zwiększone stężenie cTn identyfikuje grupę większego ryzyka CTRCD wywołanej przez trastuzumab. Seryjne oznaczenia peptydów natriuretycznych były bardziej czułe niż oznaczenia cTn jako wskaźnik predykcijny późniejszego zmniejszenia LVEF podczas leczenia trastuzumabem [74].

U pacjentek wymagających adjuwantowej chemioterapii oraz leczenia celowanego na receptor HER2 należy



Rycina 11. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u osób otrzymujących leczenie celowane na receptor HER2

Ten protokół odnosi się do monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej u osób otrzymujących neoadjuwantowe lub adjuwantowe leczenie celowane na receptor HER2 z powodu choroby nieprzerzutowej lub w ciągu pierwszego roku choroby przerzutowej. Oceny stężenia biomarkerów najlepiej jest dokonywać przed danym cyklem leczenia trastuzumabem. TTE należy wykonywać w drugim lub trzecim tygodniu 3-tygodniowego cyklu leczenia trastuzumabem

^aU osób z grupy małego ryzyka z wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2, które są bezobjawowe i których wynik oceny po 3 miesiącach był prawidłowy, można rozważyć zmniejszenie częstotliwości monitorowania za pomocą TTE do raz na 4 miesiące (klasa IIb, poziom C). W przypadku przerzutowej choroby wykazującej ekspresję HER2 w grupach małego i umiarkowanego ryzyka można zmniejszyć częstotliwość nadzoru za pomocą TTE do raz na 6 miesięcy po pierwszym roku u bezobjawowych osób z prawidłowymi wynikami oceny za pomocą TTE (klasa I, poziom C); ^bW przypadku przerzutowej choroby wykazującej ekspresję HER2 w grupach dużego i bardzo dużego ryzyka można rozważyć monitorowanie za pomocą TTE co 2–3 cykle w zależności od bezwzględnego ryzyka i lokalnej dostępności TTE; ^cNależy rozważyć rezonans magnetyczny serca w celu oceny czynności serca, jeżeli TTE jest niedostępna lub niediagnostyczna; ^dOznaczenia stężenia NP i/lub cTn zaleca się u wszystkich osób z chorobą nowotworową, jeżeli te biomarkery będą wykorzystywane podczas monitorowania leczenia; ^eNależy rozważyć wyjściowe oznaczenie stężenia cTn w celu przewidywania ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u osób z grup małego i umiarkowanego ryzyka po chemioterapii antracyklinami, ale przed rozpoczęciem leczenia celowanego na receptor HER2

Skróty: cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; NP, peptydy natriuretyczne; TTE, echokardiografia przezklatkowa

multidyscyplinarnie rozważyć chemioterapię bez użycia antracyklin w zależności od ryzyka nawrotu, ryzyka sercowego oraz po przedyskutowaniu tej kwestii z onkologiem prowadzącym leczenie [217]. Jeżeli chemioterapia antracykliną jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe jest konieczna, wykazano, że sekwencyjne stosowanie leków (najpierw antracyklin, a następnie taksanów i leków celowanych na receptor HER2) wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania CTRCD w kilku próbach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego

w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem tych leków we wcześniejszych próbach klinicznych [220–224].

5.5.3. Fluoropirymidyny

Fluoropirymidyny, takie jak 5-FU i jego prolek podawany doustnie, kapecytabina, są stosowane głównie w nowotworach przewodu pokarmowego i zaawansowanym raku piersi. Najczęstszymi przejawami CTR-CVT są dławica piersiowa, zmiany niedokrwienne w EKG, nadciśnienie tętnicze, zespół takotsubo oraz MI (nawet u pacjentów

Tabela zaleceń 8 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia celowanego na receptor HER2 oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy po leczeniu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
TTE		
U wszystkich osób przed leczeniem celowanym na receptor HER2 zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne ^e [225]	I	B
U osób otrzymujących neoadjuwantowe lub adjuwantowe leczenie celowane na receptor HER2 zaleca się echokardiografię co 3 mies. oraz w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia [225, 226]	I	B
U osób z grupy małego ryzyka z wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 ^d , które są bezobjawowe i których wynik oceny po 3 mies. był prawidłowy, można rozważyć zmniejszenie częstotliwości monitorowania do raz na 4 mies.	IIb	C
U osób z grup dużego i bardzo dużego ryzyka z wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 ^d należy rozważyć częstsze monitorowanie echokardiograficzne ^e podczas leczenia	IIa	C
W przerzutowej chorobie wykazującej ekspresję HER2 echokardiografię zaleca się co 3 mies. w ciągu pierwszego roku; jeżeli dana osoba pozostaje bezobjawowa bez toksyczności sercowo-naczyniowej, to częstotliwość nadzoru podczas przyszłego leczenia można zmniejszyć do raz na 6 mies. ^f	I	C
U osób z grup dużego i bardzo dużego ryzyka z przerzutową chorobą wykazującą ekspresję HER2 można rozważyć częstsze monitorowanie echokardiograficzne ^e	IIb	C
Biomarkery sercowe		
U osób z grup dużego i bardzo dużego ryzyka przed leczeniem celowanym na receptor HER2 zaleca się wyjściowe oznaczenia stężenia NP i cTn [227, 228]	I	C
U osób z grup dużego i bardzo dużego ryzyka z wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 ^d należy rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP co 2–3 cykle podczas leczenia oraz po 3 i 12 mies. od zakończenia leczenia [55]	IIa	C
Należy rozważyć wyjściowe oznaczenie stężenia cTn u osób z grup małego i umiarkowanego ryzyka po chemioterapii antracyklinami, ale przed rozpoczęciem leczenia celowanego na receptor HER2 [55, 62]	IIa	A
U osób z grup małego i umiarkowanego ryzyka z wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 ^d można rozważyć monitorowanie stężenia cTn i NP wyjściowo, co 3 mies. oraz po 12 mies. od leczenia [55]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cJeżeli echokardiografia jest niedostępna lub niediagnostyczna, należy postępować zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi wyboru metod obrazowania serca (patrz rozdz. 4.5); ^dTe zalecenia odnoszą się również do pacjentów z innymi nowotworami niż rak piersi wykazującymi ekspresję HER2; ^eCo 2–3 cykle w zależności od bezwzględnego ryzyka i lokalnej dostępności; ^fU osób z grup małego i umiarkowanego ryzyka
Skróty: cTn, troponina sercowa; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; NP, peptydy natriuretyczne; TTE, echokardiografia przezklatkowa

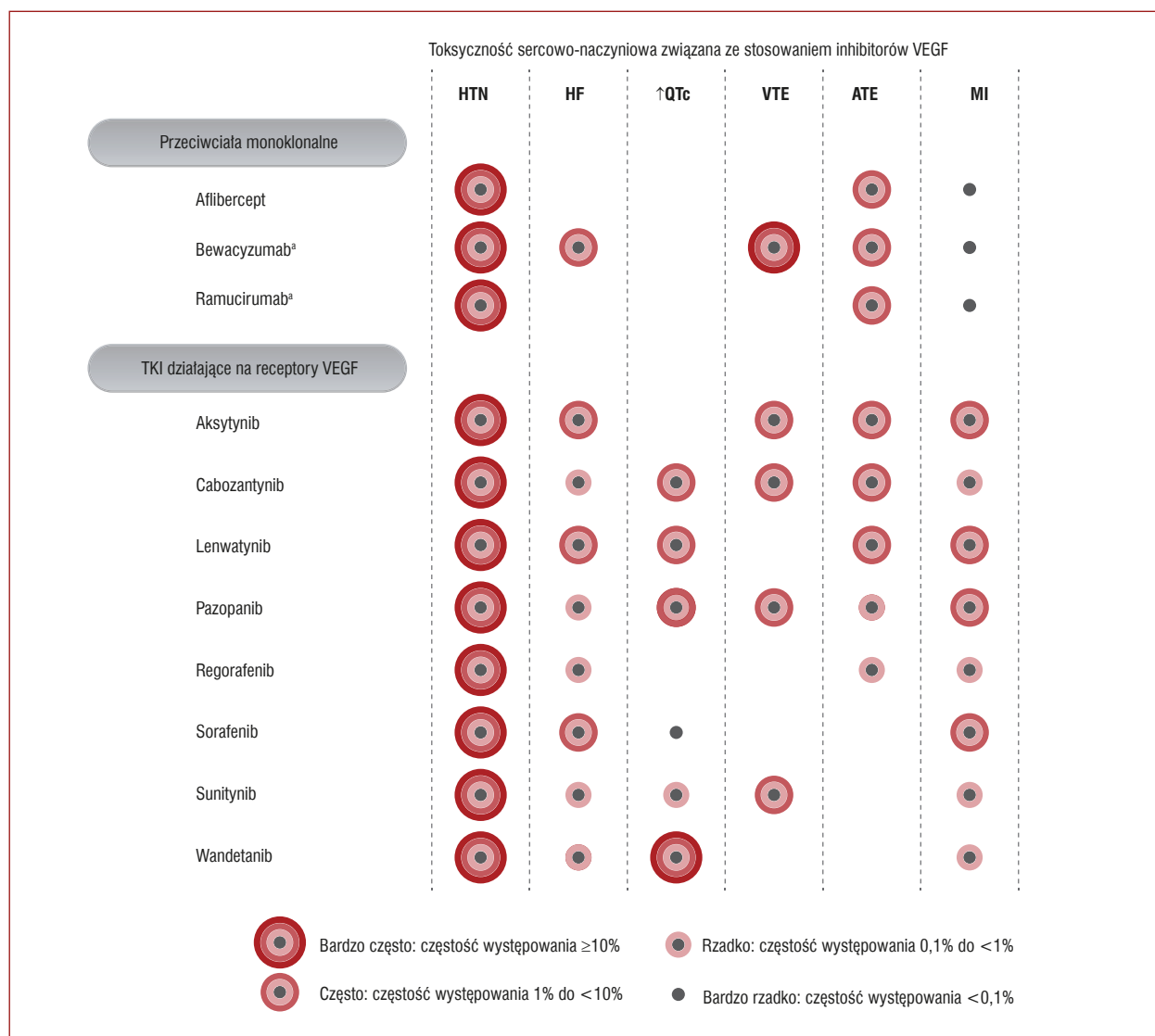
Tabela zaleceń 9 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka i monitorowania podczas leczenia fluoropirymidynami

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym pomiar BP, EKG, ocenę profilu lipidowego, pomiar stężenia HbA1c oraz ocenę ryzyka w skali SCORE2/SCORE2-OP ^c lub innej równoważnej skali [19]	I	C
U pacjentów z wywiadami objawowej CVD przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka CAD ^c przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami można rozważyć przesiewową diagnostykę w kierunku CAD ^d	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cStratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE2 (wiek <70 lat) lub SCORE2-OP (wiek ≥70 lat): wiek <50 lat: małe ryzyko <2,5%, umiarkowane ryzyko 2,5% do <7,5%, duże ryzyko ≥7,5%; wiek 50–69 lat: małe ryzyko <5%, umiarkowane ryzyko 5% do <10%, duże ryzyko ≥10%; wiek ≥70 lat: małe ryzyko <7,5%, umiarkowane ryzyko 7,5% do <15%, duże ryzyko ≥15%; ^dW zależności od wcześniejszego rozpoznania CVD oraz lokalnych protokołów [234]
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; CAD, choroba wieńcowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons

z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi) [1, 4, 10, 43, 229, 230], natomiast rzadziej występują zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca oraz toksyczny wpływ na tętnice obwodowe (zjawisko Raynouda i udar niedokrwienny mózgu) [231]. Częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego jest różna w zależności od dawki, schematu oraz drogi podawania leku, ale może wynosić nawet 10% [232]. Do mechanizmów odpowiedzialnych za niedokrwienie mięśnia sercowego wywołane przez 5-FU należą skurcz naczyń wieńcowych i uszkodzenie śródbłonna [233]. Ból w klatce piersiowej i zmiany w EKG występują

zwykle w spoczynku (mniej typowo podczas wysiłku fizycznego) w ciągu dni od podania leku i czasami utrzymują się nawet po przerwaniu leczenia. Ryzyko CTR-CVT zwiększa się znacznie u pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio obecną CAD. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia zaleca się agresywną kontrolę modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi prewencji CVD w praktyce klinicznej [19]. U pacjentów z objawową CVD zaleca się TTE przed leczeniem w celu potwierdzenia obecności uprzednio występujących regionalnych zaburzeń



Rycina 12. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów VEGF

Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

^aBewacyzumab: częstość występowania HTN 5%–42% (EMA); 60%–77% pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z erlotynibem. Uprzednio obecne HTN powinno być odpowiednio kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia. Ramucirumab: częstość występowania HTN 16%–26% (EMA/FDA); u pacjentów leczonych kombinacją ramucirumabu i erlotynibu częstość występowania HTN wynosiła 24%–45%. Pacjenci ze źle kontrolowanym HTN byli wykluczani z prób klinicznych. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253]

Skróty: ATE, tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MI, zawał serca; ↑QTc, wydłużenie skorygowanego odstępu QT; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

czynności skurczowej lub innego rodzaju dysfunkcji LV. Przesiewowe wykrywanie CAD przed podaniem tych leków można rozważyć u wybranych pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka, zgodnie z lokalnymi protokołami i obecnymi zaleceniami [12, 234, 235].

5.5.4. Inhibitory czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego

Nieprawidłowa aktywacja kinaz odgrywa krytyczną rolę zarówno w rozwoju wielu typów nowotworów, jak

i w homeostazie układu krążenia i metabolizmu. Hamowanie szlaku sygnałowego VEGF uzyskuje się za pomocą przeciwciał monoklonalnych (podawanych dożylnie) przeciwko krążącemu VEGF lub drobnocząsteczkowych TKI (podawanych doustnie) działających na receptory VEGF [236]. Inhibitory VEGF są stosowane w leczeniu różnych rodzajów nowotworów, w tym raka nerki, raka tarczycy i raka wątrobowokomórkowego. Ich stosowanie wiąże się jednak z szerokim zakresem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnieniem tętniczym, HF, wydłużeniem

QTc oraz ostrymi incydentami naczyniowymi (ryc. 12) [131, 237–240]. Ocena rokowania u pacjentów, u których występują poważne sercowo-naczyniowe działania niepożądane, może być trudna, ponieważ leki te są często stosowane u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami. Celem musi być jak najdłuższe utrzymanie leczenia inhibitorem VEGF, z rozpoczęciem i optymalizacją leczenia kardiologicznego, jeżeli jest ono wskazane.

Wzrost ciśnienia tętniczego jest efektem klasy i najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia inhibitorami VEGF. Występuje ono w ciągu godzin lub dni, zależy od dawki i zwykle ustępuje po przerwaniu podawania inhibitora VEGF [131, 239, 241–243]. Ryzyko jest większe u pacjentów z uprzednio występującym nadciśnieniem lub CVD, wcześniej leczonych antracyklinami, w zaawansowanym wieku, z wywiadem palenia tytoniu, hiperlipidemią i/lub otyłością (tab. 4) [4, 244]. Dysfunkcja LV i HF występują u mniejszości pacjentów uczestniczących w RCT [245], ale są częściej zgłaszane w rutynowej praktyce klinicznej [246] i często są odwracalne [247]. Ostre incydenty tętnicze (rozwarstwienie aorty, udar mózgu, zakrzepica tętnicza, ostre incydenty wieńcowej, skurcz naczyń) oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) również mogą wskazać na leczenie inhibitorami VEGF [248]. Wydłużenie QTc opisywano w przypadku sunitynibu, sorafenibu i wandetanibu [249], ale rzadko wiąże się ono z poważnymi incydentami arytmicznymi, z wyjątkiem wandetanibu [250]. Niektóre drobnocząsteczkowe TKI (np. sorafenib i sunitynib) mogą wywoływać AF [251] oraz HF [43, 129, 247].

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przed leczeniem obejmuje ocenę kliniczną, pomiar BP oraz EKG z pomiarem QTcF (patrz rozdz. 4) [20]. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem VEGF należy upewnić się, że BP jest odpowiednio kontrolowane, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio rozpoznany nadciśnieniem. Echokardiografię przezklatkową przed leczeniem zaleca się u pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka [14]. Pacjentów z upośledzoną czynnością LV i/lub pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka rozwoju HF należy kierować do kardiologa przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem VEGF [14].

Monitorowanie w trakcie i po leczeniu jest wskazane u wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami VEGF i opiera się na ścisłej obserwacji klinicznej z wykorzystaniem seryjnej oceny EKG, oznaczeń biomarkerów i echokardiografii. Wczesne rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia tętniczego jest konieczne w celu zapobiegania innym powikłaniom sercowo-naczyniowym, a zwłaszcza HF. Zaleca się domowe pomiary BP codziennie w ciągu pierwszego cyklu leczenia, po każdym zwiększeniu dawki leku przeciwnowotworowego, a następnie co 2–3 tygodnie [138, 254, 255]. Po przerwaniu leczenia inhibitorem VEGF, należy spodziewać się spadku BP i odpowiednio zmniejszyć intensywność leczenia hipotensyjnego lub je przerwać (rozdz. 6).

U pacjentów z grupy ryzyka wydłużenia QTc zaleca się systematyczne monitorowanie QTc po zwiększeniu dawki, dołączeniu innych leków wydłużających odstęp QT lub w przypadku wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (rozdz. 6).

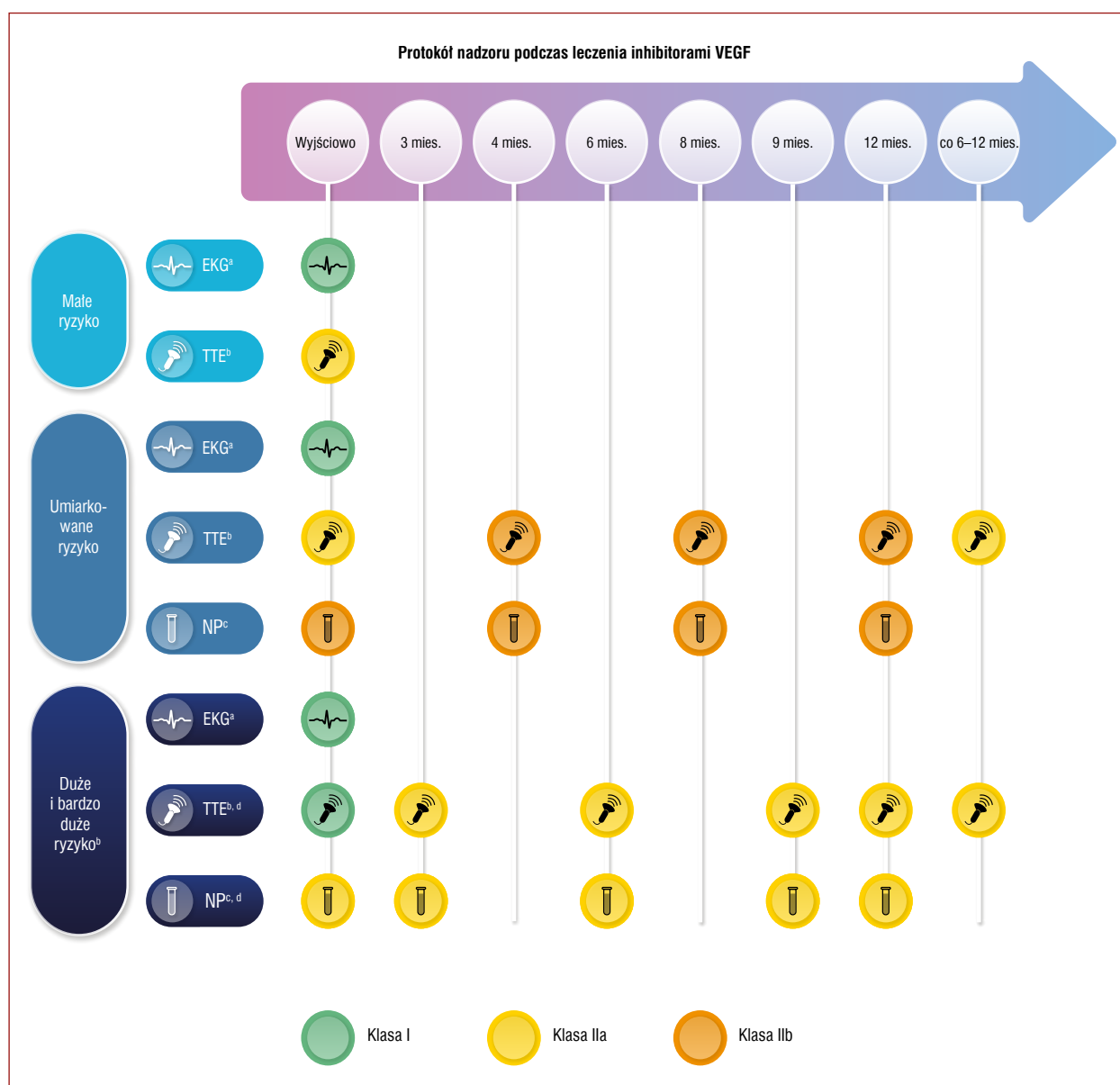
Pacjenci leczeni inhibitorami VEGF wymagają również systematycznej przesiewowej oceny w poszukiwaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych HF. Systematyczne oznaczenia peptydów natriuretycznych i echokardiografia mogą być przydatne w wykrywaniu CTRCD, ale dostępne dowody są słabe (ryc. 13) [138, 254, 255].

5.5.5. Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myeloid leukemia*) wynika z nieprawidłowej aktywacji kinazy ABL1 spowodowanej translokacją chromosomalną. Wykazano, że drobnocząsteczkowe TKI BCR-ABL — w tym imatynib, bosutynib, dasatynib, nilotynib i ponatynib — są skuteczne w leczeniu CML. Toksyczność związana ze stosowaniem tych TKI jest specyficzna i wynika z pobocznych celów działania każdego z tych leków. Stosowanie dasatynibu wiąże się z nadciśnieniem płucnym (PH, *pulmonary hypertension*) grupy 1, HF oraz płynem w jamach opłucnej i osierdza, natomiast stosowanie nilotynibu i ponatynibu wiąże się zasadniczo z incydentami naczyniowymi (ryc. 14) [131, 256–259]. Inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji BCR-ABL mogą wywoływać wydłużenie QTc (patrz rozdz. 6.4.2). Ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej jest większe u pacjentów w wieku >65 lat (ryzyko względne 1,8), a także u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą (ryzyko względne 2,5), nadciśnieniem tętniczym (ryzyko względne 3,2) lub CAD (ryzyko względne 2,6) [256–258, 260]. Przed rozpoczęciem podawania TKI BCR-ABL konieczne jest określenie wyjściowego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, ze szczególnym uwzględnieniem BP, stężenia glukozy i profilu lipidowego. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie EKG przed leczeniem, a u pacjentów leczonych TKI BCR-ABL drugiej generacji zaleca się monitorowanie QTc. W zależności od zastosowanego leku, po rozpoczęciu leczenia należy wykonywać określone badania w celu oceny układu krążenia (ryc. 15) [256].

5.5.6. Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) są coraz częściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów złośliwych układu chłonnego. Ibrutynib, doustny nieodwracalny inhibitor BTK będący pierwszym przedstawicielem tej klasy leków, okazał się bardzo skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i pokrewnych nowotworów z komórek B, w tym chłoniaka z komórek płaszczka, makroglobulinemii Waldenströma oraz chłoniaków strefy brzeżnej [262]. Te choroby są zwykle rozpoznawane u pacjentów w podeszłym wieku, u których w momencie rozpoznania często występują choroby współistniejące zwiększające ryzyko CTR-CVT [263, 264]. Stosowanie ibrutynibu może wiązać się ze skazą krwotoczną,



Rycina 13. Monitorowanie toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących inhibitory VEGF

^aU wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami VEGF z grup umiarkowanego i dużego ryzyka wydłużenia QTc zaleca się EKG (klasa I, poziom C) co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a potem co 3–6 miesięcy (rozdz. 6.4). Rozważyć EKG po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia u pacjentów z grupy dużego ryzyka oraz nowe monitorowanie w każdym przypadku zwiększenia dawki (patrz rozdz. 6.4.2); ^bNależy rozważyć rezonans magnetyczny serca w celu oceny czynności serca, jeżeli TTE jest niedostępna lub niediagnostyczna; ^cOznaczenia stężenia NP zaleca się u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, jeżeli te biomarkery będą wykorzystywane podczas monitorowania leczenia; ^dU pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka należy rozważyć TTE i oznaczenie stężenia NP po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia

Skróty: EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne; QTc, skorygowany odstęp QT; TTE, echokardiografia przezklatkowa; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

zakażeniami oraz zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego, AF i HF [265–267]. Ibrutinib może również wywoływać komorowe zaburzenia rytmu bez wydłużania QT [267, 268]. Akaabrutynib jest inhibitorem BTK drugiej generacji o większej selektywności działania na BTK. W niedawnym, wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z randomizacją w celu wykazania braku niższości leczenia wykazano, że w porównaniu z ibrutinibem w grupie leczonej akaabrutynibem uzyskano porównywalną przeżywalność

bez progresji choroby u pacjentów z uprzednio leczoną przewlekłą białaczką limfocytową, natomiast częstość występowania objawowych zdarzeń sercowo-naczyniowych była mniejsza [269]. Natomiast częstość występowania AF o nasileniu stopnia ≥ 3 (objawowe AF, w którym wskazana jest pilna interwencja) [270] oraz AF u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z wywiadami wcześniejszego AF była podobna w obu grupach, podobnie jak ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z czynnikami ryzyka

Tabela zaleceń 10 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka i monitorowania podczas leczenia inhibitorami VEGF

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Monitorowanie BP		
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty klinicznej u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF, bewacyzumabem lub ramucirumabem	I	C
Zaleca się codzienne pomiary BP przez pacjentów leczonych inhibitorami VEGF podczas 1. cyklu leczenia, po każdym zwiększeniu dawki inhibitora VEGF, a potem co 2–3 tyg.	I	C
Monitorowanie EKG		
U pacjentów leczonych inhibitorami VEGF z grup umiarkowanego i dużego ryzyka wydłużenia QTc zaleca się monitorowanie QTc ^c co miesiąc w ciągu pierwszych 3 mies., a potem co 3–6 mies. ^d	I	C
Echokardiografia		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka leczonych inhibitorem VEGF lub bewacyzumabem zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
U pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka leczonych inhibitorem VEGF lub bewacyzumabem należy rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne	IIa	C
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka otrzymujących inhibitor VEGF lub bewacyzumab można rozważyć echokardiografię co 4 mies. w ciągu 1. roku	IIb	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących inhibitor VEGF lub bewacyzumab należy rozważyć echokardiografię co 3 mies. w ciągu 1. roku ^e	IIa	C
U pacjentów z chorobą nowotworową z grup umiarkowanego i dużego ryzyka, którzy wymagają długoterminowego leczenia inhibitorem VEGF, należy rozważyć echokardiografię co 6–12 mies.	IIa	C
Biomarkery sercowe		
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka otrzymujących inhibitor VEGF można rozważyć oznaczenia stężenia NP wyjściowo, a następnie co 4 mies. w ciągu 1. roku	IIb	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących inhibitor VEGF należy rozważyć oznaczenia stężenia NP wyjściowo, po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 mies. w ciągu 1. roku	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPreferowaną metodą jest obliczanie QTc z użyciem wzoru Fridericii ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$); ^dRozważyć EKG po 2 tyg. od rozpoczęcia leczenia u pacjentów z grupy dużego ryzyka oraz nowe monitorowanie w każdym przypadku zwiększenia dawki (patrz rozdz. 6.4.2); ^eU wybranych pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka należy rozważyć dodatkowe badanie echokardiograficzne po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w zależności od lokalnej dostępności, zwłaszcza jeżeli nie ma możliwości nadzoru za pomocą oznaczeń biomarkerów sercowych
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericii; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

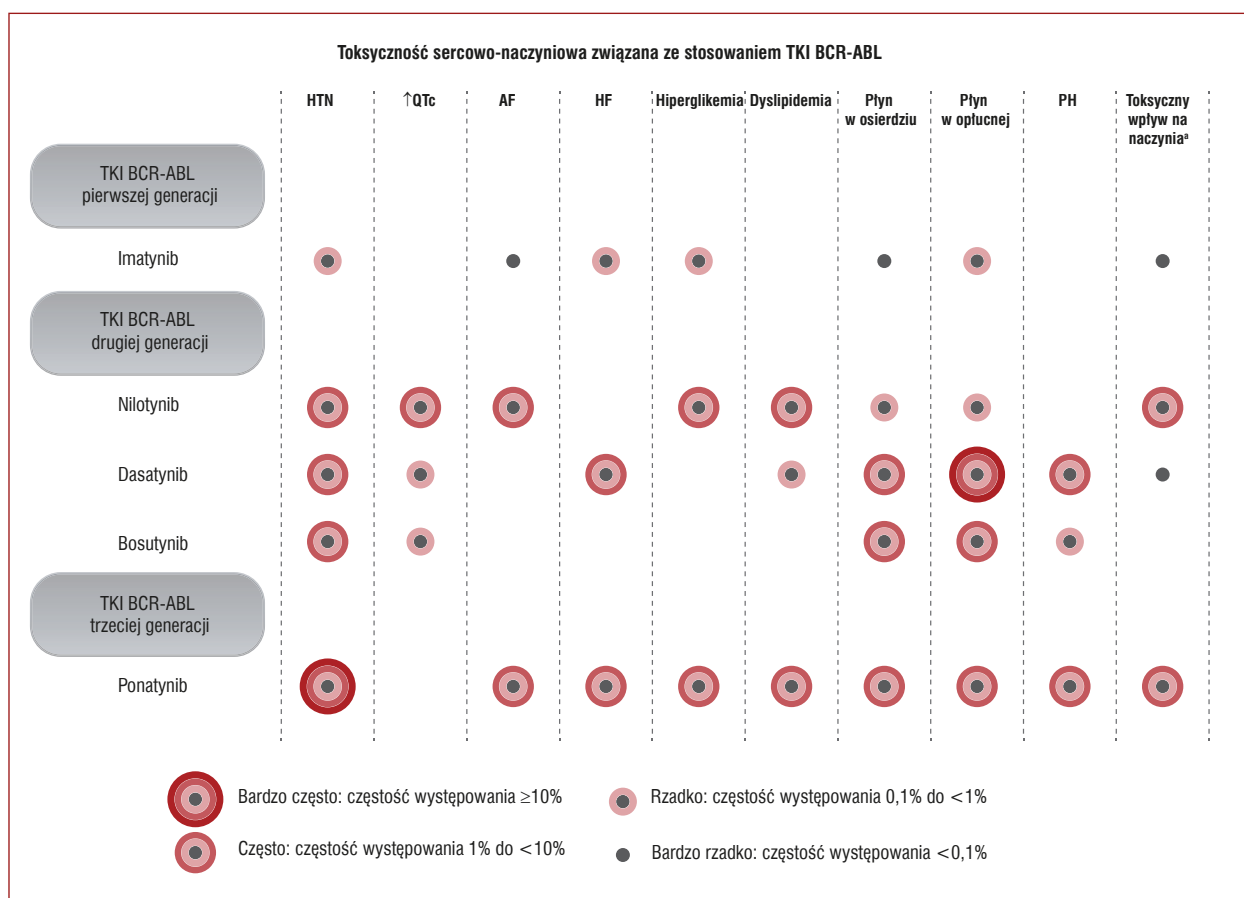
sercowo-naczyniowego lub uprzednio stwierdzoną CVD [271]. Obecnie nie ma więc wystarczających danych, aby stosować odmienne strategie monitorowania u pacjentów leczonych tymi lekami.

Ze względu na brak dowodów, na których można by oprzeć zalecenia, postępowanie w tych incydentach sercowo-naczyniowych stwarza trudności [264]. Rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) [264]. Podczas każdej wizyty klinicznej w trakcie leczenia inhibitorem BTK zaleca się przesiewowe poszukiwanie AF poprzez ocenę tętna lub rejestrację co najmniej 1-odprowadzeniowego EKG [272].

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podawanie ibrutynibu powinno być czasowo przerywane u pacjentów wymagających podwójnego leczenia przeciwplateletowego (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) oraz na 3–7 dni przez inwazyjnymi zabiegami. W przypadku interwencji w trybie nagłym należy rozważyć przetoczenie płytek w celu minimalizacji ryzyka krwawienia [262].

5.5.7. Leki stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozy

Do leczenia szpiczaka plazmocytozy zarejestrowano wiele klas leków, które stosuje się w różnych kombinacjach. Należą do nich leki immunomodulujące, deksametazon, PI oraz przeciwciała monoklonalne (np. daratumumab). Inhibitory proteasomu, w tym bortezomib, karfilzomib i ixazomib, stały się podstawą leczenia nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy, a także nawrotów choroby [276, 277]. W kilku dużych badaniach, w których oceniano skojarzone leczenie szpiczaka plazmocytozy, wykazano zwiększone ryzyko MACE [278–281]. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, którzy otrzymują PI, stwierdza się dużą częstość występowania współistniejących CVD i wyjściowo zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [282, 283]. Stosowanie PI wiąże się z różnymi przejawami toksyczności sercowo-naczyniowej, w tym nadciśnieniem tętniczym, HF [284], ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*) [66], zaburzeniami rytmu serca [285], PH [286] oraz VTE (ryc. 16) [287, 288]. Oznaczenia biomarkerów sercowych i TTE podczas leczenia tymi lekami są



Rycina 14. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL

^aUdar mózgu, zawał serca, choroba tętnic obwodowych. Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce [261]. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253]

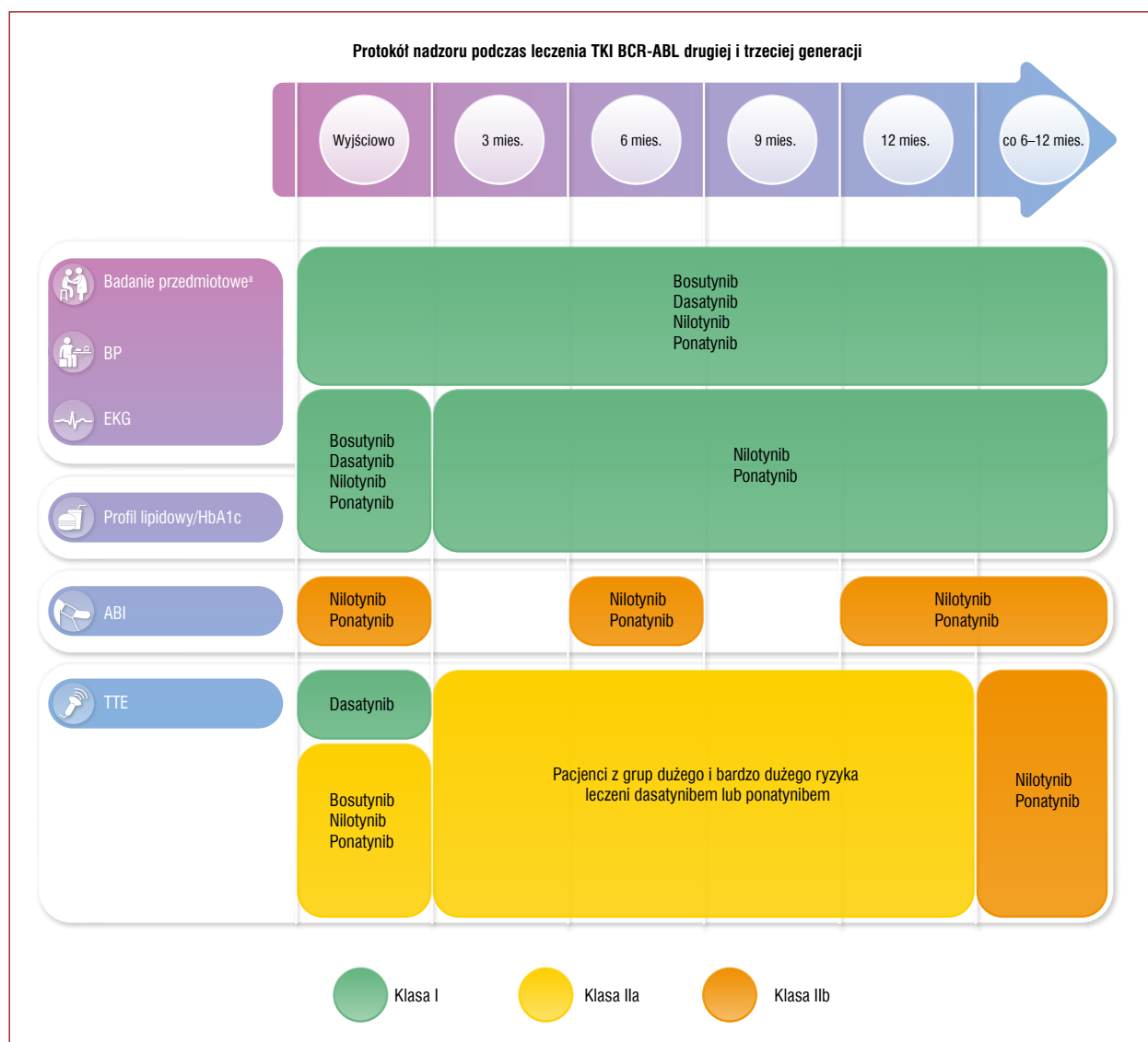
Skróty: AF, migotanie przedsionków; BCR-ABL, *breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus*; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PH, nadciśnienie płucne; ↑QTc, wydłużenie skorygowanego odstępu QT; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej

ważnymi narzędziami diagnostycznymi i prognostycznymi, które mogą ułatwić podejmowanie decyzji klinicznych (ryc. 17) [66].

Niewydolność serca — a zwłaszcza HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) — jest częstą manifestacją kliniczną amyloidozy serca, ale również ważnym niepożądanym następstwem stosowania PI, szczególnie HF *de novo*. W analizie bezpieczeństwa obejmującej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych karfilzomibem *de novo* HF stwierdzono u 7,2% pacjentów [284]. W innym badaniu jawna klinicznie HF i/lub dysfunkcja LV wystąpiła u 23% pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych karfilzomibem [289]. Mechanizm rozwoju HF nie został dobrze poznany, ale może być związany ze stresem oksydacyjnym wywoływanym przez PI w miocytach, hamowaniem proteasomu lub przejściową dysfunkcją śródbrzońka [281, 283]. Mimo że dotychczas w żadnym badaniu nie oceniano kwestii optymalnego schematu dalszej obserwacji u pacjentów

ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych za pomocą PI, często wykorzystywany protokół obejmuje wizyty co 3–6 miesięcy z nadzorem obejmującym EKG, badania krwi (w tym oznaczenia peptydów natriuretycznych i cTn) oraz echokardiografię [290]. W niedawnym prospektywnym badaniu u pacjentów z nawrotem szpiczaka plazmocytoowego potwierdzono przydatność oznaczeń peptydów natriuretycznych w stratyfikacji ryzyka, a także leczeniu powikłań sercowo-naczyniowych podczas terapii PI [66]. Nadciśnienie tętnicze, będące innym niepożądanym następstwem stosowania PI, również może przyczynić się do rozwoju HFpEF.

U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym istnieje zwiększone ryzyko zakrzepicy z powodu zarówno czynników związanych z pacjentem, jak i czynników związanych ze szpiczakiem i jego leczeniem, szczególnie kombinacją PI i leku immunomodulującego (ryc. 18) [279, 287, 291–297]. W badaniu *Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of*



Rycina 15. Protokół nadzoru podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji

*Ocena uwapnienia tętnic wieńcowych może pozwolić na reklasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w górę lub w dół w stosunku do oceny na podstawie konwencjonalnych czynników ryzyka i można ją rozważyć u mężczyzn i kobiet, u których obliczone ryzyko sercowo-naczyniowe jest bliskie progów decyzyjnych [19]

Skróty: ABI, wskaźnik kostkowo-ramienny; BCR-ABL, *breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus*; BP, ciśnienie tętnicze; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE) u pacjentów leczonych kombinacją karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu częstość występowania VTE była większa niż u pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem (6,6% w porównaniu z 3,9%) [279]. W wytycznych z chorobą nowotworową zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) w dawce profilaktycznej u pacjentów z grupy małego ryzyka otrzymujących leczenie oparte na podawaniu talidomidu lub lenalidomidu [298]. U pacjentów z grupy dużego ryzyka VTE zaleca się terapeutyczne dawki LMWH [299]. Rola doustnych leków przeciwkrzepliwych nienależących do grupy antagonistów witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anti-*

coagulant) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wymaga dalszego potwierdzenia w większych próbach klinicznych, ale niedawne małe badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo małych dawek apiksabanu i rywaroksabanu w prewencji VTE [300–302].

5.5.8. Leczenie inhibitorami kinaz RAF i MEK

Inhibitory kinaz RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*) — wemurafenib, dabrafenib i enkorafenib — są zarejestrowane do leczenia przerzutowego czerniaka z mutacją V600 genu kinazy *BRAF* (*B-type RAF*). Inhibitory kinaz aktywowanych mitogenami (MEK, *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*) — trametynib, kobi-metynib, binimetynib i selumetynib — również wykazują

Tabela zaleceń 11 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c u pacjentów, którzy wymagają TKI BCR-ABL drugiej lub trzeciej generacji [256, 261]	I	C
U pacjentów leczonych nilotynibem lub ponatynibem zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c co 3 mies. w ciągu pierwszego roku, a potem co 6–12 mies. [256, 261]	I	C
Należy rozważyć pomiar QTc ^d wyjściowo, po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia nilotynibem oraz po 2 tyg. od każdego zwiększenia dawki [259]	IIa	C
U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem podawania TKI BCR-ABL drugiej lub trzeciej generacji należy rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne	IIa	C
U pacjentów, u których planuje się podawanie dasatynibu, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących dasatynib lub ponatynib należy rozważyć echokardiografię co 3 mies. w ciągu pierwszego roku	IIa	C
U pacjentów wymagających długoterminowego (>12 mies.) podawania ponatynibu lub dasatynibu można rozważyć echokardiografię co 6–12 mies.	IIb	C
Można rozważyć seryjną ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego ciśnienia tętniczego w celu wykrywania subklinicznej choroby naczyń obwodowych	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cBadanie przedmiotowe, pomiar BP, EKG, ocena profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c. Ocena uwapnienia tętnic wieńcowych może pozwolić na reklasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego w górę lub w dół w stosunku do oceny na podstawie konwencjonalnych czynników ryzyka i można ją rozważyć wyjściowo u pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka w ocenie za pomocą narzędzi opracowanych przez HFA-ICOS [19]; ^dPreferowaną metodą jest obliczanie QTc z użyciem wzoru Fridericii ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$)
Skróty: BCR-ABL, *breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus*; BP, ciśnienie tętnicze; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany za pomocą wzoru Fridericii; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej

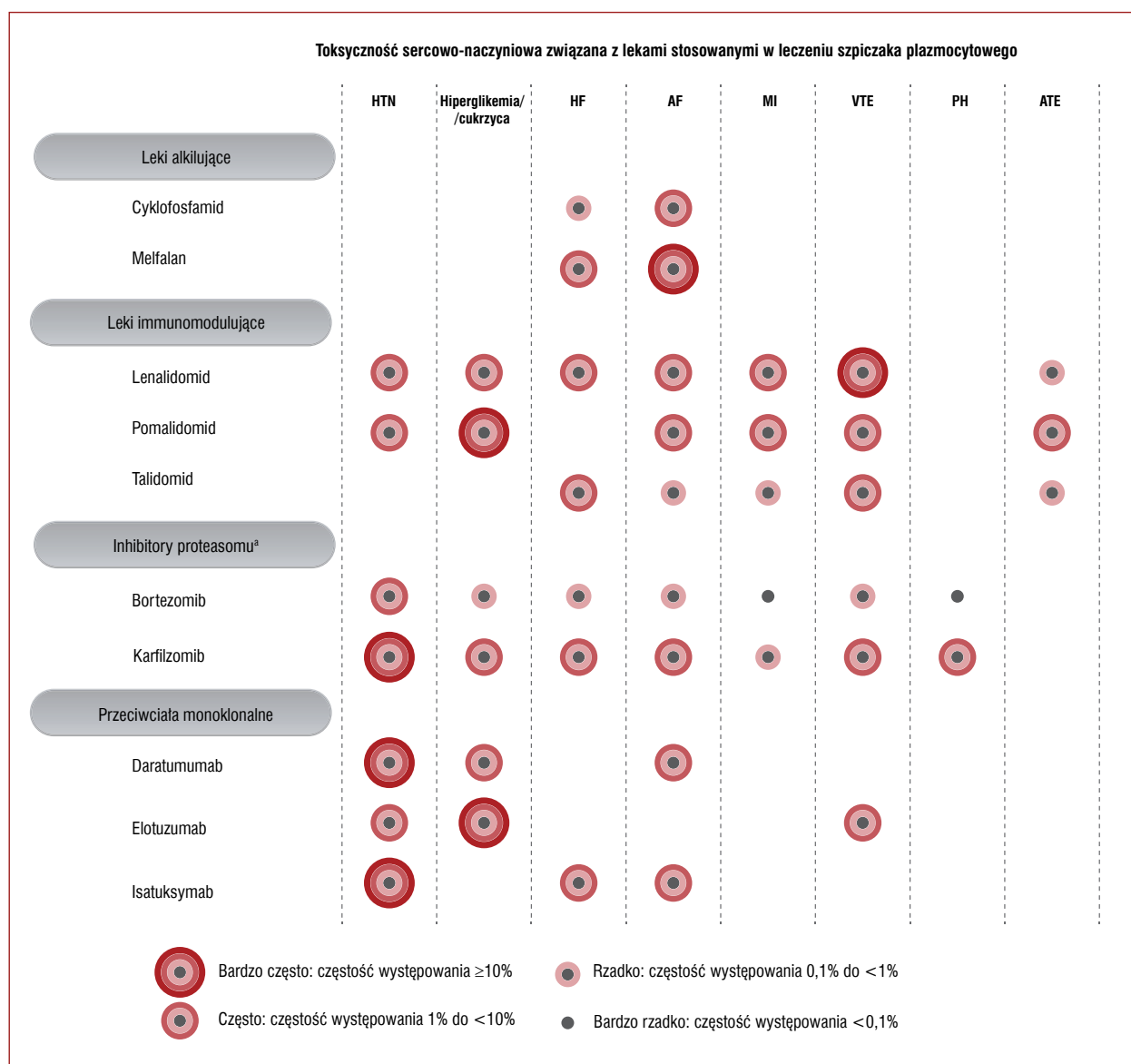
Tabela zaleceń 12 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami BTK

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Monitorowanie BP		
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty klinicznej u pacjentów leczonych inhibitorami BTK [264]	I	B
Zaleca się cotygodniowe pomiary BP przez pacjentów leczonych inhibitorami BTK w ciągu pierwszych 3 mies., a potem co miesiąc	IIa	C
Echokardiografia		
U pacjentów z grupy dużego ryzyka ^c , u których planuje się podawanie inhibitorów BTK, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne [267, 268]	I	C
Zaleca się TTE u wszystkich pacjentów, u których w trakcie leczenia inhibitorem BTK wystąpiło AF	I	C
AF		
Podczas każdej wizyty klinicznej w trakcie leczenia inhibitorem BTK zaleca się przesiewowe poszukiwanie AF poprzez ocenę tętna lub rejestrację co najmniej 1-odprowadzeniowego EKG [273]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPłeć męska, wiek ≥ 65 lat, nadciśnienie tętnicze w wywiadach, cukrzyca, QTc ≥ 480 ms, AF, HF, kardiomiopatia lub ciężka wada zastawkowa serca [263, 274, 275]
Skróty: AF, migotanie przedsionków; BP, ciśnienie tętnicze; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; EKG, elektrokardiogram; HF, niewydolność serca; QTc, skorygowany odstęp QT; TTE, echokardiografia przezklatkowa

istotną aktywność kliniczną u pacjentów z czerniakiem, u których guz zawiera mutację V600 genu *BRAF*, i są obecnie stosowane na ogół w połączeniu z inhibitorami kinaz RAF. Główne sercowo-naczyniowe efekty niepożądane, które trzeba brać pod uwagę, to nadciśnienie tętnicze, PE i CTRCD, związane ze stosowaniem wszystkich kombinacji inhibitorów kinaz RAF i MEK, oraz wydłużenie QTc, związane wyłącznie z jednoczesnym podawaniem kobimetynibu i wemurafenibu (*ryc. 19*) [12, 308, 309]. Stosowanie samego inhibitora kinaz RAF lub jego połączenia z inhibitorem MEK wiąże się ze zwiększonym ryzykiem MI i AF [308].

U pacjentów z chorobą nowotworową i rozpoznaną CVD częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych podczas leczenia inhibitorami kinaz RAF i MEK jest zwiększona, a więc zaleca się stratyfikację ryzyka przed leczeniem [12]. Wydaje się, że większość powikłań sercowych wywołanych przez podawanie inhibitorów kinaz RAF i MEK można przypisać inhibitorom MEK, natomiast inhibitor kinaz RAF nasila toksyczne działania inhibitora MEK [310–313]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego i dysfunkcji LV była 2-krotnie większa, kiedy inhibitory kinazy RAF i MEK



Rycina 16. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana z lekami stosowanymi w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce alksazomib wywołuje obrzęki obwodowe nawet u 18% pacjentów, a hiperglikemię w skojarzeniu z lenalidomidem lub pomalidomidem i deksametazonem. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253]

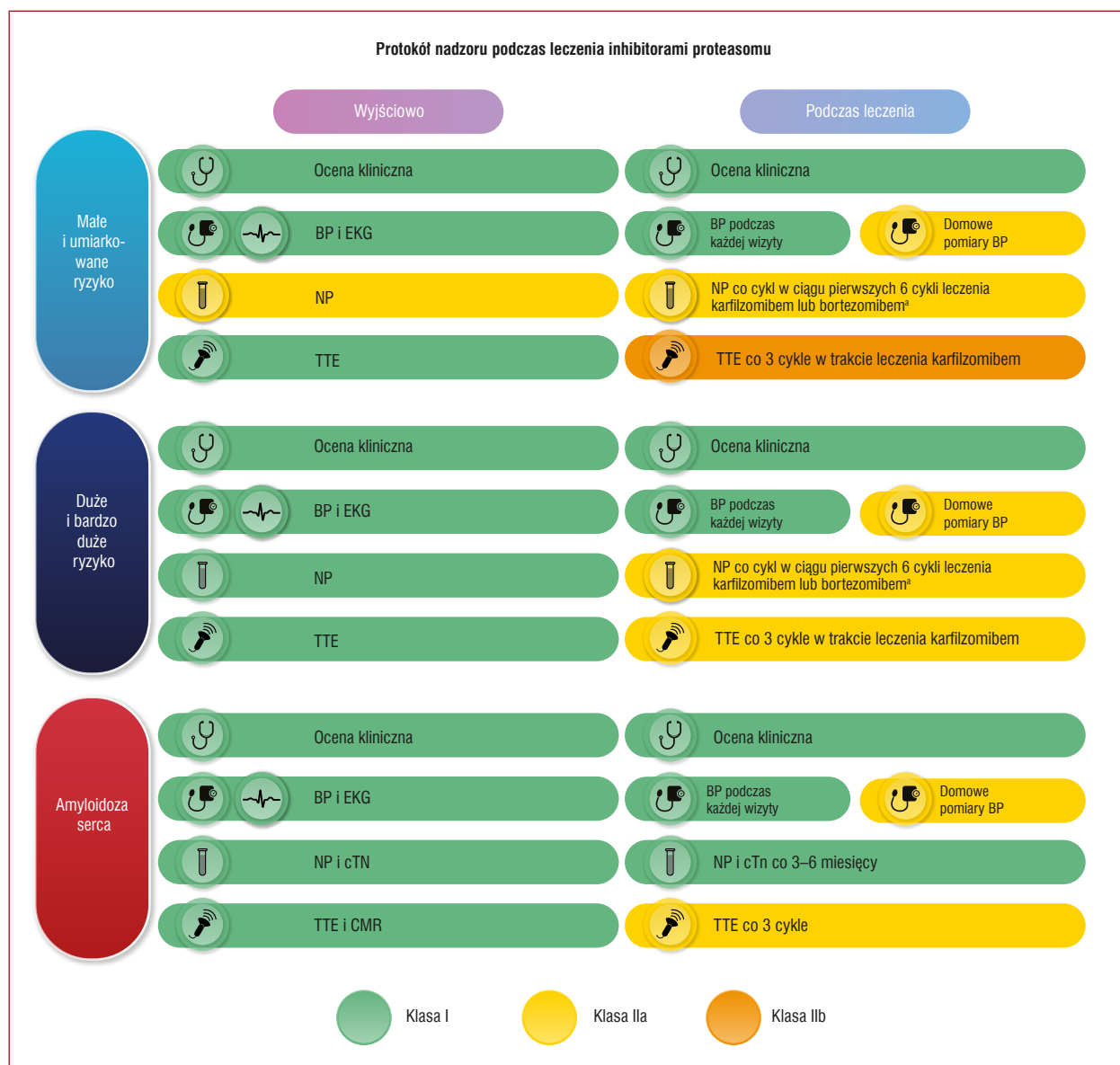
Skróty: AF, migotanie przedsionków; ATE, tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MI, zawał serca; PH, nadciśnienie płucne; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

stosowano razem niż podczas leczenia tylko inhibitorem kinaz RAF [314].

Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym może ujawnić się w dowolnym momencie od pierwszego miesiąca leczenia do 2 lat po zakończeniu leczenia onkologicznego [315]. U pacjentów z grupy umiarkowanego do dużego ryzyka CTR-CVT zaleca się TTE przed leczeniem. Podczas leczenia należy mierzyć BP podczas każdej wizyty i rozważyć cotygodniową ocenę domowych pomiarów BP, w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie co miesiąc. U pacjentów leczonych kombinacją kobimetynibu i we-

murafenibu zaleca się rejestrację EKG po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące. U pacjentów z grupy dużego ryzyka należy rozważyć okresowe monitorowanie czynności komór za pomocą echokardiografii wykonywanej co 6–12 miesięcy.

Leki kardioprotekcyjne, takie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), antagoniści receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*) i beta-adrenolityki, nie były oceniane u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz RAF i MEK, ale z perspektywy patofizjologicznej



Rycina 17. Monitorowanie kardiologiczne u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących inhibitory proteasomu

^aCo 2 miesiące u pacjentów leczonych icksazomibem

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; CMR, rezonans magnetyczny serca; cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne; TTE, echokardiografia przezklatkowa

beta-adrenolityki mogłyby zapobiegać CTCRD wywołanej przez inhibitory MEK. Szlak MEK/ERK wywiera działanie kardioprotekcyjne regulowane szlakiem sygnałowym receptora beta-adrenergicznego, który również kontroluje szlak kinaz białkowych aktywowanych mitogenem p38, związany z efektami kardiotoxycznymi. Beta-adrenolityki mogłyby wywierać działanie kardioprotekcyjne poprzez hamowanie szlaku sygnałowego zależnego od p38 [315].

5.5.9. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych

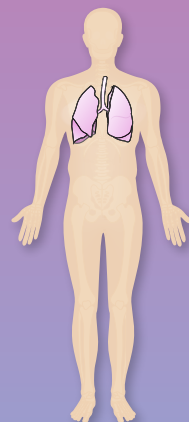
Immunoterapia, która polega na angażowaniu układu immunologicznego w niszczenie komórek nowotworowych,

może mieć różną postać, ale najczęściej stosowane są ICI [316]. Immunologiczne punkty kontrolne (*immune checkpoints*) to białka ulegające ekspresji w komórkach T, które hamują ich aktywację w kontakcie z komórkami organizmu. Do kategorii ICI należą przeciwciała monoklonalne, które blokują czynniki hamujące lub regulujące układ immunologiczny, w tym antygen typu 4 związany z limfocytami T cytotoxycznymi (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) (ipilimumab, tremelimumab), białko programowanej śmierci komórek typu 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*) (niwolumab, cemiplimab, pembrolizumab) oraz ligand programowanej śmierci komórek typu 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) (atezolizumab, awelumab, durwalumab) ulegające ekspresji w komórkach

Czynniki ryzyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

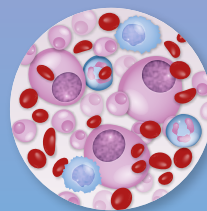
Czynniki ryzyka związane z pacjentem

- Wcześniejsza VTE
- Ostre zakażenia
- Choroby autoimmunologiczne
- Cewnik w żyłę centralnej
- Przewlekła choroba nerek
- Palenie papierosów
- CVD
- Cukrzyca
- Operacja z zakresu chirurgii ogólnej
- Dziedziczna trombofilia w wywiadach
- Unieruchomienie, operacja, uraz
- Otyłość (BMI >30 kg/m²)



Czynniki ryzyka związane ze szpiczakiem

- Zaawansowana choroba
- Leki stymulujące erytropoezę
- Duże dawki deksametazonu
- Stan nadlepkkości
- Talidomid/lenalidomid/ponalidomid



Rycina 18. Czynniki ryzyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym
Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

nowotworowych, czego konsekwencją jest cytotoksyczna odpowiedź immunologiczna. Poprzez blokowanie wiązania odpowiednich białek przez immunologiczne punkty kontrolne ICI hamują sygnał hamujący, w rezultacie aktywując komórki T i sprzyjając zabijaniu komórek nowotworowych. Mimo że patofizjologia tych procesów nie została w pełni poznana, ICI mogą również powodować nadmierną aktywację komórek T przeciwko tkankom nienowotworowymi, co prowadzi do uwarunkowanych immunologicznie działań niepożądanych [317]. Takie działania niepożądane w układzie krążenia mogą prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych, jak piorunujące zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, dysfunkcja serca, zaburzenia rytmu serca lub MI, które często prowadzą do przerwania podawania ICI [318, 319].

W największej serii przypadków 122 pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI początek objawów był wczesny (mediana 30 dni od początku ekspozycji na ICI), a aż 50% pacjentów zmarło [320]. Późne incydenty sercowo-naczyniowe (po upływie >90 dni) są gorzej scharakteryzowane, ale zasadniczo obserwuje się zwiększone ryzyko niezapalnej HF, postępującej miażdżycy, nadciśnienia tętniczego oraz zgonu [321]. Do innych przejawów toksyczności sercowo-naczyniowej opisywanych podczas leczenia za pomocą ICI należą MI, blok AV, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu, nagły zgon, zespół takotsubo, niezapalna HF, hipercholesterolemia, zapalenie osierdzia, płyn w worku osierdziowym, udar niedokrwienny mózgu i VTE [322]. W metaanalizie obejmującej 32 518 pacjentów leczonych za pomocą ICI stwierdzono zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia

Tabela zaleceń 13 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia szpiczaka plazmocytozowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Monitorowanie BP		
U pacjentów otrzymujących PI zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty	I	C
U pacjentów otrzymujących PI należy rozważyć cotygodniową ocenę domowych pomiarów BP w ciągu pierwszych 3 mies., a potem co miesiąc	Ila	C
Biomarkery sercowe w surowicy		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się oznaczenie stężenia NP przed leczeniem za pomocą PI [66, 303]	I	C
U pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka należy rozważyć oznaczenie stężenia NP przed leczeniem za pomocą PI [66]	Ila	C
U pacjentów otrzymujących karfilzomib lub bortezomib należy rozważyć oznaczenia stężenia NP wyjściowo oraz co cykl w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia ^c [66]	Ila	B
U pacjentów z AL-CA zaleca się oznaczenia stężenia NP i cTn wyjściowo i co 3–6 mies. ^d [290]	I	B
TTE		
U wszystkich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których planuje się podawanie PI, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne, w tym ocenę w kierunku AL-CA	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących karfilzomib należy rozważyć nadzór echokardiograficzny co 3 cykle leczenia [280]	Ila	B
U pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka otrzymujących karfilzomib można rozważyć nadzór echokardiograficzny co 3 cykle leczenia	IIb	C
U pacjentów z AL-CA otrzymujących PI należy rozważyć nadzór echokardiograficzny co 3–6 mies. ^d [290]	Ila	C
Profilaktyka VTE		
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym po przebytej VTE zaleca się terapeutyczne dawki LMWH [296, 298, 302, 304, 305]	I	B
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym z czynnikami ryzyka VTE ^e (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) zaleca się profilaktyczne dawki LMWH, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [296, 304, 305]	I	A
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym bez czynników ryzyka lub z jednym czynnikiem ryzyka VTE ^e (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) należy rozważyć kwas acetylosalicylowy jako alternatywny w stosunku do LMWH, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [296, 304–307]	Ila	B
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym z czynnikami ryzyka VTE ^e (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) można rozważać małe dawki apiksabanu lub rywaroksabanu ^f jako alternatywne w stosunku do LMWH lub kwasu acetylosalicylowego, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia [300–302]	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cCo 2 miesiące u pacjentów leczonych icksazomibem doustnie; ^dW zależności od ciężkości niewydolności serca i jej leczenia ^ePatrz ryc. 18 [295, 296, 299]; ^fMałe dawki apiksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) lub rywaroksabanu (10 mg raz na dobę)

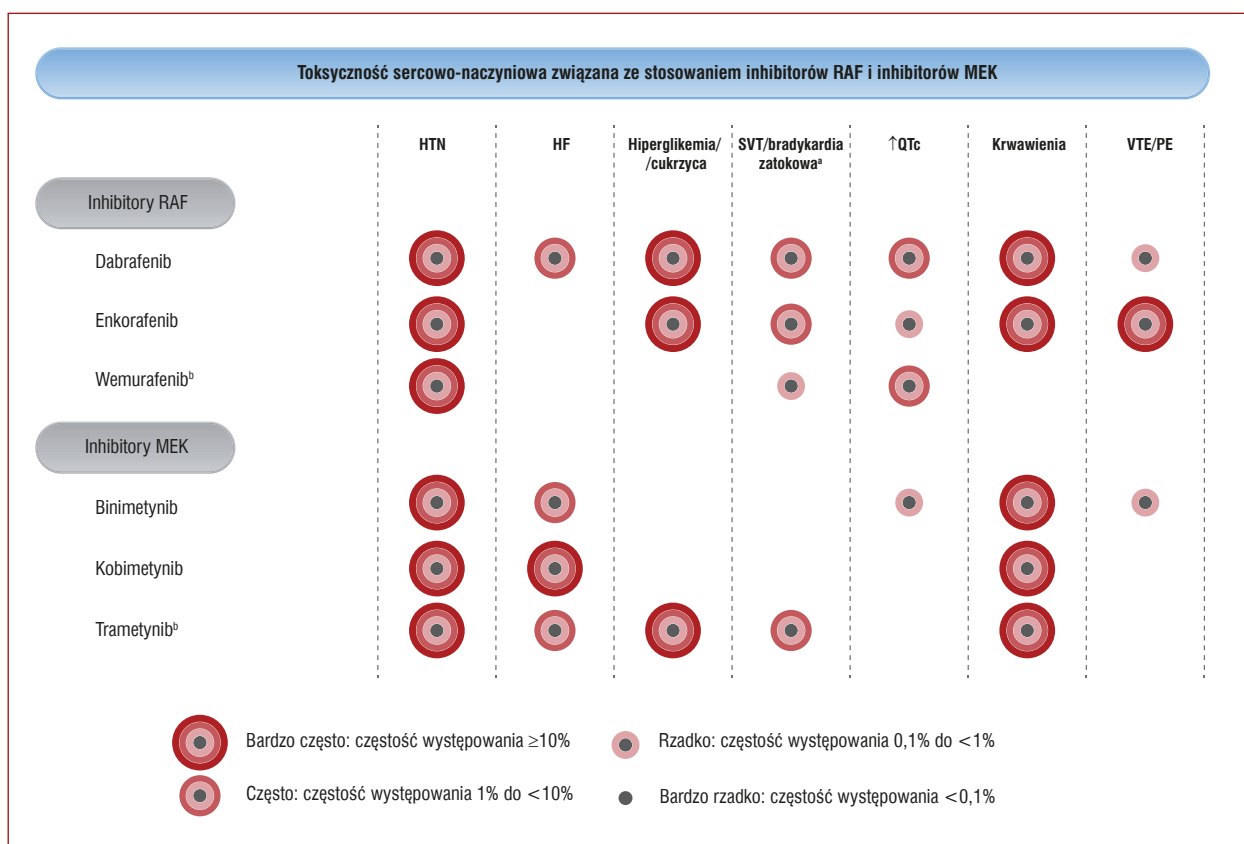
Skróty: AL-CA, zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich; BP, ciśnienie tętnicze; cTn, troponina sercowa; LMWH, heparyny drobnocząsteczkowe; NP, peptydy natriuretyczne; PI, inhibitory proteasomu; TTE, echokardiografia przezklatkowa; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

sercowego, chorób osierdzia, HF, zaburzeń lipidowych, MI oraz niedokrwienia mózgu spowodowanego chorobą tętnic [323]. Do stanów związanych z dużym wyjściowym ryzykiem toksyczności sercowo-naczyniowej ICI należą: leczenie dwoma ICI (np. ipilimumabem i niwolumabem), skojarzenie ICI z innymi kardiotoxycznymi sposobami leczenia, wcześniejsze wystąpienie incydentu niesercowo-naczyniowego związanego z leczeniem ICI, a także wcześniejsza CTRCD lub CVD (ryc. 20) [324, 325]. U wszystkich pacjentów, którzy mają otrzymać ICI, należy przed leczeniem wykonać EKG i oznaczyć stężenie troponiny (ryc. 20) [326–329]. U pacjentów z grupy dużego ryzyka przed leczeniem należy również wykonać TTE. Ze względu na brak dowodów, na których można by oprzeć zalecenia, ustalenie protokołu monitorowania leczenia za pomocą ICI stwarza trudności. W trakcie leczenia należy kontrolować EKG oraz stężenie cTn i peptydów natriuretycznych [330–332]. W badaniu JAVELIN, w którym oceniano kombinację awelumabu i aktywny w porównaniu z sunity-

nibem, nie stwierdzono klinicznej wartości rutynowego monitorowania za pomocą TTE w trakcie leczenia u bezobjawowych pacjentów [333]. Monitorowanie za pomocą TTE można natomiast rozważyć u pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także pacjentów ze zwiększonym stężeniem cTn przed leczeniem. U pacjentów, u których w dowolnym momencie wystąpią nieprawidłowości w EKG, nowe zmiany stężenia biomarkerów lub nowe objawy ze strony serca, zdecydowanie zaleca się niezwłoczną konsultację kardiologiczną, włącznie z TTE w celu oceny LVEF i GLS, a także CMR, jeżeli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego (tab. 3) [334].

5.5.10. Terapia deprywacji androgenów w raku gruczołu krokowego

Terapię deprywacji androgenów (ADT, *androgen deprivation therapy*) stosuje się u 40% mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego jako leczenie neoadjuwantowe i/lub adjuwantowe uzupełniające radioterapię bądź też w przypadku



Rycina 19. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów RAF i inhibitorów MEK

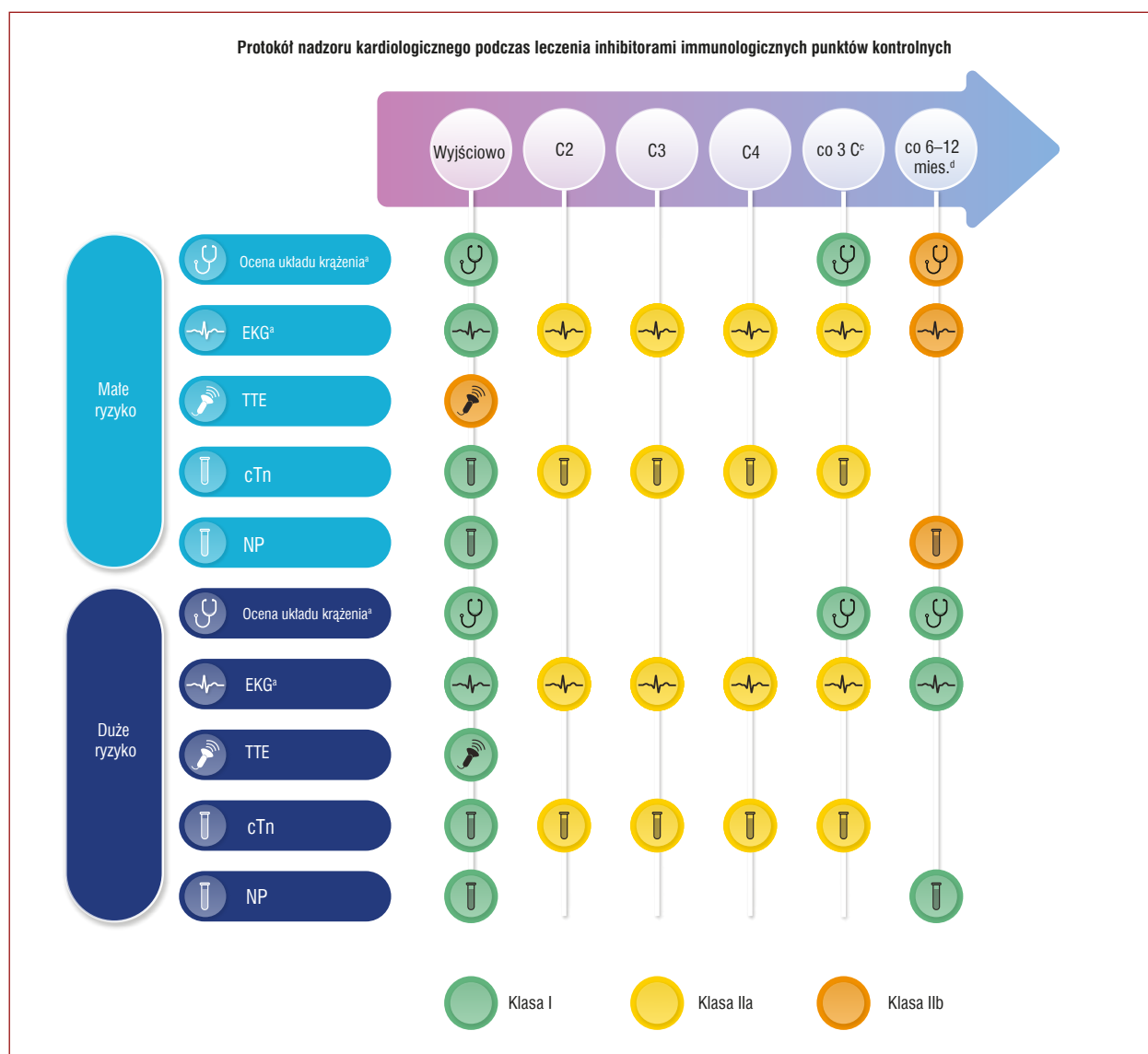
Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

^aStosowanie dabrafenibu wiąże się z bradykardią zatokową. Stosowanie enkorafenibu wiąże się z SVT. Wemurafenib rzadko wywołuje migotanie przedsionków. W niektórych doniesieniach po wprowadzeniu leku na rynek stosowanie trametyninu wiązało się z bradykardią; ^bObrzęki obwodowe są bardzo częste. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253] Skróty: EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; PE, zatorowość płucna; ↑QTc, wydłużenie skorygowanego odstępu QT; RAF, gwałtownie nasilający się włókniakomięsak; SVT, tachyarytmia nadkomorowa; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela zaleceń 14 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas skojarzonego leczenia inhibitorami RAF i inhibitorami MEK

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty oraz cotygodniowe domowe pomiary BP w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia, a potem co miesiąc	I	C
U pacjentów leczonych kombinacją kobimetynibu i wemurafenibu zaleca się EKG po 2 i 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia, a potem co 3 mies. ^c	I	C
U wszystkich pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka, u których planuje się skojarzone leczenie inhibitorami RAF i inhibitorami MEK, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
U pacjentów z grup małego i umiarkowanego ryzyka, u których planuje się skojarzone leczenie inhibitorami RAF i inhibitorami MEK, można rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne	IIb	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka otrzymujących skojarzone leczenie inhibitorami RAF i inhibitorami MEK należy rozważyć echokardiografię co 4 mies. w ciągu 1. roku leczenia	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cRozważyć EKG i dalsze monitorowanie od nowa w każdym przypadku zwiększenia dawki (patrz rozdz. 6.4.2) Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; EKG, elektrokardiogram; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; RAF, gwałtownie nasilający się włókniakomięsak



Rycina 20. Nadzór kardiologiczny u pacjentów leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych

^aW tym badanie przedmiotowe, pomiar BP, ocena profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c; ^bLeczenie dwoma ICI, połączenie ICI z innym kardiotoksycznym leczeniem, incydenty inne niż sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem ICI, wcześniejsza CTRCD lub CVD; ^cCo 3 cykle aż do końca leczenia w celu wykrywania subklinicznej toksyczności sercowo-naczyniowej związanej ze stosowaniem ICI; ^dU pacjentów wymagających długoterminowego (>12 miesięcy) leczenia za pomocą ICI

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze; C, cykl chemioterapii; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; NP, peptydy natriuretyczne (w tym BNP i NT-proBNP); NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; TTE, echokardiografia przezklatkowa

biochemicznego nawrotu choroby po operacji raka gruczołu krokowego. W ramach ADT najczęściej przepisuje się agonistów gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), ale ich stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i umieralności z tego powodu, zwłaszcza wśród pacjentów z rakiem prostaty w wieku >60 lat [337, 338]. Stratyfikacja ryzyka przed leczeniem u pacjentów wymagających agonistów GnRH zależy od ryzyka chorób naczyń (ryc. 21) [339, 340]. Nie opracowano oddzielnych kalkulatorów ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących ADT. Autorzy niniejszych

wytycznych zalecają wykorzystywanie skali SCORE2 lub SCORE2-OP do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów bez wcześniejszej CVD otrzymujących ADT [19].

Alternatywnym sposobem leczenia raka prostaty jest stosowanie antagonistów GnRH, a dane z badań przedklinicznych i klinicznych (badanie HERO) [341] wskazują, że stosowanie antagonistów GnRH wiąże się z istotnie mniejszą umieralnością ogólną i ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z agonistami GnRH [342]. Potrzeba jednak więcej badań w tej dziedzinie. W badaniu PRONOUNCE nie stwierdzono różnicy częstości

Tabela zaleceń 15 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas immunoterapii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia za pomocą ICI zaleca się EKG oraz oznaczenie stężenia NP i cTn [333]	I	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka ^c przed rozpoczęciem leczenia za pomocą ICI zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne [333]	I	B
U wszystkich pozostałych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia za pomocą ICI można rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne	IIb	C
Należy rozważyć serijną rejestrację EKG i oznaczenia stężenia cTn przed drugą, trzecią i czwartą dawką ICI, a jeżeli wyniki tych badań są prawidłowe, powtarzanie oceny EKG i stężenia cTn co trzy dawki aż do końca leczenia w celu wykrywania subklinicznej toksyczności sercowo-naczyniowej związanej ze stosowaniem ICI [333]	IIa	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka ^c , którzy wymagają długoterminowego (> 12 mies.) leczenia za pomocą ICI, zaleca się ocenę układu sercowo-naczyniowego ^d co 6–12 mies. [321–323, 335, 336]	I	C
U wszystkich pozostałych pacjentów, którzy wymagają długoterminowego (> 12 mies.) leczenia za pomocą ICI, można rozważyć ocenę układu sercowo-naczyniowego ^d co 6–12 mies.	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cLeczenie dwoma ICI, połączenie ICI z innym kardiotoksycznym leczeniem, incydenty inne niż sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem ICI, wcześniejsza CTRCD lub CVD; ^dBadanie przedmiotowe, pomiar BP, oznaczenie stężenia NP (BNP lub NT-proBNP), ocena profilu lipidowego, pomiar stężenia HbA1c i EKG

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; NP, peptydy natriuretyczne; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP

występowania MACE w ciągu roku między degareliksem (antagonista GnRH) a leuprolidem (agonista GnRH), chociaż ta próba kliniczna została przedwcześnie przerwana [343]. Obserwowano mniejszą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z wcześniejszymi badaniami, a w momencie włączenia do badania wszyscy pacjenci byli oceniani przez kardiologa (co prowadziło do optymalnego leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) [343].

Główne efekty w układzie krążenia, które należy brać pod uwagę, to nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca i CTRCD [339, 344]. Terapia deprywacji androgenów nie wiąże się typowo z wydłużeniem QTc i rzadko wywołuje *torsade de pointes* (TdP) poprzez hamowanie wpływu testosteronu na repolaryzację komórek [345, 346]. Zaleca się monitorowanie EKG i korygowanie czynników wywołujących wydłużenie odstępu QT (patrz rozdz. 6.4.2, tab. 9; Suplement, tab. S13) [340, 347, 348] podczas leczenia raka prostaty, jeżeli przed leczeniem stwierdzono wydłużenie QTc [49, 339, 340, 347, 349, 350].

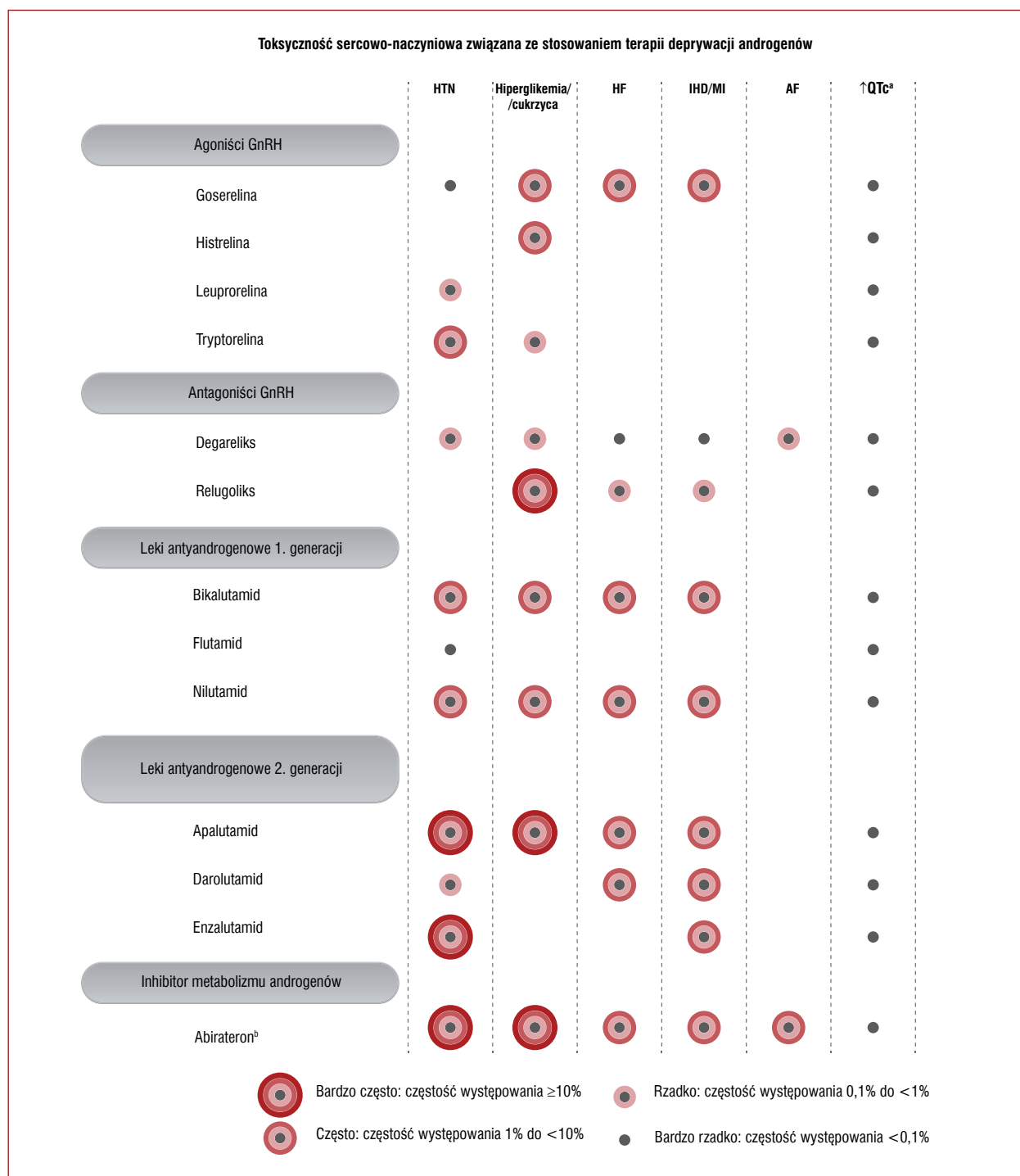
5.5.11. Leczenie hormonalne w raku piersi

Leczenie hormonalne w raku piersi jest często stosowanym leczeniem, ponieważ u 65%–70% wszystkich pacjentek z wczesnym lub przerzutowym rakiem piersi rozwija się choroba z ekspresją receptorów hormonalnych [22]. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen, toremifen) lub inhibitory aromatazy (AI) (letrozol, anastrozol lub eksemestan) zaleca się we wczesnym raku piersi w zależności od statusu menopauzalnego, chorób współistniejących oraz ryzyka nawrotu choroby. Stosowanie AI w połączeniu z inhibitorami kinaz 4/6 zależnych od cyklin (CDK 4/6) jest zalecane jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu u pacjentek z przerzutowym rakiem

piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, a bez ekspresji HER2.

Stosowanie AI powoduje zwiększenie ryzyka zaburzeń lipidowych, zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, HF i MI [339]. W badaniu *Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination* (ATAC) wśród pacjentek z uprzednio rozpoznaną CAD, które były leczone anastrozolem, wystąpiło więcej incydentów sercowo-naczyniowych (17% w porównaniu z 10%) i częściej stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu (9% w porównaniu z 5%) niż u pacjentek leczonych tamoksyfenem [351, 352]. W badaniu *Breast International Group* (BIG) 1–98 HF była istotnie częstsza w grupie leczonej letrozolem niż w grupie leczonej tamoksyfenem [353]. Dłuższy okres leczenia za pomocą AI wiązał się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia CVD w dwóch dużych metaanalizach [354, 355]. Podczas stosowania tamoksyfenu zgodnie wykazano istotnie zwiększone ryzyko VTE [351, 353] i nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentek z czynnikami ryzyka zakrzepicy. Stwierdzono, że toremifen oraz tamoksyfen w dużej dawce wydłużają QTc [339, 340], natomiast nie opublikowano danych dotyczących ryzyka u pacjentek leczonych standardową dawką tamoksyfenu stosowaną w raku piersi (20 mg/d.).

Ryzyko VTE, hipercholesterolemii i CVD wymaga przedyskutowania z pacjentkami, ale trzeba zdawać sobie sprawę z tego, że bezwzględne korzyści z zapobiegania nawrotowi raka piersi zwykle przeważają nad ryzykiem sercowo-naczyniowym [339]. U osób w wieku <70 lat bez klinicznych przejawów choroby o etiologii miażdżycowej zaleca się szacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnej lub nieprowadzącej do zgonu CVD za pomocą skali SCORE2 (lub SCORE2-OP u osób w wieku ≥70 lat) [19]. U pacjentek otrzymujących AI należy systematycznie monitorować stężenie cholesterolu i BP [356]. Zaleca się



Rycina 21. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem terapii deprivacji androgenów

Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

^aADT może wydłużać QTc. U pacjentów z wywiadem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, lekarze powinni oceniać stosunek korzyści do ryzyka, w tym potencjał wystąpienia *torsade de pointes*, przed rozpoczęciem leczenia; ^bZwiększone ryzyko wydłużenia QTc w przypadku stosowania w połączeniu z ADT [49, 339, 340, 349, 350]. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253]

Skróty: ADT, terapia deprivacji androgenów; AF, migotanie przedsionków; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; GnRH, gonadoliberyna; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; IHD, choroba niedokrwienna serca; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MI, zawał serca; QTc, skorygowany odstęp QT; ↑QTc, wydłużenie skorygowanego odstępu QT

Tabela zaleceń 16 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas terapii deprywacji androgenów w leczeniu raka prostaty

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów bez uprzednio stwierdzonej CVD, u których stosuje się ADT, zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP ^d [19, 341, 342]	I	B
U pacjentów z grupy ryzyka wydłużenia QTc ^e podczas ADT zaleca się wyjściową i seryjną ocenę EKG [339–342]	I	B
U pacjentów z uprzednio stwierdzoną objawową CAD ^f , którzy wymagają ADT, należy rozważyć antagonistę GnRH [341, 342]	Ila	B
W trakcie ADT zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c [19, 339, 341, 342]	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cZaleca się pomiar BP, stężenia lipidów, glukozy na czczo i HbA1c oraz EKG, a także edukację pacjentów dotyczącą zdrowego stylu życia i kontroli czynników ryzyka związanych ze stylem życia; ^dStratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE2 (wiek <70 lat) lub SCORE2-OP (wiek ≥70 lat): wiek <50 lat: małe ryzyko <2,5%, umiarkowane ryzyko 2,5% do <7,5%, duże ryzyko ≥7,5%; wiek 50–69 lat: małe ryzyko <5%, umiarkowane ryzyko 5% do <10%, duże ryzyko ≥10%; wiek ≥70 lat: małe ryzyko <7,5%, umiarkowane ryzyko 7,5% do <15%, duże ryzyko ≥15%; ^ePatrz tab. 9; ^fPrzewlekły lub ostry zespół wieńcowy
Skróty: ADT, terapia deprywacji androgenów; BP, ciśnienie tętnicze; CAD, choroba wieńcowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; GnRH, gonadoliberyna; HbA1c, hemoglobina A1c; QTc, skorygowany odstęp QT; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons*

Tabela zaleceń 17 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia hormonalnego z powodu raka piersi

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentek z rakiem piersi bez uprzednio stwierdzonej CVD, u których stosuje się leczenie hormonalne, zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP ^{d,e} [19]	I	C
U pacjentek z rakiem piersi z dużym 10-letnim ryzykiem śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD oszacowanym za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP ^{d,e} zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c	I	C
U pacjentek z rakiem piersi z małym lub umiarkowanym 10-letnim ryzykiem śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD oszacowanym za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP ^{d,e} należy rozważyć ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c co 5 lat	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPomiar BP, stężenia lipidów, glukozy na czczo i HbA1c oraz EKG, a także edukacja pacjentek dotycząca zdrowego stylu życia i kontroli czynników ryzyka związanych ze stylem życia; ^dLub za pomocą innej zweryfikowanej skali ryzyka sercowo-naczyniowego; ^eStratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE2 (wiek <70 lat) lub SCORE2-OP (wiek ≥70 lat): wiek <50 lat: małe ryzyko <2,5%, umiarkowane ryzyko 2,5% do <7,5%, duże ryzyko ≥7,5%; wiek 50–69 lat: małe ryzyko <5%, umiarkowane ryzyko 5% do <10%, duże ryzyko ≥10%; wiek ≥70 lat: małe ryzyko <7,5%, umiarkowane ryzyko 7,5% do <15%, duże ryzyko ≥15% [19]
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons*

również aktywność fizyczną i zdrowy sposób odżywiania się w celu zmniejszenia masy ciała i stężenia cholesterolu. Zdecydowanie zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (np. ryzyka CAD podczas leczenia za pomocą AI oraz VTE podczas leczenia tamoksyfenem).

5.5.12. Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin

Stosowanie inhibitorów CDK 4/6 (palbocycylib, rybocycylib i abemacycyl) w połączeniu z leczeniem hormonalnym jest zarejestrowane do leczenia pacjentek z przerzutowym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, a bez ekspresji HER2. Ta kombinacja spowodowała poprawę przeżywalności bez progresji choroby, a w niektórych próbach klinicznych również łącznej przeżywalności [357–359]. Inhibitory CDK 4/6 mogą wydłużać odstęp QT [339, 360], a zwłaszcza dotyczy to rybocycylibu. W próbach klinicznych III fazy z użyciem rybocycylibu rutynowo oceniano EKG [361–368]. Zaleca się rejestrację EKG przed leczeniem, w 14. dniu pierwszego cyklu, przed drugim cyklem, przy

każdym zwiększeniu dawki oraz kiedy jest to wskazane klinicznie [357].

U pacjentek, u których występuje już wydłużenie odstępu QT lub istnieje istotne ryzyko jego wystąpienia (rozdz. 6.4.2), stosunek korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem rybocycylibu powinien zostać przedyskutowany przez multidyscyplinarny zespół. Co szczególnie ważne, należy unikać stosowania rybocycylibu w połączeniu z lekami wydłużającymi odstęp QT i/lub silnymi inhibitorami izoform 3A cytochromu P450 [357].

W charakterystyce produktu leczniczego stwierdzono, że nie zaleca się stosowania rybocycylibu w połączeniu z tamoksyfenem ze względu na większe ryzyko wydłużenia QTc [252, 367].

5.5.13. Inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego

U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych inhibitorami kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) mogą występować niepożądane zdarzenia

Tabela zaleceń 18 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinaz 4/6 zależnych od cyklin

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rybocyklib zaleca się monitorowanie QTc ^{cd} wyjściowo oraz po 14 i 28 dniach [361, 365, 367, 368]	I	A
U pacjentów leczonych rybocyklidem zaleca się monitorowanie QTc ^{cd} po każdym zwiększeniu dawki leku [361, 365, 367, 368]	I	B
U pacjentów leczonych palbocyklidem lub abemacyklidem, u których wyjściowo stwierdza się QTc powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych ^c lub występują inne stany, które mogą powodować wydłużenie QTc ^e , należy rozważyć monitorowanie QTc ^e	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cU pacjentów z chorobą nowotworową preferowaną metodą jest obliczanie QTc z użyciem wzoru Fridericii (QTcF = QT³/√RR). Górna granica prawidłowych wartości QTc na poziomie 99. centyla w populacji ogólnej wynosi 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet [369]; ^dWedług Europejskiej Agencji Leków: 1) leczenie rybocyklidem należy przerwać, jeżeli QTcF >480 ms; 2) jeżeli QTcF ulegnie skróceniu do <481 ms, można powrócić do leczenia w tej samej dawce; 3) jeżeli ponownie stwierdzi się QTcF ≥481 ms, należy przerwać podawanie leku do czasu, aż QTcF ulegnie skróceniu do <481 ms, a następnie można powrócić do podawania rybocyklidu w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania; ^ePatrz rozdz. 6.4.2 i tab. 8
Skróty: QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii

Tabela zaleceń 19 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania podczas leczenia inhibitorami kinazy chłoniaka anaplastycznego i inhibitorami receptora naskórkowego czynnika wzrostu

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów przed leczeniem inhibitorami ALK i inhibitorami EGFR zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c	I	C
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed rozpoczęciem podawania ozymertynibu zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne [376]	I	B
U pacjentów leczonych brygatynibem, kryzotynibem lub lorlatynibem należy rozważyć domowe monitorowanie BP	IIa	C
U pacjentów leczonych kryzotynibem lub lorlatynibem należy rozważyć ocenę profilu lipidowego co 3–6 mies.	IIa	C
W trakcie leczenia ozymertynibem należy rozważyć echokardiografię co 3 mies. [376]	IIa	B
Podczas leczenia inhibitorem ALK należy rozważyć EKG po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia, a potem co 3–6 mies.	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cBadanie przedmiotowe, pomiar BP, EKG, ocena profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c
Skróty: ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego; BP, ciśnienie tętnicze; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c

sercowo-naczyniowe, w tym bradykardia zatokowa, blok AV, wydłużenie QTc, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i zaburzenia lipidowe [370, 371]. W trakcie stosowania kryzotynibu rzadko opisywano ACS i HF [372]. Zaleca się rejestrację EKG przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ALK, zwłaszcza kryzotynibem, następnie można rozważyć EKG po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a potem co 3–6 miesięcy, zwłaszcza jeżeli początkowy zapis EKG jest nieprawidłowy. U pacjentów leczonych brygatynibem lub lorlatynibem należy rozważyć domowe pomiary BP. U pacjentów leczonych lorlatynibem lub kryzotynibem należy kontrolować stężenie cholesterolu co 3–6 miesięcy, a w przypadku jego wzrostu stosować odpowiednie leczenie.

5.5.14. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu

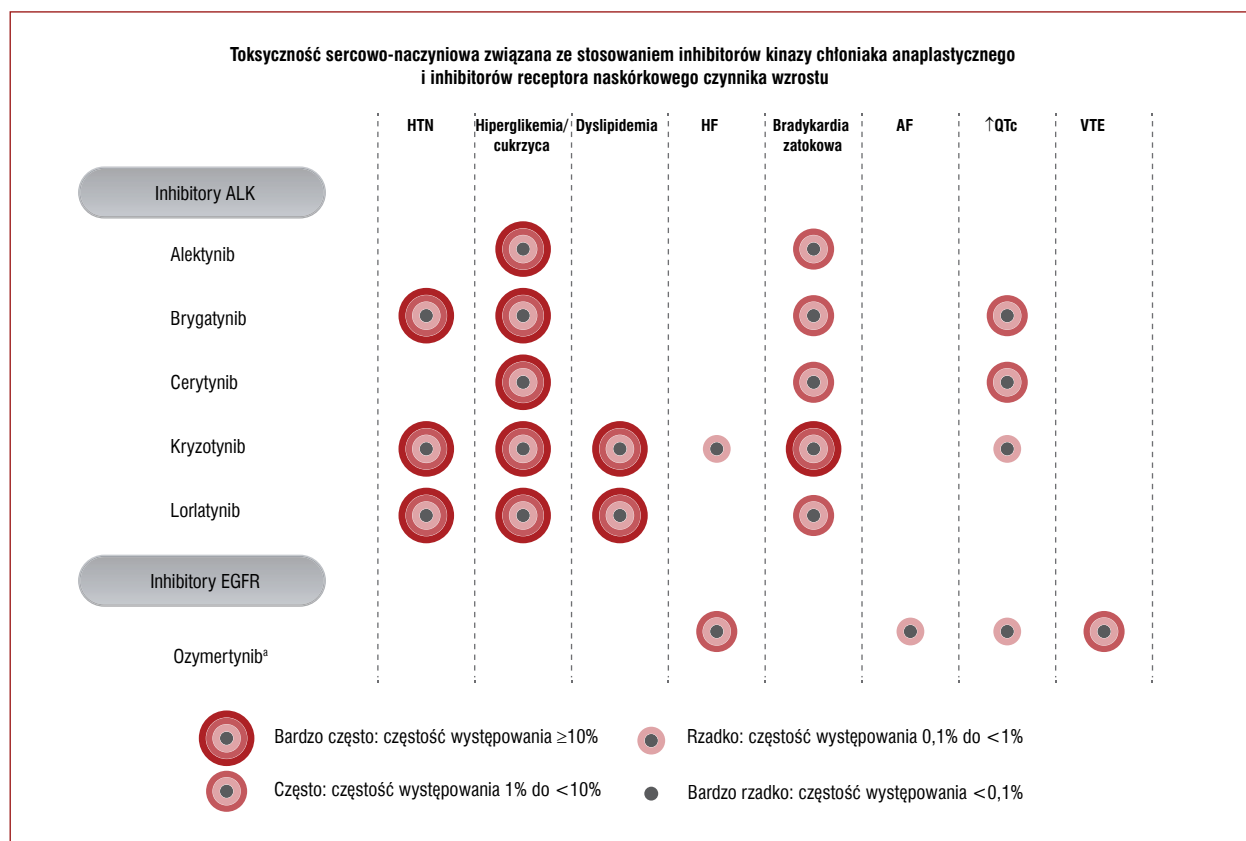
Ozymertynib jest doustnym nieodwracalnym inhibitorem receptorowej kinazy tyrozynowej, receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), który został zarejestrowany do stosowania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazującym ekspresję zmutowanego EGFR. Najnowsze dane dowodzą, że stosowanie ozymertynibu wiąże się ze

zwiększonym ryzykiem wydłużenia QTc, AF, VTE, dysfunkcji LV i HF (ryc. 22) [373, 374]. W badaniu u 123 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazującym ekspresję zmutowanego *EGFR*, którzy byli leczeni ozymertynibem, częstość występowania HF lub MI wyniosła 4,9%, a nadzór za pomocą TTE ujawnił istotne zmniejszenie LVEF (do <53%) u 11% pacjentów [375]. Upřednio występujące nadciśnienie tętnicze i starszy wiek są czynnikami ryzyka dysfunkcji LV i HF (częstość występowania odpowiednio 3,9% i 2,6%) [376]. Dysfunkcja LV i HF były częstsze w ciągu pierwszego roku leczenia [376].

Przed rozpoczęciem leczenia ozymertynibem zaleca się stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego, EKG i TTE. W trakcie leczenia należy rozważyć wykonywanie echokardiografii co 3 miesiące w celu wykrycia nowej dysfunkcji LV. Zaleca się również ściśle monitorowanie stężenia magnezu w celu minimalizacji ryzyka hipomagnezemu i wydłużenia QTc pod wpływem ozymertynibu.

5.5.15. Terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz

Leczenie za pomocą CAR-T wykorzystuje się w ostrej białaczce limfocytowej oraz agresywnych chłoniakach



Rycina 22. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego i inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu

Działania niepożądane zgłaszane w wielu próbach klinicznych lub po wprowadzeniu leku na rynek uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznana lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

^aOzymertynib zwiększa ryzyko hipomagnezemii. Rycina opracowana na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253]

Skróty: AF, migotanie przedsionków; ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EMA, Europejska Agencja Leków; FDA, Agencja Żywności i Leków; HF, niewydolność serca; HTN, nadciśnienie tętnicze; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; \uparrow QTc, wydłużenie skorygowanego odstępu QT; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

z komórek B [377]. Mimo że opisywano różną częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, coraz częściej zwraca się uwagę na związek między leczeniem za pomocą CAR-T a CTR-CVT, w tym dysfunkcją LV, HF, zaburzeniami rytmu serca, płynem w worku osierdziowym, zespołem takotsubo oraz nagłym zatrzymaniem krążenia [378–383]. Wykazano, że większość opisanych toksycznych oddziaływań na układ krążenia wiąże się z występowaniem zespołu wyrzutu cytokin (CRS, *cytokine release syndrome* [inaczej burza cytokinowa]) [377, 384]. U wszystkich pacjentów zaleca się ocenę układu krążenia przed leczeniem, w tym EKG oraz oznaczenia peptydów natriuretycznych i cTn. Należy również rozważyć TTE przed leczeniem, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub już obecną CVD. Po zastosowaniu leczenia za pomocą CAR-T u pacjentów może wystąpić zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej [385]. Zespół wyrzutu cytokin należy podejrzewać, kiedy u pacjenta wystąpi gorączka, która może być połączona ze

zwiększeniem częstości oddechów, tachykardią, hipotensją, hipoksją i/lub dysfunkcją innych narządów po upływie godzin do dni po leczeniu [385]. Rozpoznawanie CRS i odróżnianie go od innych stanów występujących w tej sytuacji (zakażenia, HF, reakcje polekowe i PE) wymaga dużej czujności klinicznej [378, 386]. U osób dorosłych stwierdzono związek między CRS a incydentami sercowo-naczyniowymi. U pacjentów z CRS często obserwuje się wzrost stężenia cTn, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późniejszych incydentów sercowo-naczyniowych [378]. W niedawnym retrospektywnym badaniu w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia za pomocą CAR-T stwierdzono, że wiązało się ono z tachyarytmiami (najczęściej AF, a następnie komorowymi zaburzeniami rytmu), kardiomiopatią oraz chorobami płucnej i osierdzia [379]. Na całym świecie śmiertelność w przebiegu niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych i płucnych wyniosła 30,9% [378, 379, 387]. Wczesna ocena kardiologiczna u pacjentów ze wzrostem stężenia cTn

Tabela zaleceń 20 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka oraz monitorowania u pacjentów, u których stosuje się terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CAR-T i TIL zaleca się wyjściowe EKG oraz oznaczenie stężenia NP i cTn [388]	I	C
U wszystkich pacjentów z uprzednio stwierdzoną CVD przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CAR-T i TIL zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne [388]	I	C
Należy rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CAR-T i TIL [388]	IIa	C
U pacjentów, u których wystąpi CRS stopnia $\geq 2^c$ w klasyfikacji ASTCT, zaleca się oznaczenie stężenia NP i cTn oraz echokardiografię [378, 388]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cOkreślić stopień CRS według klasyfikacji ASTCT: stopień 1.: gorączka; stopień 2.: gorączka ORAZ hipotensja niewymagająca podawania leków naczynioskurczowych ORAZ/LUB hipoksja wymagająca podawania tlenu z małym przepływem przez cewnik donosowy; stopień 3.: gorączka ORAZ hipotensja wymagająca podawania jednego leku naczynioskurczowego \pm wazopresyny ORAZ/LUB hipoksja wymagająca podawania tlenu z dużym przepływem przez cewnik donosowy, maskę prostą, maskę bezwrotną (z rezerwuarem) lub maskę Venturiego; stopień 4.: gorączka ORAZ hipotensja wymagająca podawania wielu leków naczynioskurczowych (bez uwzględniania wazopresyny) ORAZ/LUB hipoksja wymagająca oddychania pod dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych
Skróty: ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; CAR-T, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym; CRS, zespół wyrzutu cytokin (burza cytokinowa); cTn, troponina sercowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne; TIL, limfocyty naciekające guz

powinna obejmować oznaczenie peptydów natriuretycznych, EKG oraz echokardiografię (postępowanie — patrz rozdz. 6.1.4) [388].

Terapia komórkowa z wykorzystaniem TIL została wprowadzona jako skuteczna metoda leczenia niepodającego się resekcji, przerzutowego czerniaka w stadium III/IV. Wydaje się, że toksyczność sercowo-naczyniowa TIL ma charakter bezpośredniego toksycznego wpływu na mięsień sercowy i naczynia [380]. Ocena przed leczeniem i nadzór kardiologiczny podczas leczenia powinny być prowadzone według takiego samego schematu, jaki zaleca się dla leczenia za pomocą CAR-T.

5.5.16. Radioterapia

Radioterapia zwiększa ryzyko późniejszego wystąpienia CVD, w tym choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) [173, 389–394]. Trwają dyskusje na temat najbezpieczniejszej dawki promieniowania; tego, które struktury serca są najbardziej wrażliwe na uszkodzenie spowodowane radioterapią; a także najwłaściwszych strategii minimalizacji rozwoju CVD związanych z radioterapią [395, 396]. Serce uważa się za narząd podatny na uszkodzenie podczas radioterapii i jego ekspozycja na promieniowanie powinna być jak najmniejsza, ponieważ nie ma „bezpiecznej” dawki (ryc. 23) [389, 390]. Zaleca się, aby ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez radioterapię kategoryzować na podstawie MHD [389, 397], a nie podanej dawki promieniowania, która może nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji serca na promieniowanie (np. dawka 35 grejów [Gy] podana do mniej więcej 70% objętości serca odpowiada MHD wynoszącej w przybliżeniu 25 Gy, natomiast dawka 35 Gy podana do mniej więcej 40% objętości serca odpowiada MHD wynoszącej w przybliżeniu 15 Gy). Średnia dawka pochłonięta przez serce również nie jest jednak idealnym parametrem, ponieważ u niektórych pacjentów bardzo mała część serca może zostać napromieniowana bardzo dużą dawką, co

wciąż stwarza znaczne ryzyko pomimo małej MHD [398]. Dlatego też, w zależności od rozkładu dawki, ekspozycji określonych struktur serca oraz obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zespół prowadzący leczenie onkologiczne może uznać, że pacjent należy do wyższej kategorii ryzyka [397, 399–401].

Strategie prewencji i ograniczania sercowo-naczyniowych powikłań radioterapii koncentrują się na zmniejszaniu ekspozycji serca i jego poszczególnych struktur podczas leczenia onkologicznego i obejmują:

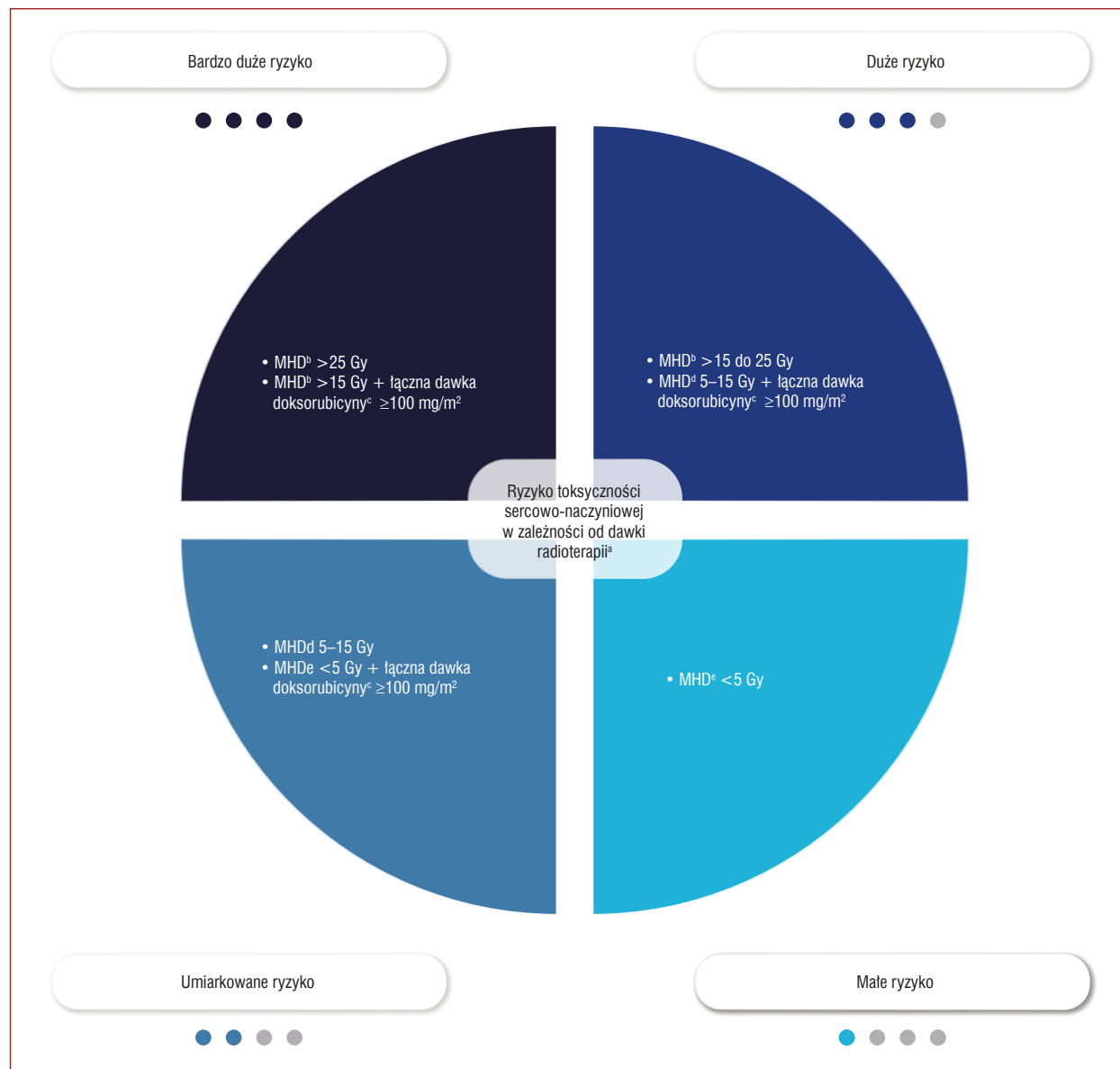
- modyfikację leczenia onkologicznego w celu uniknięcia radioterapii. Podkreśla to znaczenie zintegrowanej, personalizowanej oceny kardiologicznej [402–404];
- modyfikację dawki i objętości obszaru poddawanego radioterapii, jeżeli jest to możliwe. W ramach protokołów radioterapii należy dążyć do napromieniania jak najmniejszej objętości minimalną dawką, która jest potrzebna do uzyskania pożądanej korzyści klinicznej;
- modyfikację technik aplikacji radioterapii w celu zmniejszenia ekspozycji serca na promieniowanie, co powinno prowadzić do znacznego zmniejszenia ryzyka. Współczesne metody radioterapii z oszczędzeniem serca obejmują optymalne stosowanie nowoczesnych technik radioterapii fotonowej z modulowaniem intensywności wiązki; stosowanie technik radioterapii podczas zatrzymania oddechu na głębokim wdechu lub bramkowanej czynnością oddechową w leczeniu raka piersi [405], chłoniaków [406] i raka płuca [407]; a także radioterapię pod kontrolą badań obrazowych w celu zwiększenia dokładności aplikacji wiązki oraz napromienianie wiązką protonów [408].

Częstość występowania incydentów sercowych po radioterapii może być różna w zależności od czynników ryzyka występujących u pacjenta oraz synergistycznego działania radioterapii w połączeniu z innymi kardiologicznymi sposobami leczenia onkologicznego [12, 173].

Tabela zaleceń 21 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka u pacjentów przed radioterapią na pole obejmujące serce

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^c i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP ^d [19, 389]	I	B
U pacjentów z uprzednio stwierdzoną CVD przed radioterapią na pole obejmujące serce należy rozważyć wyjściowe badanie echokardiograficzne	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPomiar BP, stężenia lipidów, glukozy na czczo i HbA1c oraz EKG, a także edukacja pacjentów dotycząca zdrowego stylu życia i kontroli czynników ryzyka związanych ze stylem życia; ^dStratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE2 (wiek <70 lat) lub SCORE2-OP (wiek ≥70 lat): wiek <50 lat: małe ryzyko <2,5%, umiarkowane ryzyko 2,5% do <7,5%, duże ryzyko ≥7,5%; wiek 50–69 lat: małe ryzyko <5%, umiarkowane ryzyko 5% do <10%; duże ryzyko ≥10%; wiek ≥70 lat: małe ryzyko <7,5%, umiarkowane ryzyko 7,5% do <15%, duże ryzyko ≥15% [19]
Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2 — Older Persons*



Rycina 23. Średnia dawka pochłonięta przez serce podczas radioterapii i związane z tym ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej

^aZaleca się kategoryzację ryzyka na podstawie MHD, a nie podanej dawki promieniowania, która może nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji serca na promieniowanie. W zależności od rozkładu dawki i ekspozycji określonych struktur serca (a także obecności klinicznych czynników ryzyka) zespół prowadzący leczenie może uznać, że pacjent należy do wyższej kategorii ryzyka. Pacjent może również zostać zaliczony do kategorii mniejszego ryzyka, jeżeli tylko mała część serca była narażona na stosunkowo małą podaną dawkę promieniowania [397, 399–401]; ^bLub dawka ≥35 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna. Należy zauważyć, że w takim przypadku ograniczona informacja na temat ekspozycji serca nie pozwala na rozróżnienie między kategoriami dużego i bardzo dużego ryzyka; ^cLub równoważna dawka; ^dLub dawka 15–34 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna; ^eLub dawka <15 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna
Skróty: MHD, średnia dawka pochłonięta przez serce

Nieznane są żadne środki w ramach prewencji wtórnej swoiste dla radioterapii (np. farmakoterapia), które zmniejszałyby ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych po radioterapii. Biorąc jednak pod uwagę znaczenie konwencjonalnych czynników ryzyka dla występowania incydentów związanych z radioterapią, u wszystkich pacjentów zaleca się optymalizację poddających się modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno przed radioterapią, jak i po niej.

5.5.17. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest metodą potencjalnie umożliwiającą wyleczenie wielu nowotworów hematologicznych. Udoskonalenia w zakresie technik HSCT i strategii wspomagających spowodowały znaczne zmniejszenie śmiertelności związanej z tym leczeniem (Suplement, tab. S14) [409, 410]. Coraz większą uwagę zwraca na toksyczność sercowo-naczyniową związaną z HSCT, a pacjenci, którzy przeżyli HSCT, stanowią populację dużego ryzyka sercowo-naczyniowego w przyszłości. Do ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej związanej z HSCT przyczynia się kilka czynników, w tym rodzaj HSCT (większe ryzyko po HSCT z użyciem komórek allogenicznych), obecność wielu niekontrolowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, uprzednio obecne problemy dotyczące układu krążenia (AF lub trzepotanie przedsionków, zespół chorego węzła zatokowego, komorowe zaburzenia rytmu, CAD, MI, umiarkowana lub ciężka VHD oraz HF lub LVEF <50%) [411], bezpośrednie kardiotoksyczne działanie innego leczenia onkologicznego zastosowanego przed lub podczas HSCT (leczenie indukcyjne z użyciem antracyklin, radioterapia śródpiersia, napromienianie całego ciała lub kondycjonowanie z użyciem cyklofosfamid) (Suplement, tab. S14) oraz rozwój choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*), mikroangiopatii zakrzepowej lub posocznicy [410, 412]. We wczesnej fazie po HSCT (<100 dni) najczęstszym zdarzeniem sercowo-naczyniowym jest AF, ale u niektórych pacjentów może wystąpić HF, nadciśnienie tętnicze, hipotensja, płyn w worku osierdziowym lub VTE [413, 414]. Do późnych efektów toksycznych należą: cukrzyca, zaburzenia lipidowe, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, HF, CAD, zaburzenia przewodzenia oraz płyn w worku osierdziowym [410]. Ostra GVHD wiąże się z zakrzepicą i zapalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego (zapalenie mięśnia sercowego, HF, zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu oraz płyn w worku osierdziowym), natomiast przewlekła GVHD została powiązana ze wzrostem ryzyka nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zaburzeń lipidowych [415, 416].

Wszechstronna ocena układu krążenia, włącznie z oznaczeniem stężenia peptydów natriuretycznych, EKG

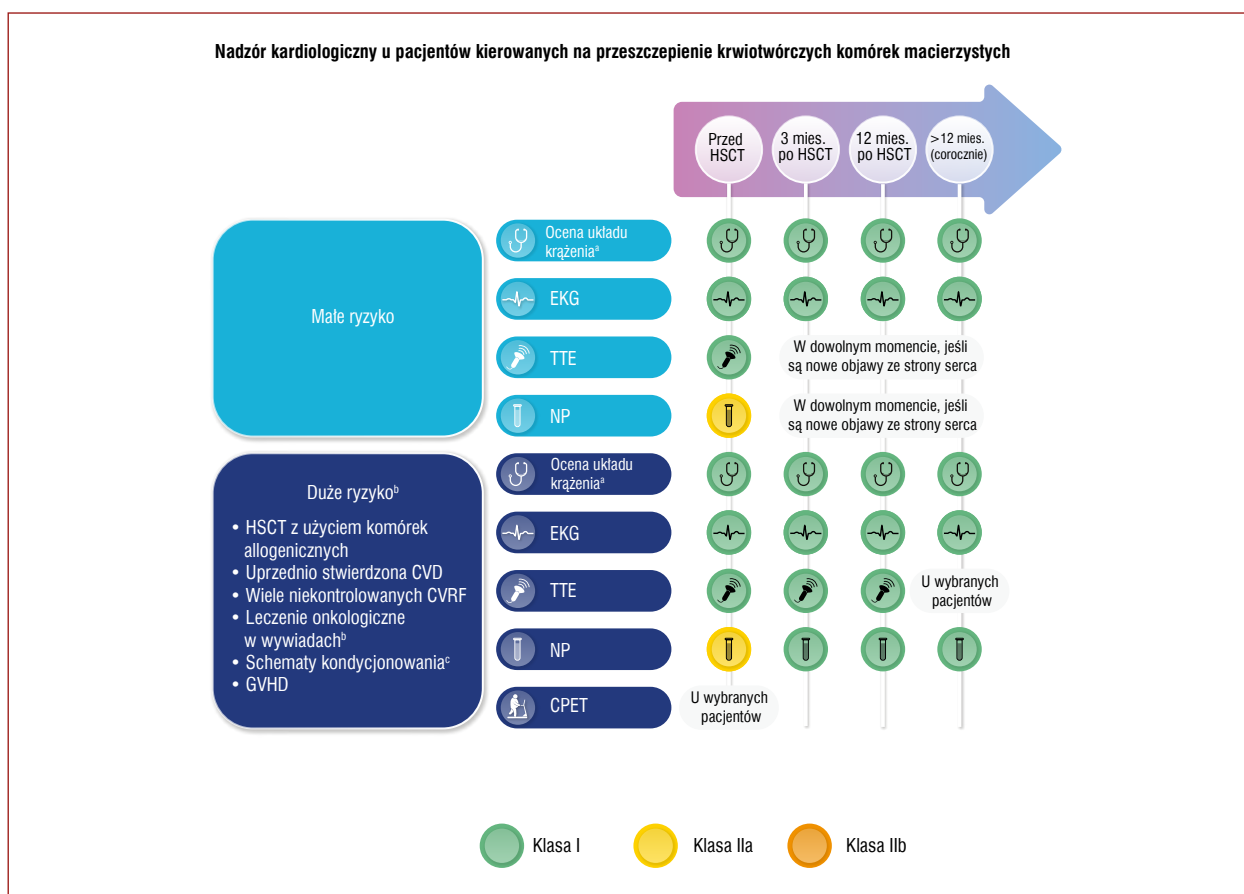
oraz TTE, jest zasadniczym elementem oceny przed HSCT [409, 410] w celu wykrycia nierozpoznanej CVD, stratyfikacji ryzyka CTR-CVT oraz optymalizacji leczenia już obecnych problemów dotyczących układu krążenia [411, 417–420]. W ramach wczesnego nadzoru u pacjentów z grupy dużego ryzyka poddawanych HSCT zaleca się TTE po 2 i 12 miesiącach, ponieważ po transplantacji może dochodzić do zmniejszenia LVEF i GLS (patrz rozdz. 7). Do niezależnych czynników ryzyka związanych z występowaniem CVD w długoterminowej obserwacji u pacjentów, którzy przeżyli HSCT, należą: HSCT z użyciem allogenicznych komórek, uprzednio obecna CVD lub wiele niekontrolowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie onkologiczne w wywiadzie (napromienianie śródpiersia lub układu chłonnego nadprzeponowego techniką „płaszczka”, środki alkilujące, podanie dawki >250 mg/m² dokсорubicyny lub jej równoważnika), schematy kondycjonowania związane z dużym ryzykiem (napromienianie całego ciała, środki alkilujące) oraz GVHD [410]. Na **rycinie 24** przedstawiono podsumowanie strategii prewencji i ograniczania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów poddawanych HSCT.

5.5.18. Inne metody leczenia onkologicznego

Kilka innych metod leczenia onkologicznego również może wywoływać klinicznie istotne incydenty sercowo-naczyniowe. Cyklofosfamid, cisplatyna, ifosfamid i taksany (paklitaksel i docetaksel) mogą wywoływać dysfunkcję mięśnia sercowego i HF [4]. Toksyczność sercowo-naczyniową cyklofosfamid obserwuje się głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki (>140 mg/kg) przed HSCT i typowo występuje ona w ciągu dni od podania leku [410].

Chemioterapia związkami platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) może wywoływać choroby naczyń (skurcz naczyń, MI oraz zakrzepica żylna i tętnicza). Incydenty te mogą występować podczas leczenia, ale uszkodzenie naczyń może również przyczyniać się do zwiększonego długoterminowego ryzyka CAD u pacjentów, którzy przeżyli. U pacjentów z nowotworem jądra leczonych cisplatyną stwierdza się większe ryzyko chorób naczyń w odległej obserwacji [421]. Wciąż trudno jest przewidywać ryzyko u poszczególnych pacjentów, ale zaleca się modyfikację stylu życia, dużą czujność kliniczną u pacjentów, u których wystąpi ból w klatce piersiowej, oraz ściśle monitorowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w trakcie leczenia i po jego zakończeniu [422]. Cisplatyna [422] rzadko wywołuje HF, ale ponieważ leczenie wymaga podawania dużych objętości płynów dożylnie w celu uniknięcia toksycznego wpływu na nerki, u pacjentów z uprzednio obecną CVD może rozwinąć się objawowa HF.

Trójtlenek arsenu jest stosowany w leczeniu niektórych białaczek i szpiczaków. Trójtlenek arsenu często wydłuża odstępn QT (u 26%–93% pacjentów) i opisywano zagrażające życiu tachyarytmie komorowe [45, 259]. Wydłużenie



Rycina 24. Czynniki ryzyka i nadzór kardiologiczny u pacjentów kierowanych na przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
^aW tym badanie przedmiotowe, pomiar BP, ocena profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c; ^bNapromienianie śródpiersia lub układu chłonnego nadprzeponowego techniką „płaszczka”, leki alkilujące, >250 mg/m² doksorubicyny lub równoważna dawka; ^cNapromienianie całego ciała, leki alkilujące

Skróty: BNP, peptyd natriuretyczny typu B; BP, ciśnienie tętnicze; CPET, spiroergometryczna próba wysiłkowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; GVHD, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HbA1c, hemoglobina A1c; HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; NP, peptydy natriuretyczne (w tym BNP i NT-proBNP); NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Tabela zaleceń 22 — Zalecenia dotyczące wyjściowej oceny ryzyka u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów poddawanych HSCT zaleca się wyjściową i seryjną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego (po 3 i 12 mies., a następnie co rok), w tym pomiar BP, EKG, ocenę profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c	I	C
U wszystkich pacjentów przed HSCT zaleca się echokardiografię	I	C
Przed HSCT należy rozważyć wyjściowe oznaczenie stężenia NP [417, 418]	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

Skróty: BP, ciśnienie tętnicze; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; NP, peptydy natriuretyczne

QTc obserwowano po 1–5 tygodniach od wlewu trójtlenku arsenu, a normalizacja odstępu QT następowała w ciągu 8 tygodni. U pacjentów leczonych trójtlenkiem arsenu zaleca się cotygodniową ocenę EKG w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Konieczne jest również monitorowanie

stężenia elektrolitów, ponieważ trójtlenek arsenu może wywoływać hipokalię, hipomagnezję i dysfunkcję nerek. Przed leczeniem, w trakcie leczenia i po leczeniu onkologicznym należy kontrolować inne czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (rozdz. 6.4.2).

Tabela zaleceń 23 — Zalecenie dotyczące leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego i toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się specjalistyczną ocenę układu sercowo-naczyniowego ^c w celu optymalizacji diagnostyki i leczenia u pacjentów z chorobą nowotworową, u których w trakcie leczenia onkologicznego lub po nim stwierdzono nową toksyczność sercowo-naczyniową [5]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego

Kilka inhibitorów FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (FLT3, *FMS-like tyrosine kinase 3*) (pierwsza generacja: midostauryna; druga generacja: gilterytynib) było ocenianych w leczeniu ostrych białaczek szpikowych. Zespół różnicowania wywołany przez gilterytynib (gorączka, duszność, płyn w jamach opłucnej i osierdzia, obrzęk płuc, obrzęki obwodowe, hipotensja, dysfunkcja nerek i wysypka) wymaga wczesnego leczenia kortykosteroidami i monitorowania hemodynamicznego do czasu ustąpienia objawów. Midostauryna i gilterytynib mogą wydłużać QTc i wymagana jest ścisła kontrola stężenia elektrolitów oraz minimalizacja interakcji lekowych (patrz rozdz. 6.4.2; tab. 9; Suplement, tab. S15 i S16) [423].

6. ROZPOZNAWANIE I LECZENIE OSTREJ I PODOSTREJ TOKSYCZNOŚCI SERCOWO-NACZYNIOWEJ U PACJENTÓW OTRZYMUJĄCYCH LECZENIE ONKOLOGICZNE

Zaleca się skoordynowaną zespołową ocenę w celu przedyskutowania postępowania u pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpią ostre sercowo-naczyniowe powikłania leczenia onkologicznego [5]. Zaleca się, aby pacjentów, u których stwierdzi się nową CTR-CVT podczas leczenia onkologicznego lub po nim, kierować do wyspecjalizowanego ośrodka kardiologicznego [12]. Prewencja i leczenie CVD u pacjentów z chorobą nowotworową powinny być zasadniczo zgodne z opublikowanymi wytycznymi ESC dotyczącymi poszczególnych CVD. W niniejszym rozdziale przedstawiono wskazówki na temat postępowania w przypadku wystąpienia CTR-CVT podczas leczenia onkologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem różnic w postępowaniu między pacjentami z chorobą nowotworową a pacjentami bez niej. Podejmując decyzje o rozpoczęciu leczenia kardiologicznego (leki, urządzenia), trzeba uwzględnić szereg czynników, w tym nasilenie zarówno nowotworu, jak i objawów ze strony układu krążenia, rokowanie związane z samym nowotworem, wymogi związane z prowadzonym leczeniem onkologicznym, w tym alternatywne metody leczenia, możliwe niepożądane działania leków, interakcje lekowe oraz preferencje pacjenta. Szczegółową listę interakcji lekowych przedstawiono w Suplemencie, tab. S15–S17.

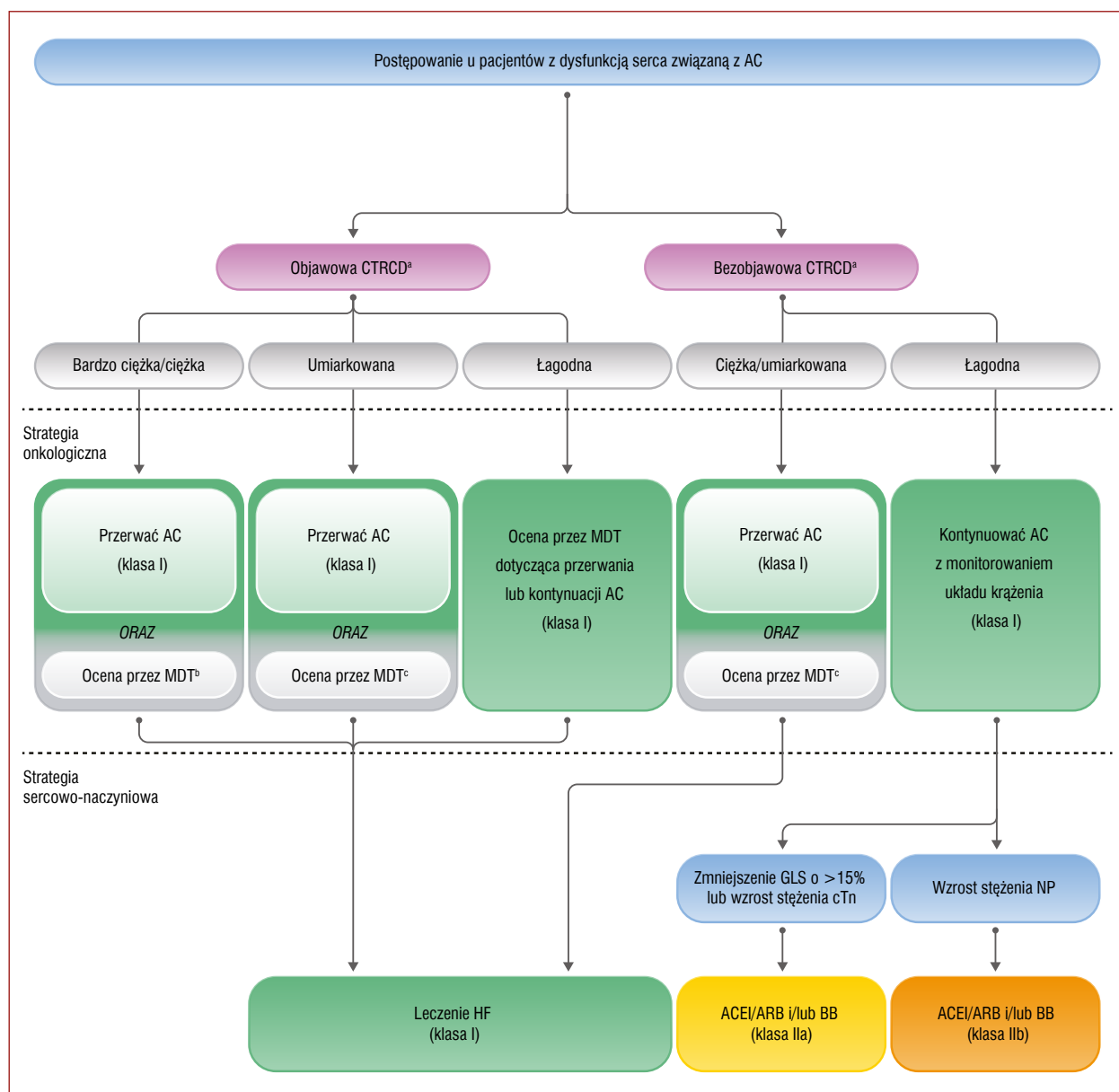
6.1. Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym

6.1.1. Dysfunkcja serca związana z chemioterapią antracyklinami

Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym podczas chemioterapii antracyklinami może ujawnić się klinicznie lub zostać wykryta u bezobjawowych pacjentów w trakcie prowadzonego nadzoru (ryc. 10; tab. 3) [4]. Rozpoznanie dysfunkcji serca związanej z chemioterapią antracyklinami wymaga stwierdzenia nowych objawów ze strony układu krążenia, nowych zaburzeń czynności serca w badaniu obrazowym oraz/lub nowego wzrostu stężenia biomarkerów sercowych (tab. 3). U pacjentów, których wystąpi nowa CTRCD, zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedyskutowanie stosunku korzyści do ryzyka w związku z kontynuacją chemioterapii antracyklinami.

Przerwanie chemioterapii antracyklinami zaleca się u tych pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpi ciężka objawowa CTRCD [22]. Istnieją rzadkie wyjątki, kiedy można wówczas rozważyć ponowną próbę chemioterapii antracyklinami po multidyscyplinarnym zespołowym przedyskutowaniu tej kwestii, z wykorzystaniem strategii prewencji opisanych niżej oraz w warunkach ścisłego monitorowania podczas każdego cyklu chemioterapii antracyklinami. Czasowe przerwanie chemioterapii antracyklinami zaleca się u pacjentów, u których wystąpi umiarkowana objawowa CTRCD, a także pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub ciężka bezobjawowa CTRCD. U pacjentów, u których wystąpi łagodna objawowa CTRCD, zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedyskutowanie decyzji o przerwaniu lub kontynuacji chemioterapii antracyklinami.

U pacjentów, u których podczas chemioterapii antracyklinami wystąpi objawowa CTRCD lub bezobjawowa umiarkowana lub ciężka CTRCD, zaleca się leczenie HF zgodnie z wytycznymi. Zaleca się zastosowanie ACEI/ARB lub połączenia ARB z inhibitorem neprylizyny, beta-adrenolityku, inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 oraz antagonisty receptora mineralokortykoidowego, chyba że te leki są przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawek tych leków do dawek docelowych opisanych w wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej



Rycina 25. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z chemioterapią antracyklinami

^aPełne definicje, patrz **tab. 3 (rozdz. 3)** (objawowa CTRCD: potwierdzony zespół objawowej HF; bezobjawowa ciężka CTRCD: LVEF <40%; bezobjawowa umiarkowana CTRCD: LVEF 40%–49%; bezobjawowa łagodna CTRCD: LVEF >50%); ^bW wyjątkowych przypadkach można powrócić do chemioterapii antracyklinami po poprawie czynności LV po zastosowaniu optymalnego leczenia HF; ^cZaleca się ocenę przez MDT przed powrotem do chemioterapii antracyklinami po poprawie czynności LV

Skróty: AC, chemioterapia antracyklinami; ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; BB, beta-adrenolityk; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MDT, multidyscyplinarny zespół; NP, peptydy natriuretyczne

i przewlekłej HF [14]. W przypadku łagodnej bezobjawowej CTRCD, kiedy nie przerywa się chemioterapii antracyklinami, należy rozważyć stosowanie ACEI, ARB i/lub beta-adrenolityków (**ryc. 25**) [1, 14, 102, 424]. Wykazano korzystne efekty aerobowych wysiłków fizycznych przed chemioterapią antracyklinami oraz w jej trakcie i zaleca się takie wysiłki fizyczne u pacjentów z chorobą nowotworową, u których rozwinęła się CTRCD [11].

Po poprawie czynności LV po zastosowaniu leczenia HF zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedys-

kutowanie powrotu do chemioterapii antracyklinami, u których wystąpiła niewielka lub umiarkowana objawowa CTRCD bądź też umiarkowana lub ciężka bezobjawowa CTRCD. Jeżeli istnieje przekonujący powód, aby kontynuować chemioterapię antracyklinami, możliwe są jeszcze trzy inne strategie postępowania oprócz kontynuacji stosowania ACEI/ARB i beta-adrenolityków w dawkach docelowych zalecanych w HF [14]. Po pierwsze, można zminimalizować dawkę stosowanej chemioterapii antracyklinami. Po drugie, można zastosować

liposomalne preparaty antracyklin. Po trzecie, można stosować wstępne leczenie deksrazoksanem przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii antracyklinami (rozdz. 5.2.1).

Zaleca się ściśle monitorowanie kardiologiczne co 1–2 cykle u pacjentów, u których powrócono do chemioterapii antracyklinami po epizodzie CTRCD, a także u pacjentów z łagodną bezobjawową CTRCD, u których kontynuuje się chemioterapię antracyklinami.

6.1.2. Dysfunkcja serca związana z leczeniem celowanym na receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu

Rozpoznanie CTRCD związanej z leczeniem celowanym na receptor HER2 można postawić na podstawie kombinacji nowych objawów ze strony układu krążenia, wyników badań obrazowych i oznaczeń biomarkerów. Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym może być objawowa lub bezobjawowa [426]. Zaleca się wczesne leczenie objawowej i bezobjawowej ciężkiej CTRCD (LVEF <40%) zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącym rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF [14] w celu zapobiegania pogorszeniu HF [425], zwłaszcza kiedy kontynuuje się celowane leczenie onkologiczne [427]. U pacjentów, u których rozwinie się CTRCD, zaleca się multidyscyplinarne zespołowe podejmowanie decyzji klinicznych. Zaleca się czasowe przerwanie leczenia u pacjentów, u których podczas leczenia celowanego na receptor HER2 rozwinie się umiarkowana lub ciężka objawowa CTRCD bądź ciężka bezobjawowa CTRCD (LVEF <40%). U pacjentów z łagodną objawową CTRCD zaleca się multidyscyplinarne zespołowe rozważenie decyzji, czy kontynuować, czy przerwać leczenie celowane na receptor HER2. U pacjentów z bezobjawową umiarkowaną CTRCD (LVEF 40%–49%) leczenie celowane na receptor HER2 należy kontynuować i zaleca się leczenie kardioprotekcyjne (ACEI/ARB i beta-adrenolityki) w połączeniu z częstym monitorowaniem kardiologicznym [22, 33, 189]. U pacjentów z bezobjawową łagodną CTRCD (LVEF ≥50% z istotnym nowym zmniejszeniem GLS i/lub wzrostem stężenia biomarkerów sercowych) zaleca się kontynuację leczenia celowanego na receptor HER2 i należy rozważyć leczenie kardioprotekcyjne (ACEI/ARB i beta-adrenolityki) [22, 211, 428, 429].

Zaleca się częsty nadzór kardiologiczny z obrazowaniem serca i oznaczaniem biomarkerów sercowych w surowicy u wszystkich pacjentów z CTRCD, u których kontynuuje się leczenie celowane na receptor HER2, a także tych pacjentów, u których powrócono do tego leczenia po przerwie, kiedy ustąpiły objawy podmiotowe i przedmiotowe HF, a LVEF zwiększyła się do ≥40% (a idealnie do ≥50%) (ryc. 26) [22, 33, 189]. Zaleca się echokardiografię i oznaczanie biomarkerów sercowych w surowicy co dwa cykle w ciągu pierwszych czterech cykli leczenia po ponownym rozpoczęciu leczenia celowanego na receptor HER2. Następnie częstotliwość tej oceny można

zmniejszyć, jeżeli czynność serca i stężenie biomarkerów pozostają stabilne.

6.1.3. Zapalenie mięśnia sercowego i niezapalna niewydolność serca związane ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Zapalenie mięśnia sercowego jest ciężkim powikłaniem leczenia za pomocą ICI, związanym z dużą śmiertelnością, które najczęściej rozwija się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, chociaż możliwe są też późne przypadki (po 20 tygodniach) [386]. Do innych przejawów toksyczności sercowo-naczyniowej ICI należą zaburzenia lipidowe, ACS, zapalenie naczyń, blok AV, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca, nagły zgon, zespół takotsubo, niezapalna dysfunkcja LV, zapalenie osierdzia, płyn w worku osierdziowym oraz niedokrwienny udar mózgu. Największy wzrost ryzyka dotyczy zapalenia mięśnia sercowego (iloraz szans 4,42) i zaburzeń lipidowych (iloraz szans 3,68) (ryc. 27) [323, 325].

Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI stawia się początkowo na podstawie obecności objawów, nowego wzrostu stężenia troponiny (związanego albo z objawami ze strony układu krążenia, albo immunologicznie uwarunkowanymi zdarzeniami niepożądanymi poza układem krążenia) oraz nieprawidłowości w EKG (zaburzenia przewodzenia AV lub śródkomorowego, bradykardia, tachyarytmie) (patrz rozdz. 3; tab. 3) [17, 434, 435]. Każde nieprawidłowe znalezisko powinno prowadzić do pilnego obrazowania serca, a ponadto należy wykluczyć inne przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego (np. ACS, ostre infekcyjne zapalenie mięśnia sercowego). U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie (w tym z komorowymi zaburzeniami rytmu lub całkowitym blokiem AV) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie metyloprednizolem w dużej dawce w czasie oczekiwania na dalsze potwierdzające badania [436]. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI zaleca się TTE i CMR. Obecnie nie ma dobrze zdefiniowanych kryteriów rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI na podstawie CMR i zaleca się stosowanie zmodyfikowanych kryteriów z Lake Louise (tab. 3) [18]. Można rozważyć obrazowanie serca metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z użyciem fluorodeoksyglukozy [437, 438], jeżeli CMR nie jest dostępny lub jest przeciwwskazany, ale czułość PET jest mała, a badanie to wymaga ścisłej głodówki z wyłączeniem węglowodanów przez 18 godzin przed badaniem [439]. Biopsję endomiokardialną (EMB, *endomyocardial biopsy*) należy rozważyć w przypadkach, w których podejrzewa się rozpoznanie, ale nie można go potwierdzić w badaniach nieinwazyjnych (np. sprzeczne wyniki obrazowania serca i oznaczeń biomarkerów lub u klinicznie niestabilnych pacjentów) [440]. Wszystkie

Tabela zaleceń 24 — Zalecenia dotyczące postępowania w dysfunkcji serca podczas chemioterapii antracyklinami

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Objawowa CTRCD wywołana przez chemioterapię antracyklinami		
Zaleca się leczenie HF u pacjentów, u których w trakcie chemioterapii antracyklinami wystąpi objawowa CTRCD ^c [208, 425]	I	B
Zaleca się przerwanie chemioterapii antracyklinami u pacjentów, u których wystąpi objawowa ciężka CTRCD ^c	I	C
U pacjentów, u których wystąpi objawowa umiarkowana CTRCD ^c , zaleca się czasowe przerwanie chemioterapii antracyklinami i multidyscyplinarne podejmowanie decyzji o powrocie do tego leczenia	I	C
U pacjentów, u których wystąpi łagodna objawowa CTRCD ^c , zaleca się multidyscyplinarne podjęcie decyzji o przerwaniu lub kontynuacji chemioterapii antracyklinami	I	C
Bezobjawowa CTRCD wywołana przez chemioterapię antracyklinami		
U pacjentów, u których wystąpi bezobjawowa umiarkowana lub ciężka CTRCD ^c , zaleca się czasowe przerwanie chemioterapii antracyklinami i rozpoczęcie leczenia HF [22]	I	C
U wszystkich pacjentów z bezobjawową umiarkowaną lub ciężką CTRCD ^c zaleca się multidyscyplinarne podejmowanie decyzji dotyczącej tego, kiedy powrócić do leczenia [22]	I	C
U bezobjawowych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, u których nastąpił istotny spadek GLS ^c bądź wzrost stężenia troponiny lub NP do wartości powyżej górnej granicy normy, zaleca się kontynuację chemioterapii antracyklinami	I	C
U bezobjawowych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, u których nastąpił istotny spadek GLS ^c , należy rozważyć stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^d [75, 93, 102]	Ila	B
U bezobjawowych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, u których nastąpił wzrost stężenia troponiny do wartości powyżej górnej granicy normy, należy rozważyć stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^d [147, 211]	Ila	B
U bezobjawowych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, u których nastąpił wzrost stężenia NP do wartości powyżej górnej granicy normy, można rozważyć stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^d [211]	IIb	C
Strategie ponownego rozpoczęcia chemioterapii antracyklinami u pacjentów z CTRCD		
U wszystkich pacjentów z umiarkowaną lub ciężką objawową bądź bezobjawową CTRCD ^c , którzy wymagają dalszej chemioterapii antracyklinami, można rozważyć liposomalną antracyklinę ^e w celu zmniejszenia ryzyka dalszej toksyczności sercowo-naczyniowej	IIb	C
U wszystkich pacjentów z umiarkowaną lub ciężką objawową bądź bezobjawową CTRCD ^c , którzy wymagają dalszej chemioterapii antracyklinami, można rozważyć deksrazoksan w celu zmniejszenia ryzyka dalszej toksyczności sercowo-naczyniowej	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPatrz tab. 3. Istotny spadek GLS = względne zmniejszenie $> 15\%$; ^dNależy unikać hipotensji; ^eOmówienie typów liposomalnej dokсорubicyny i nowotworów — patrz rozdz. 5.2; ^fWedług Europejskiej Agencji Leków: ≥ 350 mg/m² dokсорubicyny lub dawka równoważna; według amerykańskiej Agencji Żywności i Leków: ≥ 300 mg/m² dokсорubicyny lub dawka równoważna
Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NP, peptydy natriuretyczne

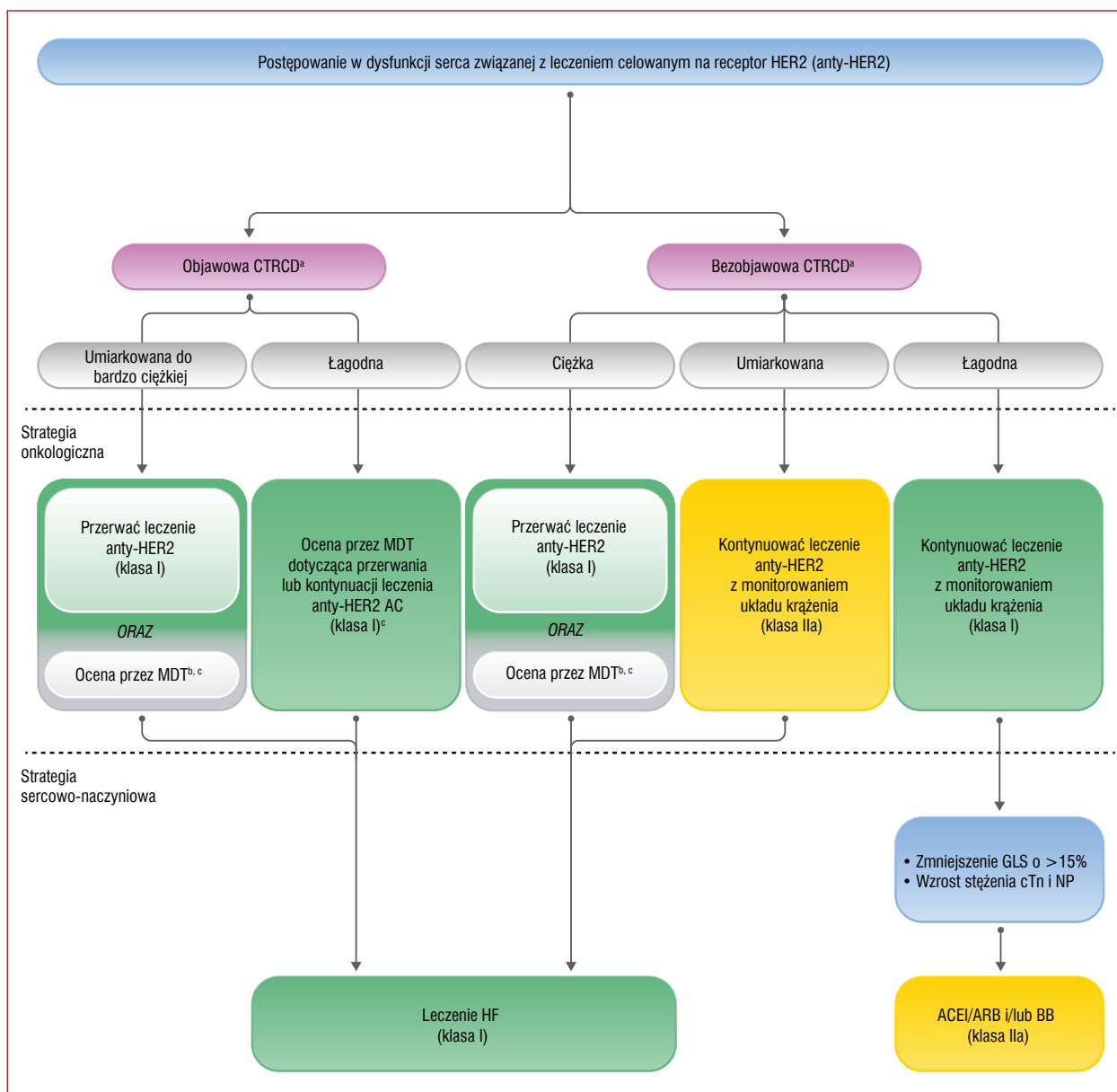
przypadki zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI powinny być klasyfikowane w zależności od ciężkości zapalenia mięśnia sercowego (piorunujące lub niepiorunujące, w tym objawowi, ale hemodynamicznie i elektrycznie stabilni pacjenci oraz przypadki wykryte przypadkowo w momencie wystąpienia innych immunologicznie uwarunkowanych zdarzeń niepożądanych) w celu ułatwienia decyzji dotyczących wyboru postępowania (ryc. 28) [331].

We wszystkich przypadkach podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI (każdy pacjent otrzymujący ICI w ciągu poprzednich 12 tygodni, u którego wystąpiły nowe objawy ze strony serca, nowe zaburzenia rytmu serca, nowy blok AV lub nowy wzrost stężenia troponiny) zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI na czas dalszej diagnostyki. W przypadku gdy obserwowane nieprawidłowości ustąpią, u pacjentów z podejrzanym, ale nie potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego zaleca się multidyscyplinarne ze-

społowe przedyskutowanie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku trwałego przerwania leczenia za pomocą ICI lub powrotu do tego leczenia.

U pacjentów z chorobą nowotworową i piorunującym lub niepiorunującym zapaleniem mięśnia sercowego związanym z leczeniem za pomocą ICI zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI, a pacjent wymaga ciągłego monitorowania EKG i powinien zostać przyjęty do szpitala na oddział intensywnej opieki (ICU, poziom 2 lub 3). Powikłania sercowo-naczyniowe powinny być leczone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi ESC (HF [14], tachyarytmie [441, 442], blok AV [443], płyn w worku osierdziowym [444]).

Leczenie zarówno piorunującego, jak i niepiorunującego zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI za pomocą metyloprednizolonu (bolus 500–1000 mg dożylnie raz na dobę przez pierwsze 3–5 dni) należy rozpocząć jak najszybciej, kiedy rozpoznanie to zostanie uznane za prawdopodobne, w celu



Rycina 26. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z leczeniem celowanym na receptor HER2

^aPatrz tab. 3 (rozdz. 3) (objawowa CTRCD: potwierdzony zespół objawowej HF; bezobjawowa ciężka CTRCD: LVEF <40%; bezobjawowa umiarkowana CTRCD: LVEF 40%–49%; bezobjawowa łagodna CTRCD: LVEF >50%); ^bU osób, u których po przerwaniu leczenia celowanego na receptor HER2 objawy podmiotowe i przedmiotowe HF nie ustąpiły i/lub LVEF pozostaje <40%, powrót do leczenia celowanego na receptor HER2 można rozważać, jeżeli nie ma alternatywnych możliwości leczenia. W zaawansowanym nowotworze, który odpowiada dobrze tylko na trastuzumab, stosunek korzyści do ryzyka może uzasadniać kontynuację leczenia, jeżeli inne możliwości leczenia pozostają ograniczone [22]; ^cU osób, u których po przerwaniu leczenia celowanego na receptor HER2 nastąpił wzrost LVEF do ≥40% i które są obecnie bezobjawowe, należy rozważyć powrót do leczenia celowanego na receptor HER2, z kontynuacją leczenia HF oraz oceną obejmującą echokardiografię i oznaczanie stężenia biomarkerów sercowych co dwa cykle w ciągu pierwszych czterech cykli ponownie rozpoczętego leczenia, a następnie częstotliwość tej oceny można zmniejszyć [22]

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; BB, beta-adrenolityk; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MDT, multidyscyplinarny zespół; NP, peptydy natriuretyczne

zmniejszenia częstości występowania MACE, w tym zgonów [386, 436]. Jeżeli obserwuje się poprawę kliniczną (zmniejszenie stężenia cTn w ciągu 24–72 godzin o >50% w stosunku do maksymalnej wartości oraz ustąpienie

dysfunkcji LV, bloku AV i zaburzeń rytmu serca), zaleca się zamianę metyloprednizolonu na prednizolon podawany doustnie, początkowo w dawce 1 mg/kg (maksymalnie 80 mg/d.). Mimo że nie ustalono, jaki jest najwłaściwszy

Tabela zaleceń 25 — Zalecenia dotyczące postępowania w dysfunkcji serca podczas leczenia celowanego na receptor HER2

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Objawowa CTRCD wywołana przez leczenie celowane na receptor HER2		
Zaleca się leczenie HF u osób, u których w trakcie leczenia celowanego na receptor HER2 wystąpi objawowa, umiarkowana do ciężkiej CTRCD z LVEF <50% ^c [14, 61, 430, 431]	I	B
U osób, u których wystąpi objawowa umiarkowana lub ciężka CTRCD ^c , zaleca się czasowe przerwanie leczenia celowanego na receptor HER2, a decyzja o powrocie do leczenia powinna być oparta na multidyscyplinarnej ocenie po poprawie czynności LV i ustąpieniu objawów ^d	I	C
U osób, u których wystąpi łagodna objawowa CTRCD ^c , zaleca się leczenie HF i multidyscyplinarne podjęcie decyzji o przerwaniu lub kontynuacji leczenia celowanego na receptor HER2 ^d [431, 432]	I	C
Bezobjawowa CTRCD wywołana przez leczenie celowane na receptor HER2		
U osób, u których wystąpi bezobjawowa ciężka CTRCD ^c , zaleca się czasowe przerwanie leczenia celowanego na receptor HER2 i rozpoczęcie leczenia HF	I	C
U osób z bezobjawową ciężką CTRCD ^c zaleca się multidyscyplinarne podejmowanie decyzji dotyczącej tego, kiedy powrócić do leczenia celowanego na receptor HER2	I	C
U osób, u których wystąpiła bezobjawowa umiarkowana (LVEF 40%–49%) CTRCD ^c , należy rozważyć kontynuację leczenia celowanego na receptor HER2 z częstszym monitorowaniem kardiologicznym [33, 189, 428, 433]	Ila	B
U osób, u których wystąpiła bezobjawowa łagodna (LVEF ≥50%) CTRCD ^c , zaleca się kontynuację leczenia celowanego na receptor HER2 z częstszym monitorowaniem kardiologicznym [428]	I	C
U osób, u których w trakcie leczenia celowanego na receptor HER2 wystąpiła bezobjawowa umiarkowana (LVEF 40%–49%) CTRCD ^c , zaleca się stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^e [189]	I	C
U bezobjawowych osób otrzymujących leczenie celowane na receptor HER2, u których LVEF wynosi ≥50%, ale podczas kontynuacji leczenia celowanego na receptor HER2 nastąpił istotny spadek GLS ^c , należy rozważyć stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^e [22, 428]	Ila	B
U bezobjawowych osób otrzymujących leczenie celowane na receptor HER2, u których LVEF wynosi ≥50%, ale podczas kontynuacji leczenia celowanego na receptor HER2 nastąpił nowy wzrost stężenia troponiny lub NP, należy rozważyć stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków ^e [22, 211, 428]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPatrz tab. 3; ^dU osób, u których po przerwaniu leczenia celowanego na receptor HER2 nastąpił wzrost LVEF do ≥40% i które są obecnie bezobjawowe, należy rozważyć powrót do leczenia celowanego na receptor HER2, z kontynuacją leczenia HF oraz oceną obejmującą echokardiografię i oznaczenie stężenia biomarkerów sercowych co dwa cykle w ciągu pierwszych czterech cykli ponownie rozpoczętego leczenia, a następnie częstotliwość tej oceny można zmniejszyć;

^eNależy unikać hipotensji

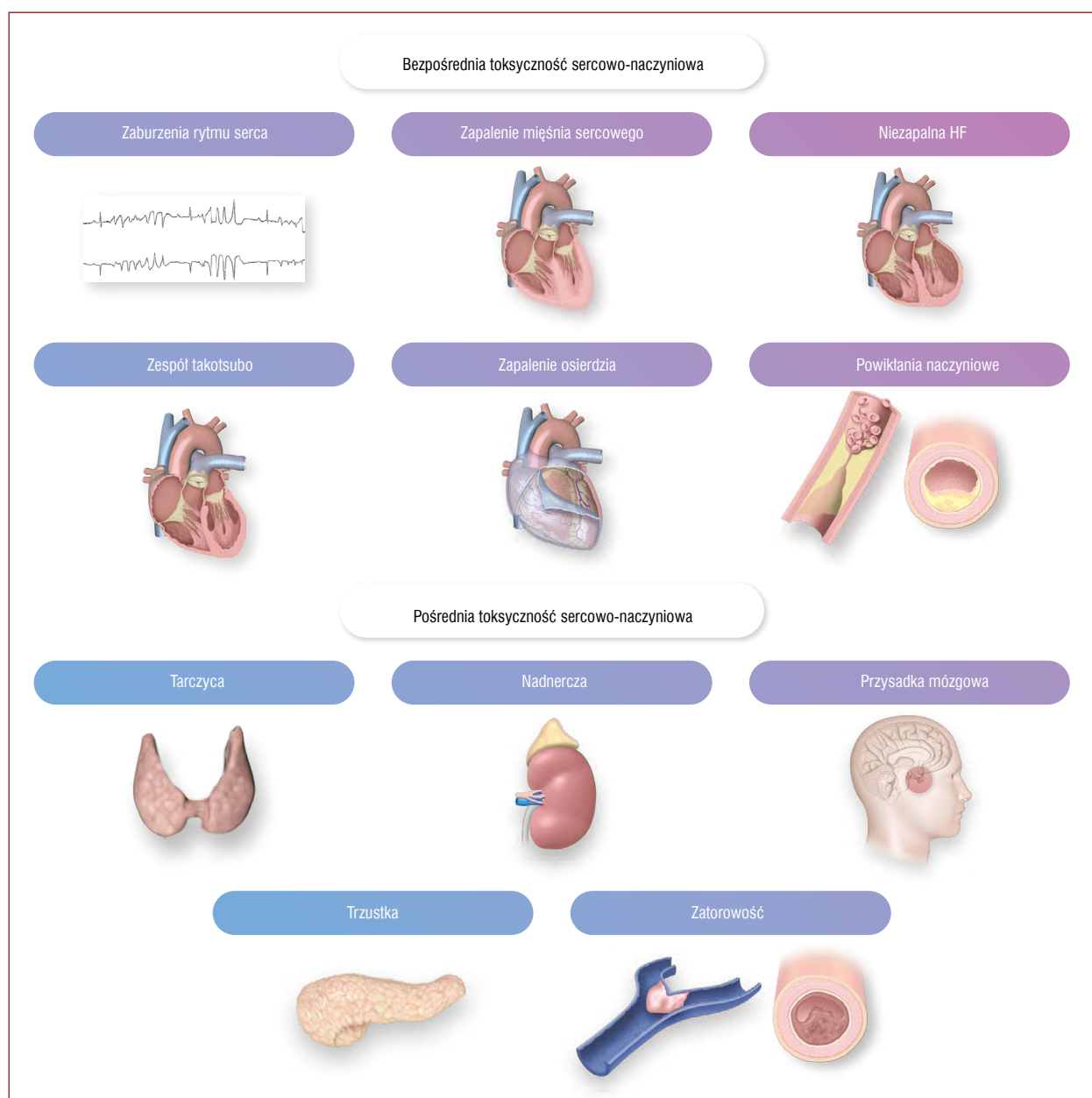
Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NP, peptydy natriuretyczne

schemat zmniejszania dawki prednizolonu podawanego doustnie, należy rozważyć zmniejszanie dawki co tydzień (najczęściej o 10 mg) pod kontrolą obrazu klinicznego, EKG i stężenia cTn (ryc. 28). Należy rozważyć ponowną ocenę czynności LV i stężenia cTn, kiedy dawka prednizolonu zostanie zmniejszona do 20 mg/d., a następnie kontynuować zmniejszanie dawki prednizolonu o 5 mg tygodniowo do dawki 5 mg/d., a końcowe zmniejszanie dawki od 5 mg/d. powinno następować o 1 mg na tydzień.

Jeżeli stężenie troponiny nie ulegnie istotnemu zmniejszeniu (spadek o >50% w stosunku do maksymalnej wartości) i/lub blok AV, komorowe zaburzenia rytmu lub dysfunkcja LV utrzymują się pomimo podawania metyloprednizolonu dożylnie przez 3 dni w połączeniu z innym leczeniem kardiologicznym, należy rozpoznać oporne na steroidy zapalenie mięśnia sercowego związane z leczeniem za pomocą ICI i rozważyć leczenie immunosupresyjne drugiego rzutu [22, 445, 446]. Nie ma danych, na podstawie których można by zalecać określony schemat leczenia immunosupresyjnego drugiego rzutu i zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedyskutowanie tej kwestii. Obecnie ocenia się kilka leków, dla których uzyskano obie-

cujące wyniki w seriach przypadków, w tym mykofenolan mofetylu podawany dożylnie, globulinę antytymocytową (przeciwciała anti-CD3), immunoglobuliny podawane dożylnie, plazmaferezę, tocilizumab, abatacept (agonista CTLA-4), alemtuzumab (przeciwciała anti-CD52) i tofacytynib. Przestrzega się przed stosowaniem infliksymabu w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego i HF w przypadkach oporności na steroidy [447, 448]. Pacjenci z piorunującym zapaleniem mięśnia sercowego związanym z leczeniem za pomocą ICI powikłanym niestabilnością hemodynamiczną i/lub elektryczną wymagają przyjęcia do ICU, a wstrząs kardiogeny powinien być leczony zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF [14]. U klinicznie niestabilnych pacjentów z chorobą nowotworową, u których w momencie wystąpienia objawów klinicznych podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego związane z leczeniem za pomocą ICI, należy rozważyć podanie jednej dawki metyloprednizolonu dożylnie, zanim będzie można definitywnie potwierdzić rozpoznanie.

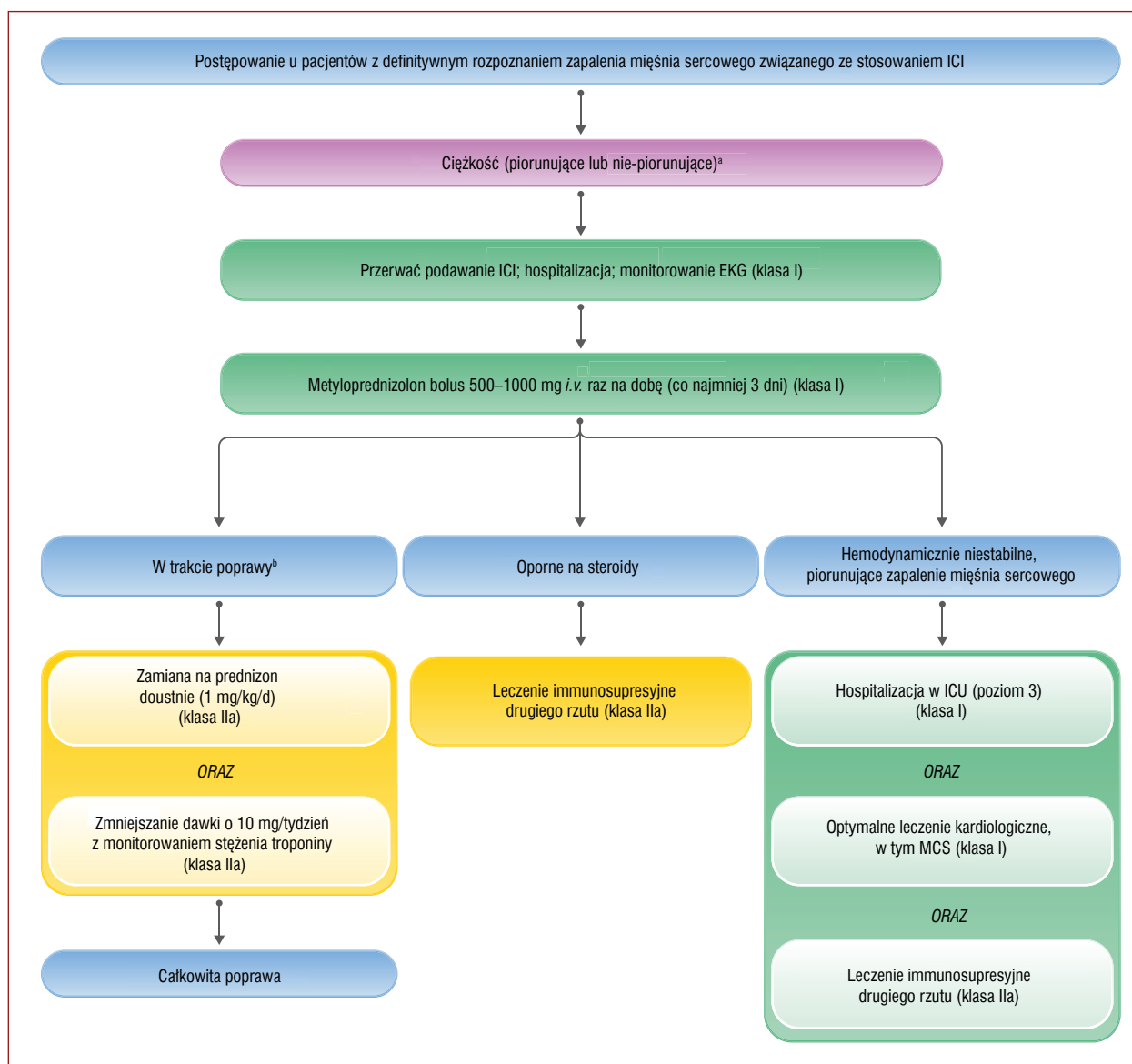
Po ustąpieniu zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI i odstawieniu steroidu



Rycina 27. Bezpośrednia i pośrednia toksyczność sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych
Skróty: HF, niewydolność serca

podawanego doustnie zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedyskutowanie decyzji, czy powrócić do leczenia za pomocą ICI. Zależy to od różnych czynników, w tym ciężkości zapalenia mięśnia sercowego związanego z leczeniem za pomocą ICI (piorunujące, niepiorunujące lub bezobjawowe), możliwości alternatywnego leczenia onkologicznego, wskazań do leczenia za pomocą ICI (choroba przerzutowa czy leczenie adjuwantowe/neoadjuwantowe), a także możliwości zastosowania jednego ICI zamiast leczenia dwoma ICI, jeżeli zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło w trakcie leczenia skojarzonego [449].

U pacjentów leczonych za pomocą ICI obserwowano również zespół niezapalnej HF. Może to być zespół takotsubo, niezapalna HF lub dysfunkcja LV [450], a także HF występująca po MI [451, 452]. Niezapalna HF występuje zwykle późno i diagnostyka powinna być ukierunkowana na określenie fenotypu HF oraz wykluczenie zapalenia mięśnia sercowego, zespołu takotsubo i ACS [14]. Uzyskano również dowody wskazujące na to, że po leczeniu za pomocą ICI mogą występować zapalenie naczyń i CAD [335]. Wskazane jest leczenie HF zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia



Rycina 28. Rozpoznanie i leczenie zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

^aPiorunujące: niestabilność hemodynamiczna, niewydolność serca wymagająca nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji, całkowity lub wysokiego stopnia blok przedsionkowo-komorowy i/lub istotna arytmia komorowa. **Nie-piorunujące:** w tym objawowi, ale hemodynamicznie i elektrycznie stabilni pacjenci, a także przypadki wykryte przypadkowo przy okazji innych immunologicznych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci mogą mieć zmniejszoną LVEF, ale nie ma cech ciężkiej choroby; **^bW trakcie poprawy:** Trwająca poprawa pod względem objawów podmiotowych i przedmiotowych, biomarkerów oraz parametrów obrazowania, ale jeszcze bez normalizacji, w trakcie stosowania zmniejszanych dawek leków immunosupresyjnych. **Całkowita poprawa:** Pacjenci, u których doszło do całkowitego ustąpienia ostrych objawów oraz normalizacji stężenia biomarkerów i LVEF oraz przerwano już leczenie immunosupresyjne. W CMR wciąż można stwierdzać LGE lub wydłużenie czasu T1 z powodu włóknienia, ale nie powinno być danych sugerujących ostry obrzęk

Skróty: CMR, rezonans magnetyczny serca; EKG, elektrokardiogram; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; ICU, oddział intensywnej opieki; i.v., dożylnie; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MCS, mechaniczne wspomaganie krążenia

ostrej i przewlekłej HF [14], ale nie ma wskazań do leczenia immunosupresyjnego, jeżeli wykluczono zapalenie mięśnia sercowego. Przerwanie lub kontynuacja leczenia za pomocą ICI zależą od ciężkości HF i każdy przypadek powinien być analizowany przez zespół multidyscyplinarny. Zaburzenia rytmu serca, takie jak AF, mogą występować u pacjentów leczonych za pomocą ICI również wtedy,

kiedy nie ma zapalenia mięśnia sercowego (np. zapalenie tarczycy związane z leczeniem za pomocą ICI, przebiegające z nadczynnością tarczycy, zapalenie osierdzia związane z leczeniem za pomocą ICI lub ciężkie zespoły ogólnoustrojowej reakcji zapalnej związane z leczeniem za pomocą ICI). Leczenie za pomocą ICI można kontynuować po wykluczeniu zapalenia mięśnia sercowego.

Tabela zaleceń 26 — Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W celu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się oznaczenie stężenia cTn, EKG i obrazowanie serca (echokardiografia i CMR) [320, 434, 435, 453]	I	B
U pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się czasowe przerwanie leczenia za pomocą ICI do czasu potwierdzenia lub wykluczenia tego rozpoznania	I	C
Należy rozważyć EMB w celu potwierdzenia rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI, jeżeli po obrazowaniu serca i oznaczeniach biomarkerów to rozpoznanie jest podejrzewane, ale nie potwierdzone ^c	Ila	C
U pacjentów z potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI	I	C
U wszystkich pacjentów z objawowym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się ciągłe monitorowanie EKG w celu wykrywania nowego bloku AV i tachyarytmii w ostrej fazie choroby	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową i potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się wczesne leczenie kortykosteroidami w dużej dawce ^d [22, 436, 454]	I	C
W leczeniu zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się kontynuację podawania kortykosteroidów w dużej dawce do czasu ustąpienia objawów, dysfunkcji skurczowej LV i zaburzeń przewodzenia oraz istotnego zmniejszenia stężenia cTn ^e	I	C
Po uzyskaniu poprawy klinicznej (ustąpienie objawów, dysfunkcji skurczowej LV i zaburzeń przewodzenia oraz istotne zmniejszenie stężenia cTn ^f) należy rozważyć zmianę dożylnego leczenia na prednizolon doustnie	Ila	C
U pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI ^g należy rozważyć leczenie immunosupresyjne 2. rzutu	Ila	C
U pacjentów z piorunującym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się hospitalizację w ICU (poziom 3), dożylnie leczenie metyloprednizolonem oraz optymalne leczenie kardiologiczne, w tym mechaniczne wspomaganie krążenia (jeżeli jest ono wskazane) [14]	I	C
U niestabilnych ^h pacjentów z chorobą nowotworową, u których podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego związane ze stosowaniem ICI, należy rozważyć pojedynczą dawkę metyloprednizolonu dożylnie ^d	Ila	C
Zaleca się multidyscyplinarną ocenę przed powrotem do leczenia za pomocą ICI u wybranych pacjentów z wcześniejszym niepowikłanym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cDefinicje zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI — patrz tab. 3. EMB należy rozważyć u niestabilnych pacjentów lub kiedy CMR jest przeciwwskazany; ^dWczesne: ≤24 godz.; duża dawka kortykosteroidu: metyloprednizolon 500–1000 mg/d; ^eZmniejszenie stężenia cTn o >50% w stosunku do maksymalnej wartości; ^fCałkowita poprawa: Przyjmuje się, że całkowita poprawa nastąpiła u pacjentów, u których doszło do całkowitego ustąpienia ostrych objawów oraz normalizacji stężenia biomarkerów (lub zmniejszenia stężenia cTn o >50% w stosunku do maksymalnej wartości) i LVEF oraz przerwano już leczenie immunosupresyjne. W CMR wciąż można stwierdzać LGE lub wydłużenie czasu T1 z powodu włóknienia, ale nie powinno być danych sugerujących ostry obrzęk. **Niecałkowita poprawa:** 1) wzrost nasilenia objawów lub stężenia biomarkerów mięśnia sercowego bądź niemożność zmniejszenia intensywności leczenia immunosupresyjnego bez klinicznego nasilenia choroby lub wzrostu stężenia biomarkerów; 2) pacjenci z utrzymującą się dysfunkcją LV pomimo ustąpienia ostrych objawów w trakcie leczenia immunosupresyjnego; ^gOporność na steroidy: nieustępujące lub pogarszające się zapalenie mięśnia sercowego (pogorszenie kliniczne lub utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny po wykluczeniu innych etiologii) pomimo zastosowania metyloprednizolonu w dużej dawce (tab. 3; Suplement, tab. S1); ^hNiestabilność: pacjenci z objawową niewydolnością serca, komorowymi zaburzeniami rytmu lub nowym całkowitym blokiem AV
Skróty: AV, przedsionkowo-komorowy; CMR, rezonans magnetyczny serca; cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; ICU, oddział intensywnej opieki; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

6.1.4. Terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guza a dysfunkcja serca

Mimo że nie przeprowadzono dużych badań dotyczących różnych powikłań sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów leczonych za pomocą CAR-T, w małych badaniach i doniesieniach kazuistycznych wykazano, że powikłania sercowo-naczyniowe stanowią około 20% zdarzeń niepożądanych [378]. Powikłania sercowo-naczyniowe wiążą się z dużą śmiertelnością i są wtórne do CRS i zespołu neurotoksyczności związanego z immunologicznymi komórkami efektorowymi. Najczęstszymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi u pacjentów leczonych za pomocą CAR-T są zaburzenia rytmu serca (77,6%), w tym wydłużenie QTc, komorowe zaburzenia rytmu i AF; HF (14,3%); a także MI i VTE (0,5%) [455]. Jeżeli podejrzewa się powikłania

sercowo-naczyniowe, wskazane są spoczynkowe 12-odprowadzeniowe EKG, ciągłe monitorowanie EKG, TTE oraz oznaczenia cTn i peptydów natriuretycznych. W ciężkich przypadkach zaleca się przyjęcie do ICU (poziom 3) ze względu na ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca, dekomensacji krążenia i niewydolności wielonarządowej. Zasadniczo rzecz biorąc, wielkość wzrostu stężenia cytokin koreluje z ciężkością CRS. Białko C-reaktywne nie jest swoiste dla CRS, a zmiany jego stężenia mogą być opóźnione w stosunku do zmian klinicznych o ≥12 godzin. Za rozpoznaniem CRS przemawia znaczny wzrost stężenia interleukiny 6. Leczenie poszczególnych powikłań sercowo-naczyniowych powinno być zgodne z wytycznymi ESC, w połączeniu z dodatkowym leczeniem CRS (np. tocilizumab, będący przeciwciałem przeciwko receptorowi interleukiny-6 oraz deksametazon) [381].

Mimo że powikłania sercowo-naczyniowe są częste podczas terapii z wykorzystaniem TIL, nie wydaje się, aby miały one istotny wpływ na przeżywalność pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi są: hipotensja, która może wymagać leczenia płynami i lekami presyjnymi podawanymi dożylnie, AF oraz w mniejszym stopniu wzrost stężenia cTn wskazujący na uszkodzenie mięśnia sercowego [380]. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia mechanizmów i potencjalnych strategii prewencji, aby ułatwić klinicytom postępowanie w przypadku wystąpienia tych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

6.1.5. Niewydolność serca podczas przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych

Powikłania sercowo-naczyniowe podczas HSCT, w tym zastoinowa HF [456], incydenty tętnicze, tamponada serca oraz zaburzenia rytmu (AF, trzepotanie przedsionków i częstoskurcz nadkomorowy) [457], są rzadkie, ale istotne klinicznie i powinny być leczone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi ESC (HF [14], tachyarytmie [273, 441], płyn w worku osierdziowym [444], ACS [458]). Badania dotyczące leczenia, które można by stosować podczas HSCT w celu zapobiegania zarówno ostrej, jak i odległej toksyczności sercowo-naczyniowej, są ograniczone [145]. Inhibitory ACE i beta-adrenolityki mogą być skuteczne, ale wymaga to dalszego potwierdzenia. Programy ambulatoryjnej i domowej rehabilitacji fizycznej oraz edukacji wdrażane po HSCT mogą zwiększać wydolność fizyczną i poprawiać jakość życia [459]. Obecnie badana jest również rola prehabilitacji opartej na wysiłkach fizycznych przed HSCT [460, 461].

6.1.6. Zespół takotsubo a nowotwory

Nowotwór złośliwy występuje często u pacjentów z zespołem takotsubo i jest czynnikiem ryzyka gorszego rokowania. Sam nowotwór, niektóre leki onkologiczne (5-FU, ICI, inhibitory VEGF) oraz stres związany z rozpoznaniem, diagnostyką i leczeniem nowotworu są uznanymi czynnikami wyzwalającymi zespół takotsubo lub mu sprzyjającymi [462–466]. Zaleca się posługiwanie się ogólnymi kryteriami rozpoznawania zespołu takotsubo [467, 468]. Ocena pacjenta z chorobą nowotworową, u którego podejrzewa się zespół takotsubo, powinna obejmować badanie kliniczne, EKG, TTE, oznaczenia biomarkerów sercowych (cTn i peptydy natriuretyczne) oraz CMR (ryc. 29) [468, 469]. Większość pacjentów wymaga koronarografii w celu wykluczenia świeżego MI. U pacjentów z zaawansowanym nowotworem lub istotną małopłytkowością, u których koronarografia jest przeciwwskazana, zaleca się CCTA. Jeżeli podejrzewa się zespół takotsubo, badania obrazowe serca powinny zostać wykonane jak najwcześniej, ponieważ dysfunkcja LV może być przemijająca, a jeżeli wykryje się istotną dysfunkcję LV, to później zaleca się ponowne obrazowanie w celu potwierdzenia poprawy czynności LV.

U pacjentów z zespołem takotsubo zaleca się przetrwanie podawania leku onkologicznego, który wywołał ten zespół. Należy unikać leków wydłużających odstępek QT

[467]. W przypadkach zespołu takotsubo związanego ze stosowaniem ICI rola immunosupresji jest nieznana i jeżeli u pacjenta z zespołem takotsubo stwierdzi się zapalenie mięśnia sercowego w CMR, to wówczas zaleca się dożylnie podanie metyloprednizolonu ze względu na nakładanie się zespołu takotsubo wywołanego przez ICI oraz zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez ICI. Dostępne są ograniczone informacje na temat możliwości powrotu do leczenia za pomocą ICI po przebyciu zespołu takotsubo i poprawie czynności LV.

Po ustąpieniu ostrej fazy zespołu takotsubo zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie dalszego postępowania, a jeżeli z perspektywy onkologicznej wymagany jest powrót do podawania leku, który wywołał zespół takotsubo, zaleca się systematyczne monitorowanie stężenia biomarkerów sercowych (np. oznaczenia stężenia cTn i peptydów natriuretycznych przed każdym cyklem leczenia za pomocą ICI oraz TTE w przypadku wystąpienia nowego wzrostu stężenia biomarkerów sercowych) (ryc. 29).

6.2. Choroba wieńcowa

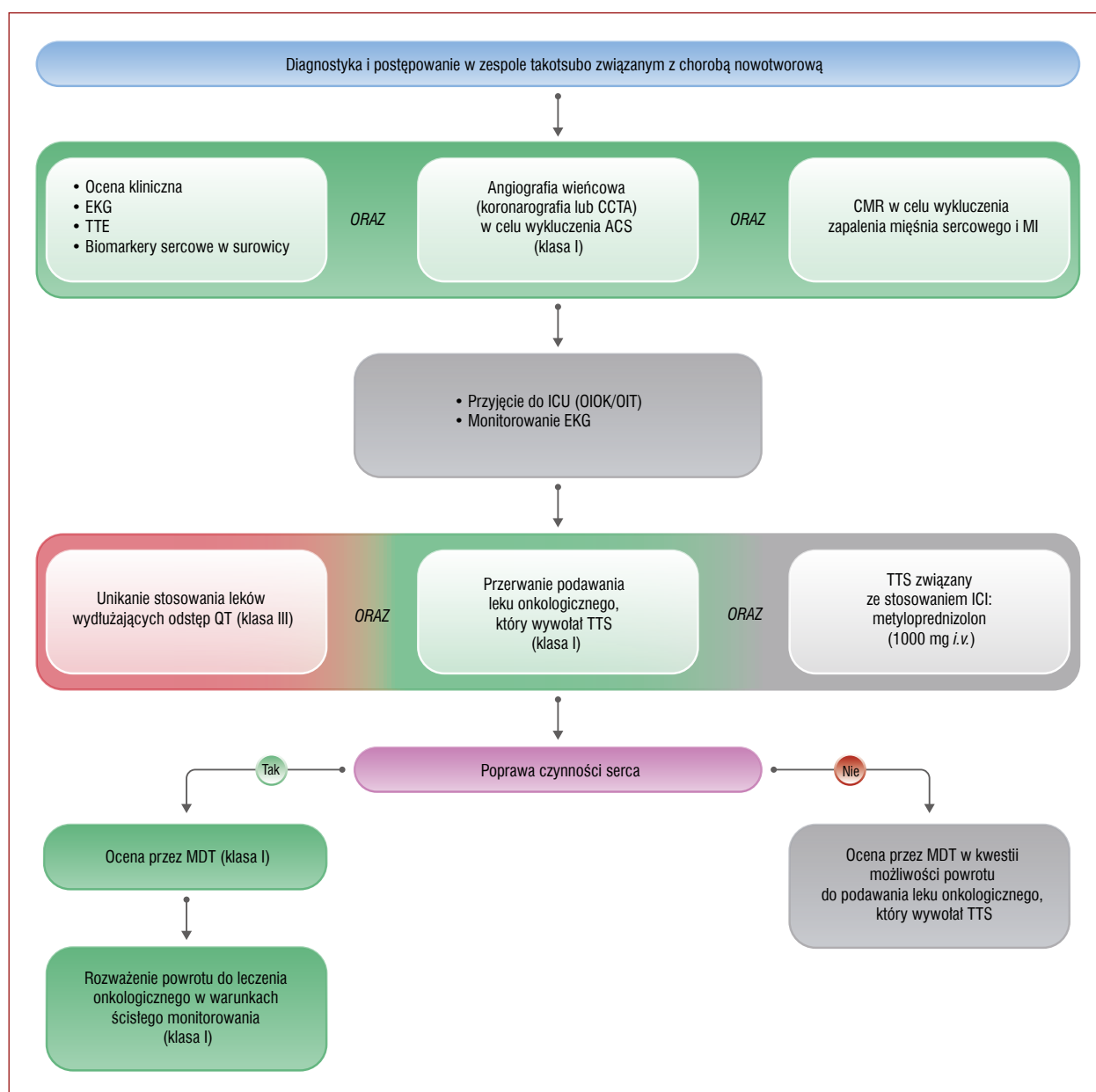
6.2.1. Ostre zespoły wieńcowe

U pacjentów z chorobą nowotworową istnieje zwiększone ryzyko CAD ze względu na wspólne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [34] oraz toksyczny wpływ leczenia onkologicznego na układ krążenia [12], do czego przyczynia się również stan prozapalny i prozakrzepowy wywołany przez nowotwór (tab. 7) [467, 468, 470–473].

Obecna wiedza na temat ACS u pacjentów z chorobą nowotworową opiera się na danych z badań obserwacyjnych i rejestrów, w których wykazano, że zwłaszcza w ciągu roku od rozpoznania nowotworu istnieje u nich zwiększone ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, krwawień oraz zgonów z przyczyn sercowych i innych niż sercowe [474–480]. Odsetek pacjentów z ACS z rozpoznaniem nowotworu rośnie i w dużych próbach wynosi około 3% [475].

Rozpoznanie ACS opiera się na tych samych zasadach jak u pacjentów bez nowotworu, to znaczy na objawach klinicznych, wczesnym 12-odprowadzeniowym EKG oraz seryjnych oznaczeniach stężenia hs-cTn u pacjentów, u których może występować ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS, *non-ST-segment elevation ACS*) [458]. Obraz kliniczny może być nietypowy [481] lub zamaskowany przez nowotwór lub efekty niepożądane jego leczenia, a więc czujność diagnostyczna powinna być zwiększona u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego lub otrzymujących leczenie wywierające toksyczny wpływ na układ krążenia (tab. 7). Echokardiografia zwiększa dokładność diagnostyczną u pacjentów z nietypowymi objawami i umożliwia ocenę w kierunku innych sercowych przyczyn bólu w klatce piersiowej.

Leczenie ACS u pacjentów z chorobą nowotworową może być trudne z powodu kruchości, zwiększonego ryzyka krwawień, małopłytkowości, zwiększonego ryzyka



Rycina 29. Diagnostyka i postępowanie w zespole takotsubo związanym z chorobą nowotworową

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; CCTA, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych; CMR, rezonans magnetyczny serca; EKG, elektrokardiogram; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; ICU, oddział intensywnej opieki; *i.v.*, dożylnie; MDT, multidyscyplinarny zespół; MI, zawał serca; OIOK, oddział intensywnej opieki kardiologicznej; OIT, oddział intensywnej terapii; TTE, echokardiografia przezklatkowa; TTS, zespół takotsubo

zakrzepowego, a także potencjalnej potrzeby leczenia chirurgicznego/interwencji w przyszłości [482]. Leczenie onkologiczne powinno zostać czasowo przerwane i wskazana jest pilna multidyscyplinarna ocena [5] w celu zaplanowania zindywidualizowanego postępowania zgodnie z wytycznymi, z uwzględnieniem statusu nowotworu, rokowania oraz preferencji pacjenta w kwestii leczenia inwazyjnego. Podobnie jak u pacjentów bez nowotworu, wskazane jest przyjęcie na oddział umożliwiający monitorowanie oraz rozpoczęcie odpowiedniego leczenia przeciwniedokrwinnego i przeciwzakrzepowego, jeżeli nie ma do niego przeciwwskazań.

W dużej retrospektywnej analizie z doбором pacjentów z wykorzystaniem skali skłonności stwierdzono, że przeszłokórne interwencje wieńcowe (PCI, *percutaneous coronary interventions*), pomimo ich rzadszego wykonywania, wiązały się silnie z mniejszą skorygowaną częstością występowania MACE i umieralnością ogólną u pacjentów z chorobą nowotworową (chłoniaki Hodgkina i nie-hodgkińskie oraz nowotwory piersi, płuca, okrężnicy i prostaty) [483]. Zaleca się więc natychmiastową koronarografię i PCI u pacjentów z chorobą nowotworową i ACS, jeżeli przewidywane przeżycie w związku z chorobą nowotworową wynosi ≥ 6 miesięcy lub jeżeli wystąpiły ostre powikłania

Tabela zaleceń 27 — Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu takotsubo u pacjentów z chorobą nowotworową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się angiografię wieńcową (koronarografię lub CCTA) w celu wykluczenia ACS	I	C
Zaleca się CMR w celu wykluczenia zapalenia mięśnia sercowego i MI [458]	I	B
W ostrej fazie TTS ^c nie zaleca się stosowania leków wydłużających odstępek QT	III	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cDo czasu pełnej poprawy i normalizacji czynności lewej komory i QTc

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; CCTA, angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych; CMR, rezonans magnetyczny serca; MI, zawał serca; QTc, skorygowany odstępek QT; TTS, zespół takotsubo

Tabela 7. Leczenie onkologiczne sprzyjające występowaniu ostrych zespołów wieńcowych

Przyspieszony rozwój miażdżycy i pęknięcie blaszek miażdżycowych	ADT (agoniści GnRH), ICI, nilotynib, ponatynib, radioterapia, inhibitory VEGF
Skurcz naczyń	Bleomycyna, fluoropirymidyny, taksany, inhibitory VEGF, alkaloidy Vinca
Zakrzepica wieńcowa	Leki alkilujące (cisplatyna, cyklofosfamid), erlotynib, ICI, IMiD (lenalidomid, talidomid), przeciwciała monoklonalne (inhibitory VEGF, leki anty-CD20), nilotynib, związki platyny, PI, ponatynib, inhibitory VEGF

Skróty: ADT, terapia depriwacji androgenów; GnRH, gonadoliberyna; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; IMiD, leki immunomodulujące; PI, inhibitory proteasomu; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

ACS (wstrząs kardiogeny, obrzęk płuc, tachyarytmie komorowe), w których PCI może posłużyć jako paliatywne leczenie objawowe [483]. Jeżeli wskazane jest stentowanie, preferowane są stenty uwalniające lek trzeciej generacji ze względu na mniejsze ryzyko zakrzepicy w stencie. Angioplastyka balonowa wiąże się z gorszymi wynikami leczenia [474] i powinna być wykonywana jedynie w przypadku ciężkiej małopłytkowości lub potrzeby pilnej operacji. Eksperti zalecają pomiary cząstkowej rezerwy przepływu lub rozkurczowego gradientu ciśnienia (*instantaneous wave-free ratio*) [484] w celu uniknięcia niepotrzebnych interwencji, natomiast ultrasonografia wewnątrznaczyniowa i tomografia optyczna mogą być wykorzystywane do zapewnienia optymalnego przylegania i rozprężenia stentu, co pozwala unikać powikłań zakrzepowych [485].

Retrospektywne dane wskazują na rzadsze wykorzystywanie leczenia inwazyjnego u pacjentów z chorobą nowotworową i MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation MI*), ale lepsze wyniki leczenia u pacjentów leczonych inwazyjnie [475, 480, 483]. Nie wykazano, aby PCI zmniejszały umieralność u pacjentów z zaawansowanym nowotworem i NSTEMI-ACS w porównaniu z optymalnym leczeniem zachowawczym [479]. Można więc decydować się na leczenie nieinwazyjne u pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy małego ryzyka (bez objawów podmiotowych ani przedmiotowych utrzymującego się niedokrwienia lub niestabilności hemodynamicznej), u których rokowanie związane z chorobą nowotworową jest złe (przewidywane przeżycie <6 miesięcy).

Ze względu na potencjalnie większe ryzyko krwawienia (zwłaszcza u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową przewodu pokarmowego) [477] preferowaną strategią leczenia przeciwzakrzepowego po implantacji stentu uwalniającego lek jest DAPT za pomocą kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu zamiast nowszych inhibitorów P2Y₁₂. Długość okresu stosowania DAPT powinna być jak

najkrótsza (1–3 miesiące) [458]. U pacjentów, którzy wymagają zarówno terapeutycznej antykoagulacji, jak i leczenia przeciwplatekowego, standardową strategią postępowania jest stosowanie NOAC oraz jednego leku przeciwplatekowego (najlepiej kłopidogrelu) po krótkim okresie potrójnego leczenia przeciwkrzepliwego (do tygodnia w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu) [458]. Pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG, *coronary artery bypass graft*) można rozważyć u pacjentów z zaawansowaną CAD, która nie poddaje się leczeniu za pomocą PCI, po multidyscyplinarnym zespołowym przedyskutowaniu postępowania oraz jeżeli przewidywane przeżycie w związku z chorobą nowotworową wynosi >12 miesięcy.

Małopłytkowość (liczba płytek <100 000/μl) występuje u około 10% pacjentów z chorobą nowotworową i może utrudniać leczenie ACS. Na podstawie małej serii pacjentów koronarografia może być bezpiecznie wykonywana w tej grupie, jeżeli zastosowane zostaną odpowiednie środki zapobiegawcze w celu uniknięcia krwawienia: przetoczenie płytek przed koronarografią (w przypadku liczby płytek <20 000/μl), dostęp przez tętnicę promieniową, staranna hemostaza oraz zastosowanie mniejszej dawki heparyny (30–50 j./kg) [486]. Nie należy odstawiać leków przeciwplatekowych, chyba że liczba płytek wynosi <10 000/μl dla kwasu acetylosalicylowego lub <30 000/μl dla kłopidogrelu. Aby można było wykonać PCI lub CABG, eksperti zalecają minimalną liczbę płytek wynoszącą odpowiednio 30 000/μl oraz 50 000/μl [484].

W przypadku MI bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych można rozważyć CMR w celu wykrycia innych przyczyn uszkodzenia mięśnia sercowego, a zwłaszcza zapalenia mięśnia sercowego i zespołu takotsubo.

Jeżeli ostre niedokrwienie zostało spowodowane przez leczenie onkologiczne, należy rozważyć alternatywne metody leczenia po multidyscyplinarnym zespołowym przedyskutowaniu tej kwestii. W przypadku skurczu na-

Tabela zaleceń 28 — Zalecenia dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się strategię inwazyjną u pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpił STEMI lub NSTE-ACS związany z dużym ryzykiem, a oczekiwana długość dalszego życia wynosi ≥ 6 mies. [475, 479, 483]	I	B
Należy rozważyć strategię zachowawczą (nieinwazyjną) u pacjentów ze złym rokowaniem związanym z chorobą nowotworową ^c (oczekiwana długość dalszego życia < 6 mies.) i/lub bardzo dużym ryzykiem krwawienia, u których wystąpił STEMI lub NSTE-ACS [479]	IIa	C
Zaleca się czasowe przerwanie leczenia onkologicznego, jeżeli podejrzewa się, że leczenie onkologiczne mogło przyczynić się do wystąpienia ACS ^d [10, 490]	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową i bardzo dużym ryzykiem krwawienia ^e , u których wykonano PCI w leczeniu ACS, należy rozważyć strategię krótkiego DAPT	IIa	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, małopłytkowością i ACS nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego, jeżeli liczba płytek wynosi $< 10\ 000/\mu\text{l}$	III	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, małopłytkowością i ACS nie zaleca się stosowania kłopidogrelu, jeżeli liczba płytek wynosi $< 30\ 000/\mu\text{l}$, a prasugrelu lub tikagreloru, jeżeli liczba płytek wynosi $< 50\ 000/\mu\text{l}$	III	C
Można rozważyć stosowanie tikagreloru lub prasugrelu u pacjentów z chorobą nowotworową oraz małym ryzykiem krwawienia i dużym ryzykiem zakrzepowym, u których wykonano PCI w leczeniu ACS	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cZwiązany z zaawansowanym stadiem nowotworu i/lub ciężkimi nieodwracalnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego; ^dLeki onkologiczne związane z dużym ryzykiem ACS (bardzo często, tj. $> 10\%$): kapecytabina, paklitaksel, cisplatyna, karfilzomib, bewacyzumab, ramucirumab, aflibercept, aksytynib, sorafenib, pazopanib, kabozantynib, lenwatynib, ponatynib, erlotynib; ^eDuże ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, istotne interakcje lekowe, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), istotna choroba wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej/asparaginowej powyżej 2-krotności górnej granicy normy) lub istotna małopłytkowość (liczba płytek $< 50\ 000/\mu\text{l}$)

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatek; NSTE-ACS, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI, przezskórna interwencja wieńcowa; STEMI, zawał serca z uniesieniem odcinka ST

czyń wieńcowych wywołanego przez fluoropirymidynę, jeżeli nie ma możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, mimo że jest to kontrowersyjne, można rozważyć ponowne podanie leku na oddziale umożliwiającym odpowiednie monitorowanie po wykluczeniu ciężkiej CAD (na podstawie CCTA lub koronarografii) i po rozpoczęciu profilaktycznego leczenia długodziałającymi azotanami i antagonistami wapnia [487–489].

Po przebyciu ACS zaleca się analizę przyjmowanych przez pacjenta leków onkologicznych, a podawanie wszelkich leków onkologicznych, których stosowanie wiąże się z zakrzepicą i MI, należy przerwać. Ponowne rozpoczęcie podawania leków onkologicznych wiążących się z ostrą zakrzepicą i MI u pacjenta po ACS (tab. 7) powinno następować wyłącznie po multidyscyplinarnym zespołowym przedyskutowaniu możliwości innego leczenia onkologicznego, a także po przeprowadzeniu odpowiedniej edukacji pacjenta i uzyskaniu jego zgody. Do leczenia onkologicznego, które nie wiąże się z występowaniem MI, można powrócić, kiedy zakończono rewaskularyzację, jeżeli była ona wskazana, oraz uzyskano stabilizację stanu pacjenta w trakcie niepowikłanego zachowawczego leczenia ACS.

6.2.2. Przewlekłe zespoły wieńcowe

Kilka metod leczenia onkologicznego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem stabilnej dławicy piersiowej i przewlekłych zespół wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndrome*) [491]. 5-FU i kapecytabina mogą w niektórych przypadkach wywoływać wysiłkową dławicę [4, 482, 492]. Niedokrwienie wywołane przez chemioterapię związkami platyny występuje zwykle po jednym z pierwszych trzech cykli i u pacjentów z uprzednio obecną CAD [493]. Częstość

występowania niedokrwienia serca wynosi 1%–5% w przypadku leków antymikrotubularnych, 2%–3% w przypadku drobnocząsteczkowych TKI działających na receptory VEGF oraz 0,6%–1,5% w przypadku przeciwciał monoklonalnych przeciwko VEGF [492]. Nilotynib, ponatynib [494] i ICI [335] również przyspieszają rozwój miażdżycy, co może prowadzić do stabilnej dławicy piersiowej.

U pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne, u których stwierdza się nową stabilną dławicę piersiową, wskazana jest uważna ocena kliniczna, agresywna modyfikacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz początkowe zachowawcze leczenie objawów [484]. Diagnostyka i leczenie CAD powinny być zgodne z wytycznymi ESC z 2019 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia CCS [100].

Postępowanie w CCS jest podobne u pacjentów z chorobą nowotworową i bez niej, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych [100]. Decyzje dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej w CCS powinny być jednak podejmowane po multidyscyplinarnym zespołowym przedyskutowaniu postępowania przez kardiologów, kardiologów inwazyjnych i onkologów [5]. PCI u pacjentów z chorobą nowotworową wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, większą częstością ponownych hospitalizacji z powodu świeżego MI w ciągu 90 dni, większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i długoterminową, a także częstszą potrzebą ponownej rewaskularyzacji. Wielkość ryzyka zależy zarówno od rodzaju, jak i stadium nowotworu [495, 496]. Zwiększone ryzyko krwawienia powinno być ograniczane poprzez jak największe skrócenie okresu stosowania DAPT [497, 498]. Ryzyko jest większe u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu w ciągu poprzedzającego roku [477].

Tabela zaleceń 29 — Zalecenie dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się indywidualizację długości okresu DAPT po rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą nowotworową i CCS, w zależności od ryzyka zakrzepowego/niedokrwinnego i ryzyka krwawienia, rodzaju i stadium zaawansowania nowotworu, a także aktualnego leczenia onkologicznego [100, 498]	I	C

*Klasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych
Skróty: CCS, przewlekły zespół wieńcowy; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne

Tabela zaleceń 30 — Zalecenia dotyczące leczenia wad zastawkowych serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio stwierdzoną ciężką VHD zaleca się postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS z 2021 roku dotyczącymi postępowania w VHD [507], z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową oraz preferencji pacjenta	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiła nowa VHD, zaleca się postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS z 2021 roku dotyczącymi postępowania w VHD [507], z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową oraz preferencji pacjenta	I	C

*Klasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych
Skróty: EACTS, Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; VHD, wada zastawkowa serca

6.3. Wady zastawkowe serca

Nowa lub pogarszająca się VHD u pacjentów z chorobą nowotworową może być związana ze współistniejącymi problemami, takimi jak CTRCD, ACS, PH, zapalenie wsierdza, guz serca oraz zakrzepica mechanicznej protezy zastawkowej [499, 500].

Uprzednio obecna ciężka VHD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CTRCD [12, 501–503], a także może stwarzać ryzyko pogorszenia wyników chirurgicznego leczenia nowotworu. U pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową należy dokonywać starannego bilansu ryzyka zakrzepicy i krwawienia podczas chemioterapii. U pacjentów, u których wyjściowa ocena wykaże ciężką VHD, przed leczeniem onkologicznym konieczna jest multidyscyplinarna zespołowa ocena w celu wyboru najlepszego sposobu leczenia. Operacja serca u pacjentów z chorobą nowotworową jest często trudna ze względu na choroby współistniejące, kruchość, włóknienie śródpiersia spowodowane wcześniejszą radioterapią, gorsze gojenie się ran oraz potrzebę pilnego leczenia onkologicznego (operacja, chemioterapia, celowane leczenie onkologiczne wpływające na gojenie się ran). Przewodnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) może być rozsądną możliwością u pacjentów z chorobą nowotworową i ciężką stenozą aortalną, pozwalającą skrócić rekonwalescencję i ograniczyć opóźnienie rozpoczęcia leczenia onkologicznego [504–506].

U pacjentów z chorobą nowotworową, u których podejrzewa się nową lub pogarszającą się VHD, na przykład z powodu duszności lub nowego szmeru nad serca, a także u pacjentów z gorączką i dodatnimi wynikami posiewów krwi wskazana jest przesiewowa ocena w kierunku zapalenia wsierdza i dalsze postępowanie zgodnie z zaleceniami

zawartymi w wytycznych ESC i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) z 2021 roku dotyczących postępowania w VHD [507], z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową. Jeżeli u pacjenta otrzymującego leczenie onkologiczne wskazana jest operacja zastawki lub przezskórna interwencja na zastawce, zaleca się multidyscyplinarną zespołową ocenę w celu wyboru sposobu leczenia VHD oraz określenia postępowania onkologicznego w okresie okołozabiegowym.

6.4. Zaburzenia rytmu serca

6.4.1. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków u pacjentów z chorobą nowotworową może występować w różnych okolicznościach: może to być wskaźnik rodzaju nowotworu lub utajonego nowotworu, a także może ono wystąpić u pacjentów poddawanych leczeniu chirurgicznemu, chemioterapii lub radioterapii [508, 509]. Wszystkie rodzaje nowotworów wiążą się ze zwiększonym ryzykiem AF w porównaniu z grupą kontrolną, ale ryzyko AF zależy od rodzaju i stadium nowotworu [510, 511]. Migotanie przedsionków podczas leczenia onkologicznego może zostać wywołane przez określone leczenie lub interakcję z uprzednio występującym substratem u starszych pacjentów z chorobą nowotworową.

Podczas leczenia onkologicznego AF może występować z częstością 2%–16% w zależności od różnych czynników [4, 490, 508, 512–514], zarówno jako AF rozpoznane po raz pierwszy, jak i jako nawrót napadowego AF. Ryzyko wystąpienia AF jest większe u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i/lub z uprzednio obecną CVD [4, 509, 512, 515]. Operacje z powodu nowotworu wiążą się ze

zróżnicowaną częstością występowania AF. Największą częstość występowania, wynoszącą 6%–32%, opisywano dla operacji płuc, ale AF występuje również w przypadku operacji poza klatką piersiową (np. 4%–5% po resekcji jelita grubego) [509].

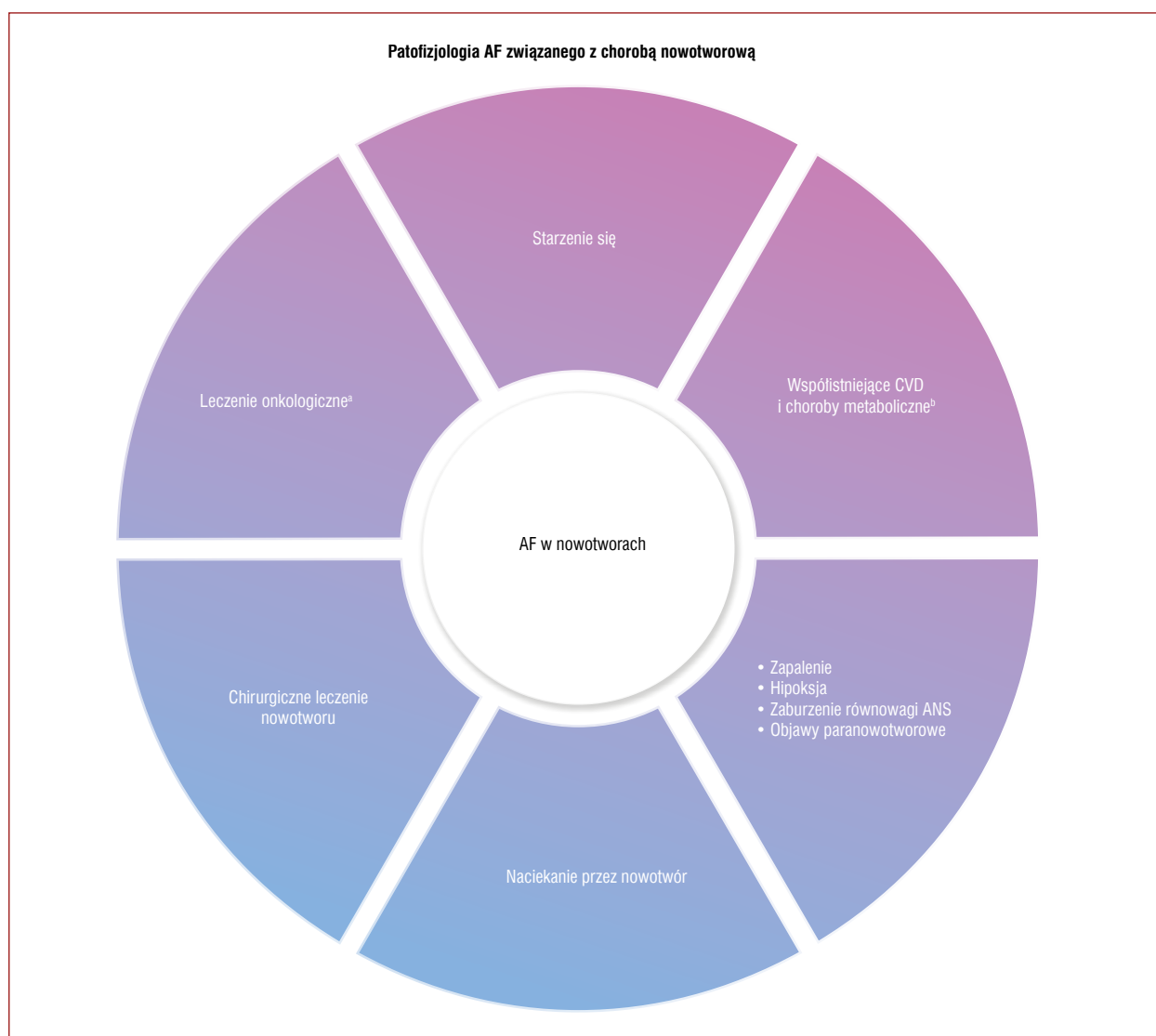
Wiele leków onkologicznych zostało powiązanych ze zwiększeniem ryzyka AF, zarówno jeżeli chodzi o pierwsze incydenty, jak i nawroty AF (Suplement, tab. S18) [251]. Migotanie przedsionków może wystąpić wkrótce po leczeniu [516] bądź po upływie tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia [517, 518]. Patofizjologia AF związanego z chorobą nowotworową jest złożona i została szczegółowo omówiona gdzie indziej (ryc. 30) [509].

Wystąpienie AF u pacjentów z chorobą nowotworową wiąże się z 2-krotnym wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w krążeniu systemowym/udaru mózgu oraz 6-krotnym wzrostem ryzyka HF [4, 509, 512]. Współistnienie nowotworu zwiększa ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, poważnego krwawienia oraz krwawienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z AF. Związek między nowotworem a udarem niedokrwiennym jest zróżnicowany w zależności od rodzaju nowotworu i wydaje się, że w przypadku niektórych typów ryzyko krwawienia przeważa nad ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [519]. Leczenie AF u pacjentów z chorobą nowotworową powinno być zgodne z wytycznymi ESC z 2020 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia AF [273] oraz schematem *Atrial fibrillation Better Care* (ABC; A — leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarom mózgu/zatorowości w krążeniu systemowym, B — lepsza kontrola objawów za pomocą leków i interwencji w ramach strategii kontroli częstości rytmu komór i kontroli rodzaju rytmu serca, C — leczenie chorób współistniejących i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zmiany stylu życia) [273, 520].

W ramach doraźnego leczenia AF u pacjentów z chorobą nowotworową należy rozważyć kardiowersję elektryczną w przypadkach niestabilności hemodynamicznej [521], natomiast u innych pacjentów wybór między strategią kontroli częstości rytmu komór a strategią kontroli rodzaju rytmu serca jest zależny od kilku ważnych czynników swoistych dla pacjentów z chorobą nowotworową. Leki wykorzystywane do kontroli rodzaju rytmu serca mogą powodować wydłużenie QTc [369], często wchodzi w interakcje lekowe z lekami onkologicznymi, a także mogą mieć ograniczoną skuteczność, jeżeli przyczyną AF jest samo leczenie onkologiczne [508]. Wśród leków wykorzystywanych do kontroli częstości rytmu komór preferowane są beta-adrenolityki, zwłaszcza jeżeli leczenie onkologiczne wiąże się z potencjalnym ryzykiem CTRCD, natomiast stosowania diltiazemu i werapamilu należy w miarę możliwości unikać ze względu na ich interakcje lekowe i ujemne działanie inotropowe [508]. U wybranych pacjentów z HF/dysfunkcją LV i/lub niekontrolowanymi objawami możliwość ablacji AF powinna zostać przedyskutowana przez multidyscyplinarny zespół z uwzględnieniem statusu nowotworu oraz związanego z nim rokowania [522].

Złożonym zagadnieniem u pacjentów z chorobą nowotworową i nowym AF jest stratyfikacja ryzyka udaru mózgu/zatorowości w krążeniu systemowym, która według wytycznych powinna być oparta na skali CHA₂DS₂-VASc (zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat [2 punkty], cukrzyca, udar mózgu [2 punkty] — choroba naczyń, wiek 65–74 lat, płeć żeńska) [273, 523, 524]. Skala CHA₂DS₂-VASc nie została poddana dokładnej walidacji u pacjentów z chorobą nowotworową [525]. W dużej grupie pacjentów z AF wartość predykcja skali CHA₂DS₂-VASc była mniejsza u pacjentów z chorobą nowotworową niż u pacjentów bez nowotworu, ale również u pacjentów z chorobą nowotworową stwierdzono stopniowy wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego wraz ze wzrostem liczby punktów w skali CHA₂DS₂-VASc (0,9%–8,9% rocznie) [519]. Celem tej skali nie jest jednak identyfikacja pacjentów z grupy dużego ryzyka, ale raczej identyfikacja osób z grupy małego ryzyka, u których można uniknąć leczenia przeciwkrzepliwego. W badaniu, w którym wykorzystano bazę danych z duńskiego systemu opieki zdrowotnej, stwierdzono, że wynik 0 i 1 punktów w skali CHA₂DS₂-VASc u pacjentów z niedawno stwierdzonym nowotworem wiązał się z większym ryzykiem udaru mózgu/incydentu zakrzepowo-zatorowego w ciągu 2 lat obserwacji niż u pacjentów bez niedawno stwierdzonego nowotworu [526]. Należy uwzględnić te wyniki, kiedy określa się stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem przeciwkrzepliwym u poszczególnych pacjentów z chorobą nowotworową. Podejmując decyzje dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, należy więc brać pod uwagę zwiększone ryzyko zakrzepowe i/lub ryzyko krwawienia, a także inne skale służące do przewidywania ryzyka w ogólnych populacjach pacjentów z AF [509]. W celu oceny ryzyka krwawienia można rozważyć wykorzystanie skali HAS-BLED (nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby, przebyty udar mózgu, skłonność do krwawień lub krwawienie w wywiadach, chwiejne wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego czasu protrombinowego, podeszły wiek, przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia lub nadużywanie alkoholu). Proponowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobą nowotworową, z uwzględnieniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego, ryzyka krwawienia, interakcji lekowych oraz dostępności leków i preferencji pacjenta (akronim TBIP), przedstawiono na rycinie 31 [519, 527].

Długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe zaleca się u dorosłych pacjentów z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc u mężczyzn oraz ≥ 3 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc u kobiet, a trzeba je rozważyć u mężczyzn z 1 punktem oraz kobiet z 2 punktami [273]. Kliniczna charakterystyka AF (tj. wykryte po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone, występujące po operacji) nie powinna wpływać na wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego [273]. Takie samo podejście można zapropono-



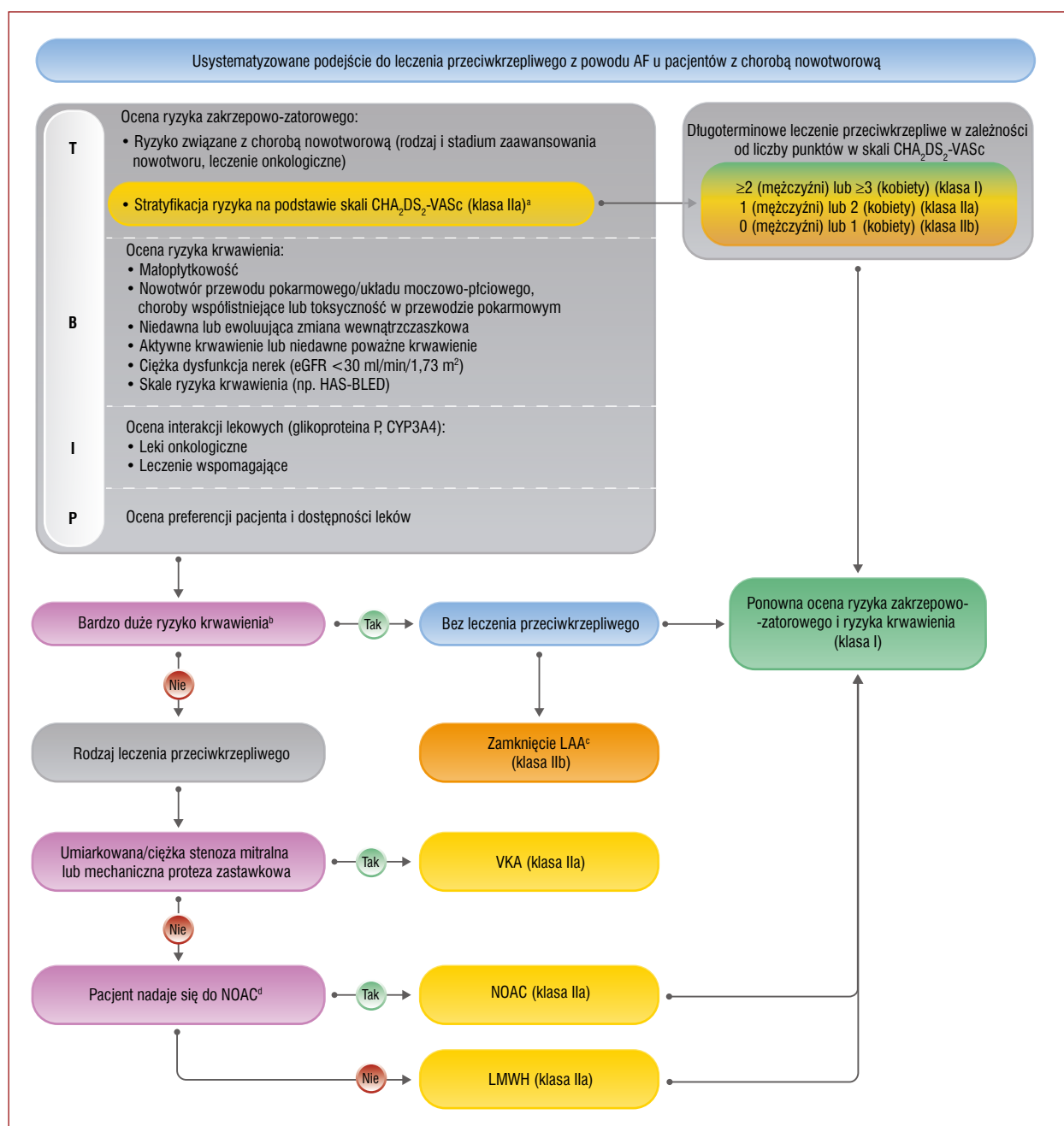
Rycina 30. Patofizjologia migotania przedsionków związanego z chorobą nowotworową

^aSuplement, tab. S18; ^bOtyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, CVD (niewydolność serca, wady zastawkowe serca, choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatie, amyloidoza serca), choroby tarczycy, obturacyjny bezdech senny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek, dysfunkcja autonomiczna, spożywanie alkoholu, predyspozycje genetyczne

Skróty: AF, migotanie przedsionków; ANS, autonomiczny układ nerwowy; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego

nować u pacjentów z chorobą nowotworową i AF, biorąc również pod uwagę to, że skala CHA₂DS₂-VASc prawdopodobnie zaniża ich ryzyko zakrzepowo-zatorowe [530]. W sytuacji nowotworu przy podejmowaniu decyzji dotyczących długoterminowego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego należy również uwzględnić rodzaj i stadium nowotworu, rokowanie oraz potencjalnie zmieniające się ryzyko zakrzepowo-zatorowe lub ryzyko krwawienia [508, 509]. Stosowanie antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) u pacjentów z chorobą nowotworową ma ograniczenia, ale pozostają one jedynymi zalecanymi lekami przeciwkrzepliwymi u pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką stenozą mitralną lub mechaniczną protezą zastawkową. Heparyna drobnocząsteczkowa może być stosowana jako krótkoterminowe leczenie przeciw-

krzepliwie, zwłaszcza u hospitalizowanych pacjentów z niedawnym rozpoznaniem nowotworu, zaawansowaną chorobą nowotworową lub podczas niektórych rodzajów leczenia onkologicznego (np. pacjenci otrzymujący mielosupresyjną chemioterapię lub po niedawnym aktywnym krwawieniu). Skuteczność LMWH w prewencji udaru mózgu lub zatorowości w krążeniu systemowym w AF nie została jednak potwierdzona i stosowanie tych leków opiera się jedynie na ich wykazanej skuteczności i bezpieczeństwie w VTE. Stosowanie NOAC w AF nie było oceniane w odrębnych RCT u pacjentów z chorobą nowotworową. Wtórne analizy danych z przełomowych prób klinicznych z użyciem NOAC, w których oceniano bezpośrednio inhibitory czynnika Xa (badania *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared*



Rycina 31. Usystematyzowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu migotania przedsionków u pacjentów z chorobą nowotworową

^aU wybranych pacjentów należy rozważyć parametry obrazowania serca związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (skrzeplina w LAA, znaczne powiększenie LA, znaczne zmniejszenie odkształcenia LA [528]); ^b**Bardzo duże ryzyko krwawienia:** aktywne krwawienie lub niedawne poważne krwawienie (w ciągu <1 miesiąca), niedawna lub ewoluująca zmiana wewnątrzczaszkowa, liczba płytek <25 000/ μ l. Według Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy [529] poważne krwawienie definiuje się jako spadek stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub przetoczenie ≥ 2 jednostek krwinek czerwonych i/lub śmiertelne krwawienie i/lub krwawienie w krytycznej okolicy (wewnątrzczaszkowe, w obrębie kanału kręgowego, w obrębie gałki ocznej, do worka osierdziowego, dostawowe, domięśniowe z zespołem ciasnoty wewnątrzopięziowej lub zaotrzewnowe); ^c**Przezskórne zamknięcie LAA** można rozważyć u pacjentów z oczekiwaną długością dalszego życia > 1 roku, u których występuje duże ryzyko zakrzepowo-zatorowe i duże ryzyko krwawienia, a leczenie przeciwkrzepliwie jest przeciwwskazane; ^d**Stany przemawiające za stosowaniem LMWH:** niezoperowany nowotwór w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym, choroby współistniejące lub toksyczność w przewodzie pokarmowym, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min); poważne interakcje lekowe NOAC, liczba płytek <50 000/ μ l

Skróty: AF, migotanie przedsionków; CHA₂DS₂-VASc (skala), zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty), choroba naczyń, wiek 65–74 lat, płeć żeńska; CYP3A4, izoenzym 3A4 cytochromu P450; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HAS-BLED (skala), nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby, przebyty udar mózgu, skłonność do krwawień lub krwawienie w wywiadach, chwilowe wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego czasu protrombinowego, podeszły wiek, przyjmowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia lub nadużywanie alkoholu; LA, lewy przedsionek; LAA, uszko lewego przedsionka; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwie nienależący do grupy antagonistów witaminy K; VKA, antagonisty witaminy K

with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation [ROCKET AF] Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation [ARISTOTLE] oraz Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 [ENGAGE AF-TIMI 48]), a także dane obserwacyjne wskazują jednak na większe bezpieczeństwo i co najmniej podobną skuteczność NOAC w porównaniu z VKA u pacjentów z AF i aktywnym nowotworem [531–538]. Stosowanie NOAC w nowotworach jest ograniczane przez interakcje lekowe [508], ciężką dysfunkcję nerek, zwiększone ryzyko krwawienia u pacjentów z nieoperacyjnym lub resztkowym nowotworem przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, a także zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

W obecnej praktyce klinicznej urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*) są stosowane u ściśle wyselekcjonowanych pacjentów z chorobą nowotworową. Rozważając takie leczenie, należy brać pod uwagę potencjalne powikłania związane z okluderem — w tym zakrzepicę związaną z urządzeniem — oraz brak perspektywnych danych odnoszących się do pacjentów z chorobą nowotworową. W niedawnej retrospektywnej analizie pacjentów zakwalifikowanych do zamknięcia LAA, ryzyko udaru niedokrwiennego/incydentu przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego w okresie wewnątrzszpitalnym było większe u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową niż u pacjentów bez aktywnej lub przebytej choroby nowotworowej. Częstość występowania złożonego punktu końcowego w okresie wewnątrzszpitalnym (zgon wewnątrzszpitalny, udar niedokrwienny/incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, zatorowość w krążeniu systemowym, krwawienie wymagające przetoczenia krwi, płyn w worku osierdziowym/tamponada serca leczone nakłuciem osierdza lub chirurgicznie oraz usunięcie urządzenia, które uległo embolizacji), a także częstość ponownych hospitalizacji w ciągu 30 i 180 dni nie różniły się istotnie między grupami [539].

Wystąpienie AF może być związane z przemijającymi czynnikami, takimi jak okres okołoperacyjny lub wpływ leków wywierających znane działanie sprzyjające występowaniu AF. Tradycyjne założenie, że w takich przypadkach AF może występować jako izolowane zdarzenie, bez nawrotów arytmii, może nie być słuszne, ponieważ wystąpienie AF może być często związane z uprzednio obecnym substratem przedsionkowym będącym przyczyną skłonności do występowania AF [540]. Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym wiązało się z 4- do 5-krotnie większym ryzykiem nawrotu AF w ciągu następnych 5 lat, a także podobnym długoterminowym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym jak AF niezwiązane z operacją [273, 540, 541]. Leczenie przeciwkrzepliwe wiązało się z podobnym zmniejszeniem ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych i zgonów z dowolnej przyczyny w obu grupach [541]. Wobec braku bezpośrednich dowodów należy

rozważać leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z grupy ryzyka udaru mózgu, u których po operacji z powodu nowotworu wystąpiło AF, uwzględniając przewidywaną korzyść kliniczną netto oraz preferencje poinformowanego pacjenta [273]. Podobnie u pacjentów AF z pozoru związanym z przemijającymi czynnikami — takimi jak chemioterapia, inne leki lub zaburzenia elektrolitowe — zaleca się uważną kliniczną ocenę skłonności do występowania AF w przyszłości, a po 3 miesiącach należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z długoterminowym leczeniem przeciwkrzepliwym.

U pacjentów z chorobą nowotworową i nowo wykrytym AF lub jego nawrotem decyzje dotyczące leczenia onkologicznego powinny być podejmowane na podstawie multidyscyplinarnej zespołowej oceny kardiologicznej [5], z uwzględnieniem tego, że ani sama obecność, ani ryzyko AF nie są przeciwwskazaniami do leczenia onkologicznego [508, 517].

6.4.2. Wydłużenie skorygowanego odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu

Komorowe zaburzenia rytmu u pacjentów z chorobą nowotworową nie są rzadkie, a częstość ich występowania zwiększa się u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i współistniejącymi CVD [49, 259, 516, 542]. Do proponowanych mechanizmów wyjaśniających arytmie komorową wywołaną przez leczenie onkologiczne należą: 1) bezpośredni wpływ leków onkologicznych na aktywność/ekspresję kanałów jonowych, które regulują potencjał czynnościowy w komorach [4, 369, 442, 516, 542, 543]; oraz 2) obecność trwałego substratu arytmogennego oraz układowego zapalenia wywołanych przez nowotwór, wcześniejsze współistniejące CVD i/lub nową CTR-CVT [4, 9, 259, 369, 442, 516, 542, 543].

Leczenie komorowych zaburzeń rytmu wywołanych przez leczenie onkologiczne powinno być zgodne z ogólnymi wytycznymi [22, 442, 544]. U pacjentów z bezobjawową samoograniczającą się arytmia komorową przerwanie podawania leków onkologicznych nie jest konieczne, chyba że występują dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub utrzymujące się nieprawidłowości w EKG [270]. Objawowa arytmia komorowa wymaga zmniejszenia dawek leków onkologicznych lub przerwania ich podawania, a pacjent powinien zostać skierowany do kardiologa w celu dalszej oceny i leczenia [4, 442].

Nawracająca objawowa, zagrażająca życiu arytmia komorowa wymaga pilnej interwencji [4, 270, 442, 544]. Możliwości stosowania leków antyarytmicznych klas IA, IC i III są ograniczane przez ryzyko interakcji lekowych i wydłużenie QTc. Beta-adrenolityki i leki klasy IB rzadziej wywołują interakcje lekowe lub wydłużenie QTc. Beta-adrenolityki są preferowanymi lekami, jeżeli stosowanie leku onkologicznego wiąże się również z CTRCD. Amiodaron jest lekiem antyarytmicznym z wyboru u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i niestabilnością hemody-

Tabela zaleceń 31 — Zalecenia dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
W celu stratyfikacji ryzyka udaru mózgu/incyidentów zakrzepowo-zatorowych w krążeniu systemowym należy rozważyć postępowanie się skalą CHA ₂ DS ₂ -VASc, biorąc pod uwagę to, że może ona niedoszacowywać rzeczywiste ryzyko zakrzepowo-zatorowe [519, 526]	IIa	C
Zaleca się długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarom mózgu/incyidentom zakrzepowo-zatorowym w krążeniu systemowym u pacjentów z chorobą nowotworową, AF i ≥2 punktami (mężczyźni) lub ≥3 punktami (kobiety) w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, zgodnie z wytycznymi ESC z 2020 roku dotyczącym rozpoznawania i leczenia AF [273]	I	C
Należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarom mózgu/incyidentom zakrzepowo-zatorowym w krążeniu systemowym u pacjentów z chorobą nowotworową, AF i 1 punktem (mężczyźni) lub 2 punktami (kobiety) w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, zgodnie z wytycznymi ESC z 2020 roku dotyczącym rozpoznawania i leczenia AF [273]	IIa	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, AF i 0 punktów (mężczyźni) lub 1 punktem (kobiety) w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc ryzyko zakrzepowe może być większe niż u pacjentów bez nowotworu i można u nich rozważyć terapeutyczną antykoagulację po uwzględnieniu ryzyka krwawienia [525]	IIb	C
W trakcie obserwacji pacjentów z chorobą nowotworową i AF zaleca się dokonywanie ponownej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia ^d [273]	I	C
Należy rozważyć NOAC w celu zapobiegania udarom mózgu jako leki preferowane w stosunku do LMWH i VKA (z wyłączeniem pacjentów z mechanicznymi protezami zastawek serca lub stenozą mitralną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) u pacjentów bez dużego ryzyka krwawienia, istotnych interakcji lekowych ani ciężkiej dysfunkcji nerek [531–537]	IIa	B
Należy rozważyć LMWH u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową ^e i AF, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do stosowania NOAC ^f [525]	IIa	C
Można rozważyć zamknięcie LAA w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z chorobą nowotworową, AF i przeciwwskazaniami do długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego, u których oczekiwana długość dalszego życia wynosi >12 mies. [273, 539]	IIb	C
Nie zaleca się leczenia przeciwpłytkowego ani stosowania LMWH w dawkach profilaktycznych w celu zapobiegania udarom mózgu/incyidentom zakrzepowo-zatorowym w krążeniu systemowym w przebiegu AF u pacjentów z chorobą nowotworową [273]	III	C
U pacjentów, u których w trakcie leczenia aktywnej choroby nowotworowej wystąpiło dobrze tolerowane AF, należy rozważyć strategię kontroli częstości rytmu komór, najlepiej za pomocą beta-adrenolityków ^g	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cDo czynników, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z chorobą nowotworową, należą choroby współistniejące (białkomocz >150 mg/24 godz., eGFR <45 ml/min/1,73 m², BMI ≥30 kg/m², trombofilia), rodzaj nowotworu (trzustka, żołądek, jajnik, mózg, płuco, szpiczak plazmocytowy), stadium zaawansowania nowotworu (choroba przerzutowa), a także leki onkologiczne: środki alkilujące, aflibercept, bewacyzumab, antracykliny, kapecytabina, 5-fluorouracyl, gemcytabina, metotreksat, inhibitory EGFR, bleomycyna, aktywinib, lenwatinib, pazopanib, sorafenib, sunitynib, karfilizomib, irinotekan, taksany, tazonermina, tretinoina; ^dRyzyko udaru mózgu i ryzyko krwawienia mogą zmieniać się zarówno w trakcie leczenia onkologicznego, jak i w przebiegu choroby podstawowej; ponowna ocena jest ważna w celu podejmowania świadomych decyzji terapeutycznych oraz przeciwdziałania potencjalnie poddającym się modyfikacji czynnikom ryzyka krwawienia; ^ePacjenci otrzymujący leczenie onkologiczne, pacjenci z rozpoznaniem nowotworu w ciągu poprzedzających 6 mies., a także pacjenci z postępującą lub zaawansowaną chorobą; ^fDuże ryzyko krwawienia, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min), poważne interakcje lekowe z NOAC; ^gPacjenci bezobjawowi lub z mało nasilonymi objawami, bez objawów podmiotowych ani przedmiotowych niewydolności serca i bez pogorszenia czynności lewej komory. Optymalna docelowa częstość rytmu komór u pacjentów z AF jest niejasna. Jako początkową docelową częstość rytmu komór w ramach strategii kontroli częstości rytmu komór należy rozważyć częstość rytmu komór w spoczynku <110 uderzeń na minutę (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstości rytmu komór). W momencie zakończenia leczenia onkologicznego należy dokonać ponownej oceny w celu wyboru między strategią kontroli częstości rytmu komór a strategią kontroli rodzaju rytmu serca [273]

Skróty: AF, migotanie przedsionków; BMI, wskaźnik masy ciała; CHA₂DS₂-VASc (skala), zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 lat (2 punkty), cukrzyca, udar mózgu (2 punkty), choroba naczyń, wiek 65–74 lat, płeć żeńska; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; LAA, uszko lewego przedsionka; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwym nienależący do grupy antagonistów witaminy K; VKA, antagonisty witaminy K

namiczną. Podejmując decyzje dotyczące stosowania leków antyarytmicznych lub leczenia za pomocą urządzeń (kardiowerter-defibrylator, ablacja przezcewnikowa), należy brać pod uwagę oczekiwaną długość życia, jego jakość oraz ryzyko powikłań [349].

Większość przypadków arytmii komorowej wywołanej przez leczenie onkologiczne jest związana z wydłużeniem QTc, które prowadzi do wystąpienia TdP [259, 516, 542]. Czynniki ryzyka wydłużenia QTc i występowania TdP podsumowano w tabeli 8 [4, 22, 45, 48, 516, 543].

Górna granica prawidłowych wartości QTc na poziomie 99. centyla w populacji ogólnej wynosi 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet [545]. Mimo że nie ma żadnej wartości

progowej QTc dla występowania TdP, QTc ≥500 ms wiąże się z 2- do 3-krotnie większym ryzykiem TdP, natomiast TdP rzadko występuje, kiedy QTc wynosi <500 ms [442]. Mimo że częstość występowania wydłużenia QTc do ≥500 ms i TdP podczas leczenia onkologicznego jest mała, częściej zdarza się wydłużenie QTc do wartości, które wymagają ściślejszego monitorowania (≥480 ms) (tab. 9) [4, 9, 22, 45, 48, 49, 259, 369, 516, 543, 546]. Zmiany odstępu QT o >60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem nie powinny rutynowo wpływać na decyzje terapeutyczne, jeżeli QTc utrzymuje się poniżej 500 ms [1]. Zaleca się konsultację kardiologiczną u pacjentów z nieprawidłowym odstępem QTc przed leczeniem, pacjentów otrzymujących leki wydłu-

Tabela 8. Czynniki ryzyka polekowego wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes*

Poddające się korekcji	Niepoddające się korekcji
Leki wydłużające odstęp QT ^a	Świeże niedokrwienie mięśnia sercowego
<ul style="list-style-type: none"> Leki antyarytmiczne Antybiotyki Leki przeciwdepresyjne Leki przeciwwgrzybicze Leki przeciwwymiotne Leki przeciwhistaminowe Leki przeciwpsychotyczne Diuretyki pętłowe Opioidy (metadon) 	Wiek >65 lat
Bradyarytmia	Wyjściowe wydłużenie QTc ^b
Zaburzenia elektrolitowe	Nagły zgon w wywiadach rodzinnych (wrodzony LQTS lub polimorfizm genetyczny)
<ul style="list-style-type: none"> Hipokalemia ($\leq 3,5$ mmol/l) Hipomagnezemia ($\leq 1,6$ mmol/l) Hipokalcemia ($\leq 8,5$ mmol/l) 	Płeć żeńska
Brak odpowiedniej modyfikacji dawkowania leków wydłużających odstęp QT wydalanych przez nerki lub metabolizowanych wątrobowo	Upośledzona czynność nerek (dla leków wydalanych przez nerki)
	Choroby wątroby (dla leków metabolizowanych wątrobowo)
	Omdlenie lub polekowe TdP w wywiadach osobistych
	Uprzednio obecna CVD (CAD, HF, przerost LV)

^aPatrz <https://www.crediblemeds.org>; ^bU pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się obliczanie QTc z użyciem wzoru Fridericii (QTcF = QT/ \sqrt{RR})
Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; HF, niewydolność serca; LQTS, zespół wydłużonego odstępu QT; LV, lewa komora; QTc, skorygowany odstęp QT; TdP, *torsade de pointes*

zające odstęp QT, pacjentów, u których wystąpiły objawy ze strony serca (omdlenie lub zasłabnięcie, kołatanie serca) lub wydłużenie QTc z nową bradykardią bądź wysokiego stopnia blokiem AV, oraz/lub pacjentów z rozpoznaną dziedziczną chorobą arytmogenną [4, 45, 48, 442, 544]. Wyzwaniami dla zespołów kardioonkologicznych są: identyfikacja pacjentów bardziej podatnych na występowanie arytmii komorowej, określenie, czy arytmia komorowa wynika bezpośrednio z CTR-CVT, indywidualizacja strategii leczenia oraz optymalizacja monitorowania klinicznego podczas leczenia.

Na **rycinie 32** przedstawiono algorytm postępowania w przypadku wydłużenia QTc podczas leczenia onkologicznego. U pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się stosowanie wzoru Fridericii, który daje mniejszy błąd niż inne metody korekcji, takie jak wzór Bazetta, zarówno przy dużej, jak i małej częstości rytmu serca [44]. U pacjentów otrzymujących leki wydłużające QTc należy ściśle monitorować stężenie elektrolitów w surowicy i inne czynniki ryzyka, korygując nieprawidłowości, a także w miarę możliwości unikając jednoczesnego stosowania innych leków wydłużających QTc [4, 22, 45, 369, 543]. Dla wybranych leków onkologicznych istnieją swoiste zalecenia producentów dotyczące monitorowania EKG podczas leczenia,

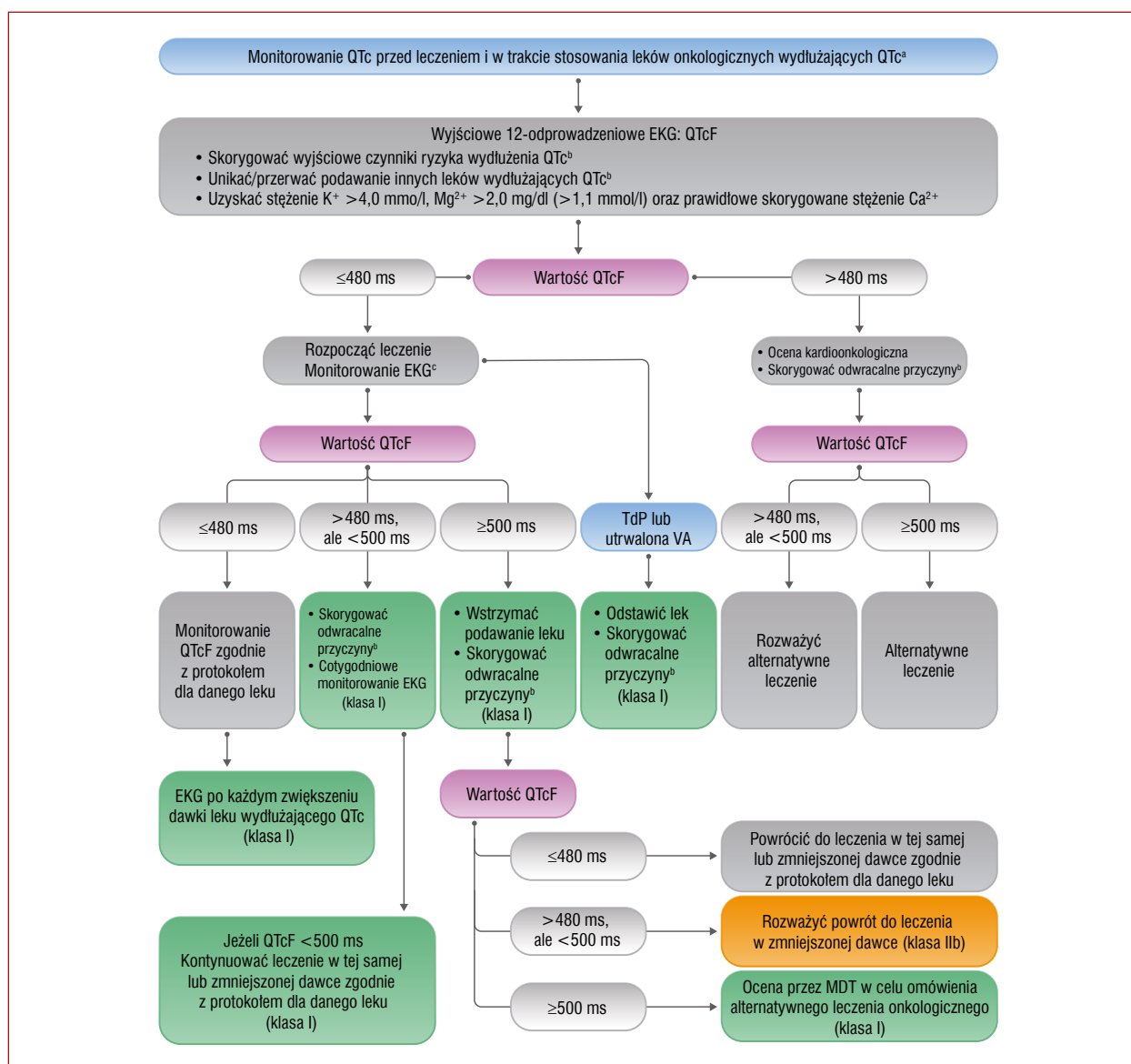
Tabela 9. Klasyfikacja wydłużenia skorygowanego odstępu QT wywołanego przez leki onkologiczne

Klasyfikacja	Leki
Duże ryzyko: wydłużenie QTcF o ≥ 10 ms i ryzyko TdP	<ul style="list-style-type: none"> Aklarubicyna Trójtlenek arsenu Glasdegib Nilotynib Oksaliplatyna Pazopanib Rybocyklid Sunitynib Tozemifen Wandetanib
Umiarkowane ryzyko: wydłużenie QTcF o ≥ 10 ms i małe ryzyko lub bez ryzyka TdP (bądź ryzyko niepewne)	<ul style="list-style-type: none"> Abareliks Belinostat Brygantynib Kabozantynib Cerytynib Kryzotynib Dowitynib Entrektynib Eribulina Gilteritynib Iwosidenib Lapatynib Lenwatynib Ozymertynib Panobinostat Rukaparib Selperkatynib Sorafenib Tipiracyl/triflurydyna Wemurafenib
Małe ryzyko: wydłużenie QTcF o < 10 ms ^a	<ul style="list-style-type: none"> ADT Afatynib Aksytynib Binimetynib Bortezomib Bosutylinib Karfilzomib Dabrafenib Dasatynib Enkorafenib Midostauryna Pertuzumab Ponatinib Romidepsyna Chizartylinib Tamoksyfen Worinostat

Opracowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych według EMA [252] i FDA [253] oraz AZCERT [547]

^aADT może wydłużać QTc (agoniści GnRH, antagoniści GnRH, bicalutamid, flutamid, apalutamid, darolutamid, enzalutamid i abirateron) (patrz **ryc. 21**)

Skróty: ADT, terapia deprywacji androgenów; GnRH, gonadoliberyna; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii; TdP, *torsade de pointes*



Rycina 32. Monitorowanie skorygowanego odstępu QT przed leczeniem i w trakcie stosowania leków onkologicznych wydłużających odstęp QT U pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się obliczanie QTc z użyciem wzoru Fridericii ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$). Górna granica prawidłowych wartości QTc na poziomie 99. centyla w populacji ogólnej wynosi 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet [369]

^aTab. 9; ^bTab. 8 i <https://www.crediblemeds.org>; ^cKontrola EKG wyjściowo, po uzyskaniu stanu równowagi stężenia leku onkologicznego, po każdej modyfikacji dawki oraz po każdej przerwie w leczeniu na >2 tygodnie; co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie okresowo w trakcie leczenia w zależności od czynników ryzyka związanych z pacjentem oraz stosowanego leczenia onkologicznego
Skróty: Ca²⁺, wapń; EKG, elektrokardiogram; K⁺, potas; MDT, multidyscyplinarny zespół; Mg²⁺, magnez; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii; TdP, *torsade de pointes*; VA, arytmia komorowa

modyfikacji dawkowania lub przerywania leczenia w przypadku wydłużenia QTc [548].

Mimo że nie ma takich zaleceń, pacjenci z chorobą nowotworową i wydłużeniem QTc związanym z ciężką bradykardią lub pauzami zatokowymi mogą odnosić korzyści z wlewu izoprenaliny lub czasowej stymulacji serca. Pomimo obecnych ograniczeń, poprawa rokowania w wielu nowotworach powoduje, że zwiększa się liczba pacjentów z chorobą nowotworową, którzy są kandydatami do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), zwłaszcza kiedy

oczekiwana długość dalszego życia wynosi >1 rok (dotyczy to również pacjentów, u których wystąpiło zresuscytowane nagle zatrzymanie krążenia lub ciężka arytmia komorowa spowodowana lekiem wydłużającym QTc, jeżeli nie ma możliwości alternatywnego leczenia).

6.4.3. Bradyarytmie

Zaburzenia przewodzenia AV mogą być wywołane przez ICI zarówno w sytuacji zapalenia mięśnia sercowego, jak i bez zapalenia mięśnia sercowego. Jeżeli nastąpiło wydłużenie odstępu PQ (nowy blok AV I stopnia) u pacjenta

otrzymującego ICI, zaleca się seryjne monitorowanie EKG, a jeżeli odstęp PQ wydłuży się do >300 ms, pacjent wymaga hospitalizacji ze ścisłym monitorowaniem EKG i zaleca się dożylnie podanie metyloprednizolonu [550].

Stosowanie leków immunomodulujących (talidomid, pomalidomid) [285] i inhibitorów ALK (kryzotynib, alekty-nib, brygatynib lub cerytynib) [551] wiąże się z występowaniem bradykardii zatokowej. U objawowych pacjentów zaleca się monitorowanie EKG metodą Holtera w celu wykluczenia istotnych pauz zatokowych. U bezobjawowych pacjentów z prawidłową czynnością LV bradykardia zatokowa jest zwykle dobrze tolerowana i można kontynuować leczenie. Jeżeli pacjenci są objawowi (omdlenia, zasłabnięcia lub pogorszenie tolerancji wysiłków fizycznych z powodu niewydolności chronotropowej), zaleca się próbę odstawienia leku onkologicznego w celu potwierdzenia związku przyczynowego z objawami. Potrzebna jest multidyscyplinarna zespołowa ocena w celu przeanalizowania stosunku korzyści do ryzyka w przypadku stosowania alternatywnych metod leczenia onkologicznego lub powrotu do leczenia onkologicznego, które wywołało bradyarytmię, ale w mniejszej dawce i z monitorowaniem częstości rytmu serca. W wybranych przypadkach, kiedy nie ma możliwości zastosowania alternatywnego leczenia onkologicznego, wskazana jest stymulacja.

6.5. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z chorobą nowotworową może być wywołane przez leki onkologiczne (np. inhibitory VEGF, TKI BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji, brygatynib, ibrutynib, fluoropirymidyny, cisplatyna, abirateron, bikalutamid, enzalutamid), leki nieonkologiczne (np. kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz inne czynniki, w tym stres, ból, nadmierne spożycie alkoholu, upośledzenie czynności nerek, nieleczony bezdech senny, otyłość oraz ograniczenie aktywności fizycznej [552]. U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, których ocenia się z powodu nowego nadciśnienia tętniczego, skorygowanie tych innych czynników jest ważne, zanim będzie się rozważać przerwanie leczenia onkologicznego.

Nieleczone nadciśnienie [344] jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka HF podczas leczenia antracyklinami [553], ibrutynibem [264] i inhibitorami VEGF [554]. Biorąc pod uwagę to, że wiele leków onkologicznych, które wywołują nadciśnienie tętnicze, wywołuje również CTRCD, w celu zmniejszenia ryzyka CTRCD zaleca się leczenie nadciśnienia za pomocą ACEI i ARB jako leków pierwszego rzutu. Skojarzone leczenie za pomocą ACEI lub ARB oraz antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny zaleca się u pacjentów ze skurczowym BP ≥ 160 mm Hg i rozkurczowym BP ≥ 100 mm Hg ze względu na szybsze uzyskiwanie kontroli BP podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią za pomocą ACEI lub ARB (ryc. 33 i 34).

Jeżeli rozpoznano ciężkie nadciśnienie (skurczowe BP ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe BP ≥ 110 mm Hg), należy dokonać multidyscyplinarnej zespołowej oceny konkurencyjnych zagrożeń z tytułu ryzyka związanego z chorobą nowotworową i ryzyka sercowo-naczyniowego, a wszelkie leczenie onkologiczne związane z nadciśnieniem należy odroczyć lub czasowo wstrzymać do czasu obniżenia skurczowego BP do <160 mm Hg, a rozkurczowego BP do <100 mm Hg. Po uzyskaniu kontroli BP można powrócić do leczenia onkologicznego, które spowodowało wzrost BP, rozważając zmniejszenie dawki.

U pacjentów z opornym nadciśnieniem związanym z leczeniem onkologicznym należy rozważyć spironolakton, azotany podawane doustnie lub przeskórnie oraz/lub hydralazynę. U pacjentów z chorobą nowotworową i cechami zwiększonej aktywności współczulnej, stresem i/lub bólem należy rozważyć beta-adrenolityk, w tym karwedilol lub nebiwolol. Diuretyki, najlepiej spironolakton, można rozważyć u pacjentów z chorobą nowotworową, nadciśnieniem i cechami retencji płynów, monitorując BP, stężenie elektrolitów i czynność nerek podczas leczenia.

Decyzje dotyczące rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego i docelowych wartości BP podczas leczenia nadciśnienia tętniczego wywołanego przez leki onkologiczne zależą od sytuacji klinicznej związanej z chorobą nowotworową oraz rokowania (ryc. 34). Pacjenci, którzy przeżyli nowotwór, powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi ESC i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2018 roku dotyczącym leczenia nadciśnienia tętniczego [138].

6.6. Zakrzepica i incydenty zakrzepowo-zatorowe

Incydenty zakrzepowo-zatorowe, które występują w trakcie choroby nowotworowej i jej leczenia, to zarówno VTE, jak i tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe, które określa się łącznie mianem zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową. Występowanie zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową zależy od stanu prozakrzepowego wywołanego przez nowotwór, prozakrzepowych właściwości niektórych leków przeciwnowotworowych i wspomagających, a także czynników ryzyka związanych z pacjentem, w tym charakterystyki demograficznej, predyspozycji genetycznych oraz chorób współistniejących [513].

6.6.1. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i PE, jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną zgonu pacjentów z chorobą nowotworową [558]. Obecność nowotworu wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka VTE, a VTE związana z chorobą nowotworową stanowi 30% wszystkich przypadków VTE [559, 560]. Ryzyko VTE zmienia się w przebiegu choroby nowotworowej, a największe

Tabela zaleceń 32 — Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wydłużenia skorygowanego odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Postępowanie w przypadku wydłużenia QTc u pacjentów z chorobą nowotworową		
U pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpi TdP lub utrwalona tachyarytmia komorowa, zaleca się odstawienie leczenia onkologicznego wydłużającego QTc [549]	I	C
U pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe wydłużenie QTcF do ≥ 500 ms, zaleca się czasowe przerwanie leczenia onkologicznego wydłużającego QTc, a następnie należy powtarzać EKG co 24 godz. aż do ustąpienia wydłużenia QTcF [549]	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpi wydłużenie QTcF do ≥ 500 ms, zaleca się natychmiastowe odstawienie każdego leku, który mógł to spowodować, oraz skorygowanie zaburzeń elektrolitowych i innych czynników ryzyka ^c [349, 442, 546]	I	C
Zaleca się cotygodniowe monitorowanie EKG u bezobjawowych pacjentów z chorobą nowotworową i QTcF 480–500 ms, którzy otrzymują leczenie onkologiczne wydłużające QTc [349, 442, 546]	I	C
Zaleca się rejestrację 12-odprowadzeniowego EKG po każdym zwiększeniu dawki leku onkologicznego wydłużającego QTc [270, 442, 544]	I	C
Powrót do leczenia onkologicznego wydłużającego QTc		
Przed ponownym rozpoczęciem podawania leków wydłużających QTc u pacjentów, u których doszło do istotnego wydłużenia QTcF, zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie alternatywnych metod leczenia onkologicznego [4, 22, 259, 349, 442, 546]	I	C
U pacjentów, u których doszło do istotnego wydłużenia QTcF, można rozważyć powrót do odpowiedzialnego za to leczenia onkologicznego wydłużającego QTc, idealnie w zmniejszonej dawce zgodnie z zaleceniami dla danego leku [45, 259, 349, 442, 546, 549]	IIb	C
Po ponownym rozpoczęciu leczenia onkologicznego wydłużającego QTc u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się cotygodniowe monitorowanie EKG w ciągu pierwszych 4–6 tygodni, a następnie co miesiąc [549]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPatrz <https://www.crediblemeds.org> oraz tab. 8

Skróty: EKG, elektrokardiogram; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericii; TdP, *torsade de pointes*

ryzyko występuje w okresie bezpośrednio po rozpoznaniu nowotworu, podczas hospitalizacji i chemioterapii, a także po rozwoju choroby przerzutowej [561, 562]. Niesprowokowana VTE może być pierwszym objawem klinicznym nowotworu złośliwego, a częstość rozpoznań nowotworu w ciągu następnych 12 miesięcy wynosi 5% [563].

Czynniki ryzyka VTE u pacjentów z chorobą nowotworową podsumowano na **rycinie 35** [564, 565]. U pacjentów z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi sugerującymi VTE, takimi jak jednostronny obrzęk kończyny dolnej lub niewyjaśniona duszność, wskazana jest ocena w kierunku DVT za pomocą ultrasonografii żył kończyn dolnych lub CT z użyciem środka kontrastowego oraz w kierunku PE za pomocą angio-CT tętnic płucnych, zgodnie z wytycznymi ESC z 2019 roku dotyczącym rozpoznawania i leczenia ostrej PE [566] oraz drugim stanowiskiem ekspertów ESC dotyczącym rozpoznawania i leczenia ostrej DVT [567].

6.6.2. Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe

Nowotwory wiążą się z 2-krotnym wzrostem ryzyka tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym MI i niedokrwiennego udaru mózgu [568]. Ryzyko tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych jest większe u mężczyzn, osób w zaawansowanym wieku, a także pacjentów z rakiem płuca lub nerki. Do chorób sprzyjających tętnicznym incydentom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu

nowotworów należą: udar niedokrwienny spowodowany AF lub chorobą tętnic szyjnych wywołaną przez radioterapię, embolizacja przez komórki nowotworowe lub w przebiegu niebakteryjnego zakrzepowego zapalenia wsierdza, incydenty zakrzepowo-zatorowe w mikrokążeniu obwodowym związane z zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, paradoksalna zatorowość mózgowa w przebiegu VTE oraz zakrzepica zatok żylnych mózgowia [569].

6.6.3. Skrzepliny wewnątrzsercowe

Skrzeplina wewnątrzsercowa u pacjentów z chorobą nowotworową może wynikać z prozakrzepowych właściwości nowotworu i jego leczenia, a także stosowania cewników wprowadzanych do żyły centralnej. Skrzeplina jest najczęstszą patologią wewnątrzsercową i może powstać w każdej jamie serca. Skrzepliny w prawym przedsionku są często związane z cewnikiem wprowadzonym do żyły centralnej, którego końcówka znalazła się nieprawidłowo w prawym przedsionku. Skrzepliny wewnątrzkomorowe powstają zwykle w sytuacji CTRCD. Skrzepliny w LAA są najczęściej związane z AF, które również może wiązać się z chorobą nowotworową lub jej leczeniem.

U pacjentów z zatorowością w krążeniu systemowym należy poszukiwać wewnątrzsercowego źródła skrzepliny, początkowo wykorzystując do tego TTE i/lub echokardiografię przezprzełykową [528]. Rezonans magnetyczny

Zalecane wartości progowe dla leczenia bezobjawowego nadciśnienia tętniczego w różnych sytuacjach klinicznych

SBP w pomiarach domowych (mm Hg)	Pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej	Wyleczalny nowotwór w trakcie leczenia	Nowotwór przerzutowy, rokowanie >3 lat	Nowotwór przerzutowy, rokowanie 1–3 lata	Nowotwór przerzutowy, rokowanie <1 roku
160+	Leczyć	Leczyć	Leczyć	Leczyć	Leczyć
140–159	Leczyć	Leczyć	Leczyć	Rozważyć leczenie	Można leczyć
135–139	Leczyć	Można leczyć	Rozważyć leczenie	Można leczyć	Bez leczenia
130–134	Można leczyć	Bez leczenia	Bez leczenia	Bez leczenia	Bez leczenia
<130	Bez leczenia	Bez leczenia	Bez leczenia	Bez leczenia	Bez leczenia

● Klasa I
 ● Klasa IIa
 ● Klasa IIb

Rycina 33. Zalecane wartości progowe dla leczenia bezobjawowego nadciśnienia tętniczego w różnych sytuacjach klinicznych
Skróty: SBP, skurczowe ciśnienie tętnicze

serca jest bardziej czuły i swoisty w wykrywaniu skrzeplin wewnątrzsercowych niż TTE. Za metodę referencyjną uważa się obecnie CMR techniką długiego czasu inwersji z oceną późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) [570, 571].

6.6.4. Leczenie przeciwkrzepliwe

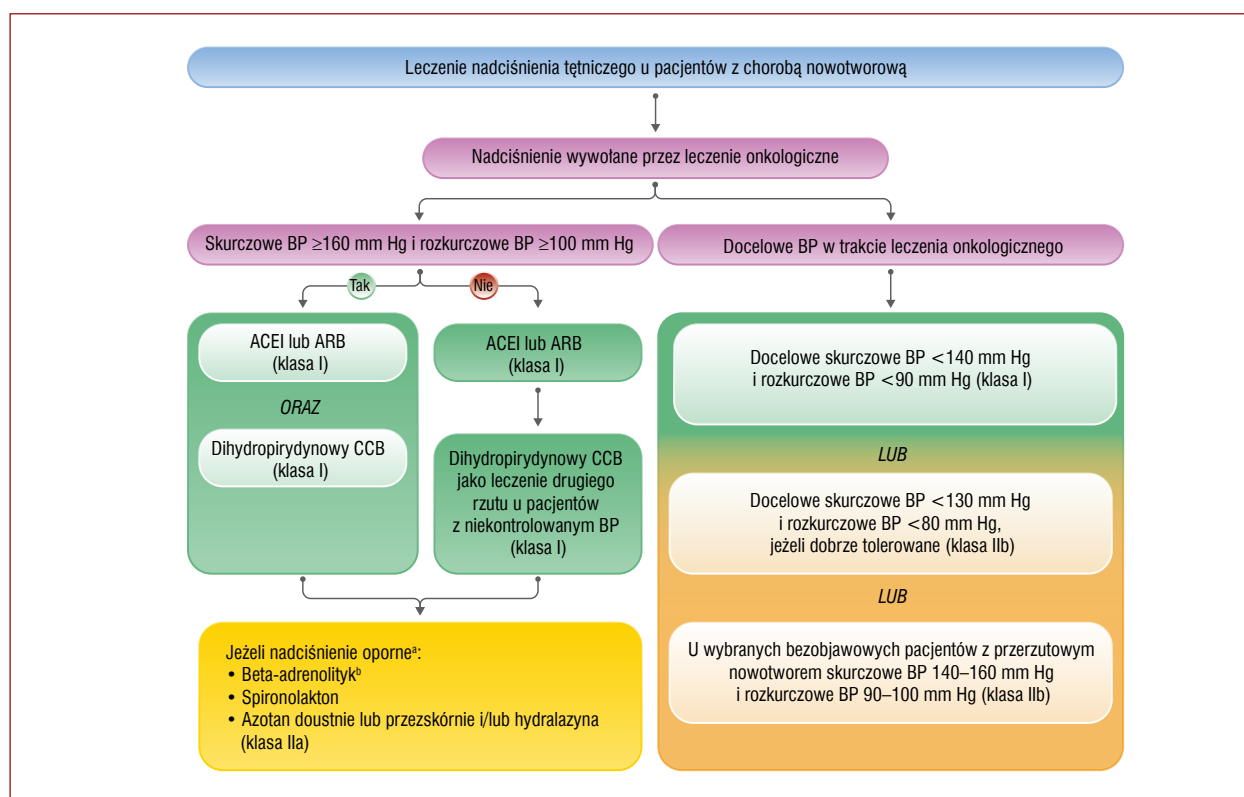
U pacjentów z chorobą nowotworową często występuje zarówno zwiększone ryzyko zakrzepowe, jak i zwiększone ryzyko krwawienia związane z pewnymi lokalizacjami nowotworu (np. w przewodzie pokarmowym lub wewnątrzczaszkowo), małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia (wtórnie do nacieczenia szpiku kostnego, leczenia onkologicznego lub samego nowotworu) oraz chorobami współistniejącymi (np. dysfunkcja nerek lub wątroby, patologie przewodu pokarmowego). Niektóre leki onkologiczne wchodzi w interakcje lekowe z lekami przeciwkrzepliwymi. Wszystkie te czynniki mogą powodować, że leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z chorobą nowotworową może być dość problematyczne.

Proponowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego w zakrzepicy żyłnej związanej z chorobą nowotworową, z uwzględnieniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego, ryzyka krwawienia, interakcji lekowych oraz dostępności leków i preferencji pacjenta (akronim TBIP), przedstawiono na rycinie 36 [527].

6.6.4.1. Leczenie i wtórna prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W kilku dużych RCT i ich metaanalizach wykazano, że LMWH zmniejszają ryzyko nawrotu VTE o 40% w porównaniu z VKA, przy podobnym ryzyku poważnego krwawienia [572–576]. Antagoniści witaminy K charakteryzują się ponadto nieprzewidywalnym działaniem przeciwkrzepliwym i niewielkim odsetkiem czasu w przedziale terapeutycznym u pacjentów z chorobą nowotworową ze względu na liczne interakcje lekowe, toksyczność w przewodzie pokarmowym, niedożywienie oraz dysfunkcję wątroby [577].

Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistą witaminy K były oceniane jako potencjalne leki



Rycina 34. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową

^aNadciśnienie oporne definiuje się jako niekontrolowane BP pomimo leczenia optymalnymi lub najlepiej tolerowanymi dawkami trzech lub więcej leków, w tym diuretyku, potwierdzone za pomocą ambulatoryjnego i domowego monitorowania BP; ^bNa dowolnym etapie leczenia rozważyć beta-adrenolityki (u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF preferowane są nebiwolol lub karwedilol), jeżeli występuje szczególne wskazanie do ich stosowania, np. niewydolność serca, dławica piersiowa, stan po zawale serca lub migotanie przedsionków. Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; BP, ciśnienie tętnicze; CCB, antagonist wapnia; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

alternatywne w stosunku do LMWH w VTE związanej z chorobą nowotworową i przeprowadzono RCT, w których porównano edoksaban, rywaroksaban i apiksaban z dalteparyną [578–583]. Dowody uzyskane w tych próbach klinicznych i ich późniejszych metaanalizach [584–586] wskazują w sumie, że NOAC są nie gorsze niż dalteparyna pod względem zmniejszania ryzyka nawrotu VTE. Ryzyko poważnego krwawienia było podobne, chociaż stosowanie NOAC wiązało się ze wzrostem ryzyka klinicznie istotnych krwawień niespełniających kryteriów poważnego krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z nowotworami rosnącymi do światła przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego [586]. W rezultacie dopuszcza się stosowanie edoksabanu, rywaroksabanu i apiksabanu w leczeniu VTE (DVT i PE) u pacjentów z chorobą nowotworową, u których nie ma żadnego z następujących czynników ryzyka krwawienia: nieoperacyjny nowotwór przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, niedawne krwawienie, pierwsze 7 dni po poważnej operacji, istotna małopłytkowość (liczba płytek < 50 000/μl), ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub współistniejąca

choroba przewodu pokarmowego [582, 586]. Należy ponadto ocenić interakcje lekowe między NOAC a leczeniem onkologicznym i innym równolegle stosowanym leczeniem [587]. Obawy budzi również stosowanie NOAC u pacjentów z objawami toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na przewód pokarmowy, takimi jak wymioty, pacjentów po gastrektomii lub rozległej resekcji jelita, a także pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością nerek. Wybór rodzaju leku przeciwkrzepliwego powinien być wspólną decyzją z uwzględnieniem preferencji poinformowanego pacjenta.

Przypadkowo wykryta proksymalna DVT lub PE powinna być leczona tak samo jak objawowa VTE, ponieważ częstość nawrotów i ryzyko zgonu są podobne [588].

Minimalna długość okresu leczenia przeciwkrzepliwego wynosi 6 miesięcy, a w przypadku aktywnego nowotworu, choroby przerzutowej lub stosowania chemioterapii proponuje się przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego. W badaniach kohortowych wykazano, że przedłużone leczenie za pomocą LMWH powyżej 6 miesięcy, prowadzone przez okres do 12 miesięcy jest bezpieczne w VTE związanej z chorobą nowotworową [589, 590]. U pacjentów z cho-

Tabela zaleceń 33 — Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia ogólne		
Zaleca się skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego przez leczenie onkologiczne w celu zapobiegania przewrotom w leczeniu onkologicznym i powikłaniom sercowo-naczyniowym	I	C
W trakcie leczenia onkologicznego zaleca się docelowe skurczowe BP <140 mm Hg i rozkurczowe BP <90 mm Hg	I	C
W trakcie leczenia onkologicznego można rozważyć docelowe skurczowe BP <130 mm Hg i rozkurczowe BP <80 mm Hg, pod warunkiem, że leczenie hipotensyjne jest dobrze tolerowane	IIb	C
U wybranych bezobjawowych pacjentów z przerzutowym nowotworem można rozważyć docelowe skurczowe BP 140–160 mm Hg i rozkurczowe BP 80–90 mm Hg, pod warunkiem kontynuacji monitorowania BP	IIb	C
Jeżeli skurczowe BP wynosi ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe BP wynosi ≥ 110 mm Hg, zaleca się ocenę konkurencyjnych zagrożeń z tytułu ryzyka związanego z chorobą nowotworową i ryzyka sercowo-naczyniowego, a wszelkie leczenie onkologiczne związane z nadciśnieniem należy opóźnić lub czasowo wstrzymać, dopóki nie uzyska się obniżenia skurczowego BP do <160 mm Hg, a rozkurczowego BP do <100 mm Hg	I	C
Leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego przez leczenie onkologiczne		
Lekami hipotensyjnymi 1. rzutu zalecanymi w celu leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową są ACEI lub ARB ^c [555–557]	I	B
Antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny zaleca się jako leki hipotensyjne 2. rzutu u pacjentów z chorobą nowotworową i niekontrolowanym BP	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową oraz skurczowym BP ≥ 160 mm Hg i rozkurczowym BP ≥ 100 mm Hg zaleca się skojarzone leczenie za pomocą ACEI lub ARB oraz antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny	I	C
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową nie zaleca się stosowania diltiazemu i werapamilu ze względu na ich interakcje lekowe ^d	III	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cChyba że są przeciwwskazane; ^dU wybranych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy nie tolerują wielu innych leków hipotensyjnych, można rozważyć diltiazem i werapamil, ściśle monitorując interakcje lekowe
 Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensynowego; BP, ciśnienie tętnicze

robą nowotworową istnieje jednak również duże ryzyko krwawienia podczas leczenia przeciwkrzepliwego i należy okresowo dokonywać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

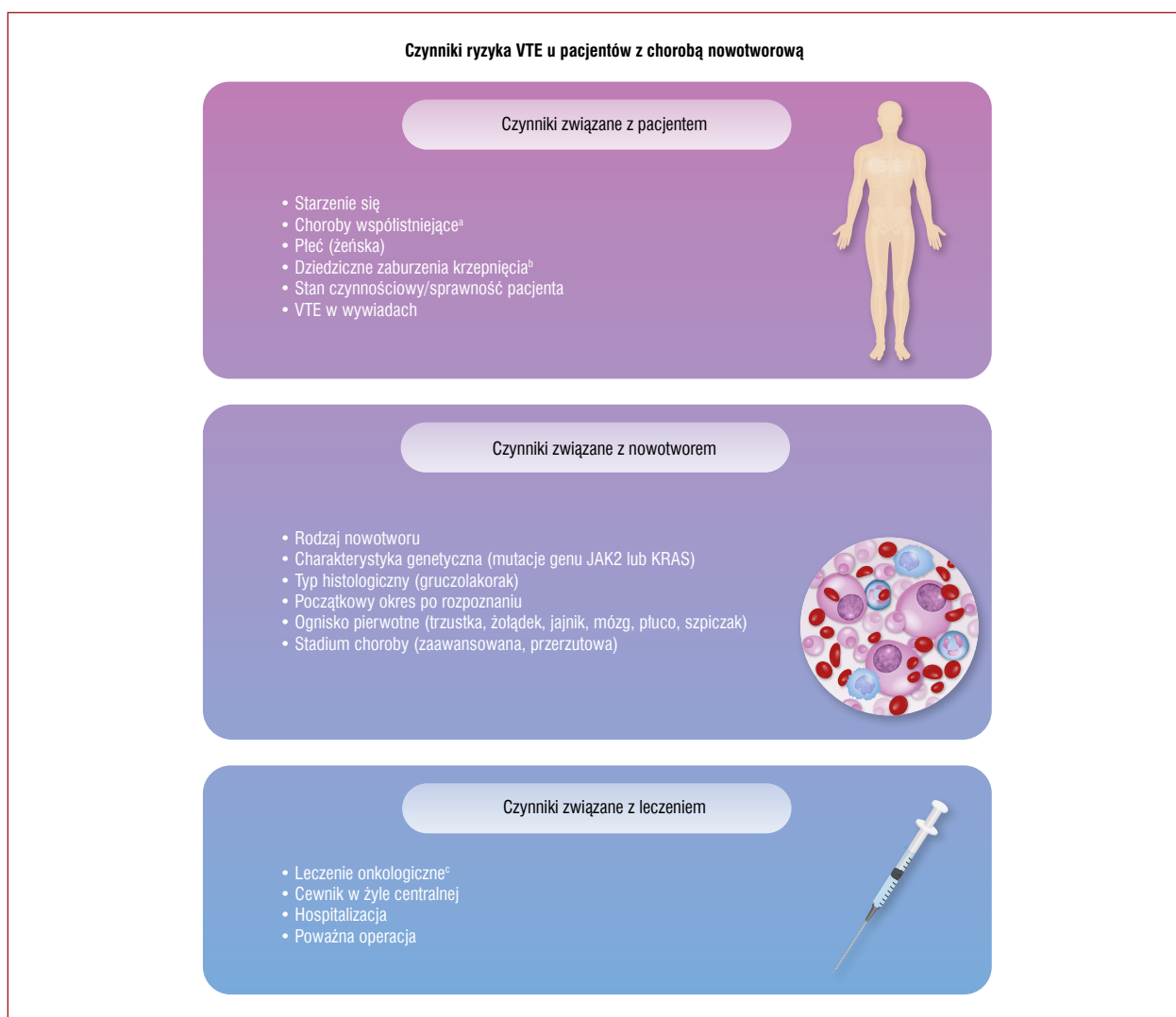
W przypadku nawrotu VTE podczas leczenia przeciwkrzepliwego należy przeanalizować przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta oraz ocenić, czy nie doszło do progresji lub nawrotu nowotworu, a jednocześnie zasadne jest zastosowanie innej strategii leczenia przeciwkrzepliwego (np. zamiana NOAC na LMWH). Postępowanie u pacjentów z VTE i liczbą płytek <25 000/ μ l powinno być indywidualizowane na podstawie multidyscyplinarnej zespołowej oceny [299].

Długość okresu leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z zakrzepicą związaną z obecnością cewnika zależy od tego, czy cewnik usunięto, czy pozostawiono. Jeżeli cewnik został usunięty, leczenie przeciwkrzepliwie należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące, do czasu, aż kontrolne badanie obrazowe potwierdzi rozpuszczenie się skrzepliny. Jeżeli cewnik pozostawiono, należy stosować długoterminową terapeutyczną antykoagulację.

6.6.4.2. Pierwotna prewencja żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Pacjenci poddawani leczeniu chirurgicznemu, hospitalizowani, a także unieruchomieni przez dłuższy czas wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą leku przeciwkrzepliwego w małej dawce [298, 299, 592–594]. W badaniu *Enoxaparin and Cancer* (ENOXACAN) II wyka-

zano korzystne wyniki stosowania LMWH w ramach pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przez 4 tygodnie po dużej operacji z powodu nowotworu w jamie brzusznej lub miednicy [595]. U pacjentów ambulatoryjnych ryzyko VTE powinno być określone indywidualnie i pomocne mogą być zaproponowane skale, takie jak skala Khorany i skala z badania *Prospective Comparison of Methods for Thromboembolic Risk Assessment with Clinical Perceptions and Awareness in Real-life Patients — Cancer Associated Thrombosis* (COMPASS-CAT) [596, 597]. W dalszych próbach klinicznych i metaanalizie wykazano, że stosowanie LMWH spowodowało istotne zmniejszenie częstości występowania objawowej VTE u ambulatoryjnych pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię, z możliwym do zaakceptowania bezpieczeństwem takiej profilaktyki przeciwzakrzepowej [598–600]. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepienych próbach klinicznych oceniono rolę NOAC w pierwotnej prewencji VTE u ambulatoryjnych pacjentów z grupy dużego ryzyka (≥ 2 punktów w skali Khorany), u których stosowano systemowe leczenie onkologiczne [601, 602]. W ciągu 180 dni obserwacji stosowanie apiksabanu (w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie) [601] wiązało się z istotnie mniejszą częstością występowania VTE, chociaż częstość występowania poważnych krwawień była większa niż w grupie placebo. Stosowanie rywaroksabanu (10 mg raz na dobę) [602] spowodowało nieistotne zmniejszenie częstości występowania VTE lub zgonów z powodu



Rycina 35. Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową

^aOstre zakażenie, przewlekła choroba nerek (klirens kreatyniny <45 ml/min), choroby płuc, otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²), tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy; ^bCzynnik V Leiden, mutacja genu protrombiny; ^cChemioterapia (karboplatyna, cyklofosfamid, antracykliny, antymetabolity, irinotekan, taksany, tasonermina), leki anty-angiogenne (bewacyzumab, aksytynib, lenwatynib, pazopanib, sorafenib, sunitynib), leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid), inhibitory proteasomu (karfilzomib), leczenie hormonalne, leki stymulujące erytropoezę
Skróty: BMI, wskaźnik masy ciała; JAK2, kinaza janusowa typu 2; KRAS, wirusowy onkogen mięsaka szczerzego Kirstena (*Kirsten rat sarcoma virus*); VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

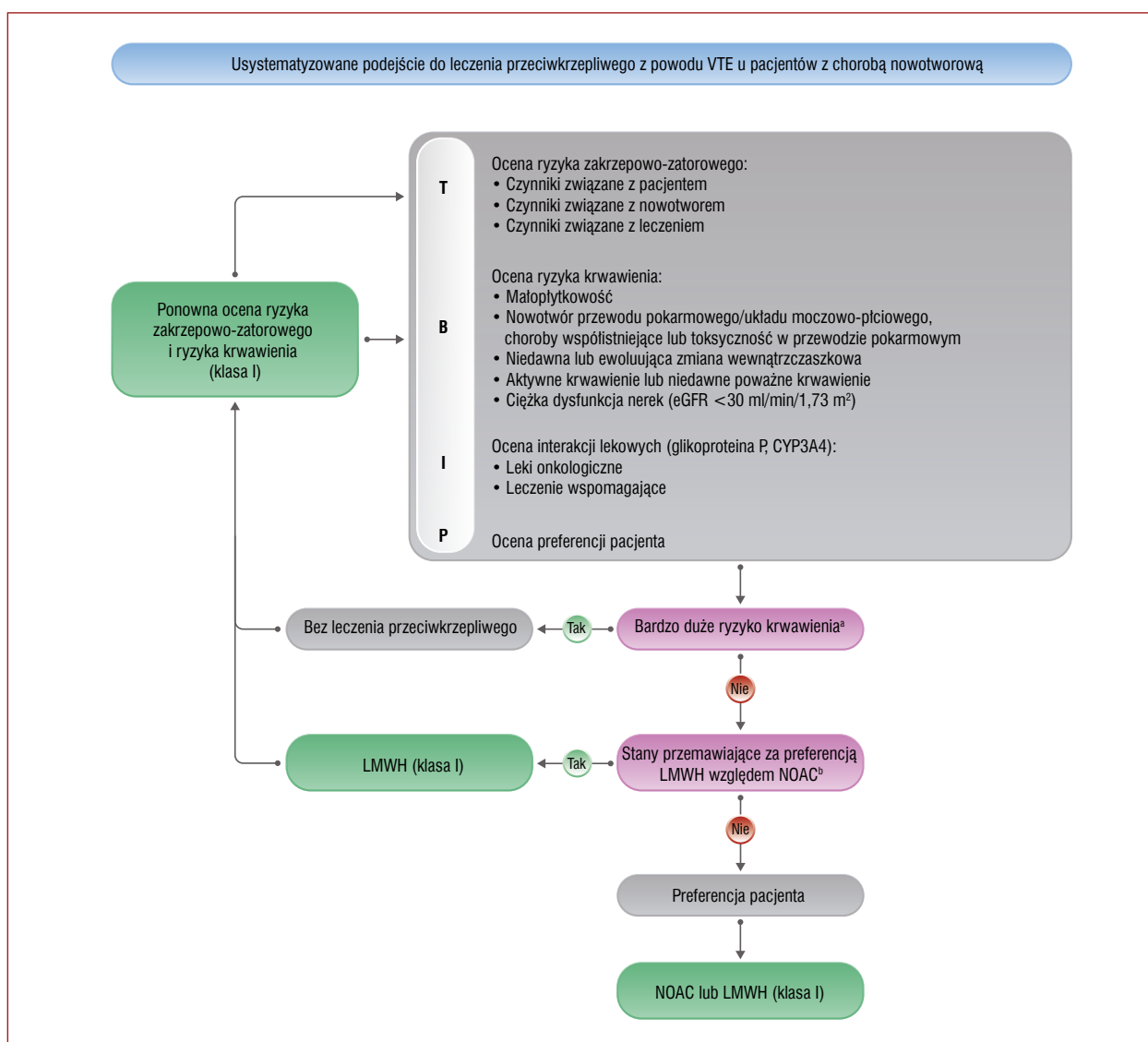
VTE z małym ryzykiem krwawienia (bez istotnych różnic w porównaniu z grupą placebo). Potrzebne są dalsze dane na temat stosowania NOAC w tej sytuacji. Rozważanie takiego leczenia powinno wiązać się z przedyskutowaniem z pacjentem związanego z tym stosunku korzyści do ryzyka, rokowania w związku z chorobą nowotworową, kosztu leku oraz długości okresu profilaktyki.

6.7. Powikłania krwotoczne

Powikłania krwotoczne są częstsze u pacjentów z chorobą nowotworową niż u pacjentów bez nowotworu. Mogą być one bezpośrednio związane z samym guzem lub też wynikać z osłabienia barier śluzówkowych przez chemio- lub radioterapię [530].

6.7.1. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka

Nowotwory przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego wiążą się z istotnym wzrostem ryzyka krwawień w porównaniu z innymi guzami litymi [603]. Małopłytkowość i dysfunkcja płytek z powodu nowotworu hematologicznego lub supresji szpiku kostnego mogą nasilać krwawienie. Do innych czynników ryzyka należą zaawansowany wiek, upośledzenie czynności nerek lub wątroby, choroba przerzutowa, mały wskaźnik masy ciała oraz leczenie ibrutynibem, inhibitorami VEGF, cetuksymabem lub bewacyzumabem [578, 603–605]. U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących DAPT [606, 607] lub leczenie przeciwkrzepliwe [530] należy rozważyć rutynowe stosowanie



Rycina 36. Usystematyzowane podejście do leczenia przeciwkrzepliwego z powodu żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową

^a**Bardzo duże ryzyko krwawienia:** aktywne krwawienie lub niedawne poważne krwawienie (w ciągu <1 miesiąca), niedawna lub ewoluująca zmiana wewnątrzczaszkowa, liczba płytek <25 000/μl. Według Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy [529] poważne krwawienie definiuje się jako spadek stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub przetoczenie ≥ 2 jednostek krwinek czerwonych i/lub śmiertelne krwawienie i/lub krwawienie w krytycznej okolicy (wewnątrzczaszkowe, w obrębie kanału kręgowego, w obrębie gałki ocznej, do worka osierdziowego, dostawowe, domięśniowe z zespołem ciasnoty wewnątrzpowięziowej lub zaotrzewnowe); ^b**Stany przemawiające za stosowaniem LMWH:** niezoperowany nowotwór w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym, choroby współistniejące lub toksyczność w przewodzie pokarmowym, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min); poważne interakcje lekowe NOAC, liczba płytek <50 000/μl

Skróty: CYP3A4, izoenzym 3A4 cytochromu P450; eGFR, oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwym nienależący do grupy antagonistów witaminy K; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

inhibitora pompy protonowej w celu ochrony błony śluzowej żołądka.

6.7.2. Leczenie przeciwplateletowe

Leczenie przeciwplateletowe, w szczególności DAPT, zwiększa ryzyko krwawień u pacjentów z chorobą nowotworową [477]. Po ACS i/lub PCI ryzyko krwawienia jest w przybliżeniu 1,6-krotnie większe u pacjentów z chorobą nowotworową niż u pacjentów bez nowotworu [477, 605]. Ryzyko

jest największe u pacjentów z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, natomiast wcześniej stwierdzone nowotwory wiążą się z mniejszym wzrostem ryzyka [477]. Wydaje się, że skala z badania *Predicting Bleeding Complications In Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy* (PRECISE-DAPT) nie pozwala dobrze przewidywać krwawień u pacjentów z chorobą nowotworową [477]. W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia należy minimalizować

Tabela zaleceń 34 — Zalecenia dotyczące leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się stosowanie apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu ^c w leczeniu objawowej lub przypadkowo wykrytej VTE u pacjentów z chorobą nowotworową, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania tych leków ^d [578–581, 584, 585]	I	A
Zaleca się stosowanie LMWH w leczeniu objawowej lub przypadkowo wykrytej VTE u pacjentów z chorobą nowotworową i liczbą płytek >50 000/μl [298, 299, 578–581, 584, 585]	I	A
U pacjentów z chorobą nowotworową i liczbą płytek 25 000–50 000/μl można rozważyć antykoagulację połówką dawki LMWH po multidyscyplinarnym przedyskutowaniu postępowania [591]	IIb	C
U wybranych pacjentów z aktywną chorobą nowotworową ^e , w tym chorobą przerzutową, należy rozważyć przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego powyżej 6 mies. [589, 590]	IIa	A
VTE związana z cewnikiem		
Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą nowotworową i VTE związaną z cewnikiem leczenie przeciwkrzepliwie prowadzić przez co najmniej 3 mies., kontynuując je dłużej, jeżeli cewnik pozostaje <i>in situ</i>	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cLeki wymieniono w kolejności alfabetycznej; ^dDuże ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym, istotne interakcje lekowe, ciężka dysfunkcja nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), istotna choroba wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej/asparaginowej powyżej 2-krotności górnej granicy normy) lub istotna małopłytkowość (liczba płytek <50 000/μl). Ponadto pacjentów z pierwotnymi guzami mózgu lub przerzutami do mózgu oraz ostrą białaczką wykluczono z kluczowej próby klinicznej z apiksabanem [580]; ^ePacjenci otrzymujący leczenie onkologiczne, pacjenci z rozpoznaniem nowotworu w ciągu poprzedzających 6 mies., a także pacjenci z postępującą lub zaawansowaną chorobą
Skróty: LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Tabela zaleceń 35 — Zalecenia dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych dużej otwartej lub laparoskopowej operacji w obrębie jamy brzusznej, u których ryzyko krwawienia jest małe, a ryzyko VTE duże, zaleca się przedłużoną profilaktykę za pomocą LMWH przez 4 tyg. po operacji ^c [298, 299, 595]	I	B
Profilaktyczne podawanie LMWH w celu pierwotnej prewencji VTE jest wskazane u hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową, a także w przypadku długotrwałego unieruchomienia lub ograniczonej mobilności, jeżeli nie ma krwawienia ani innych przeciwwskazań [298, 299, 592, 594]	I	B
U ambulatoryjnych pacjentów z chorobą nowotworową z grupy dużego ryzyka zakrzepicy, u których stosuje się systemowe leczenie ^d , można rozważyć pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą NOAC (apiksaban lub rywaroksaban) albo LMWH, jeżeli nie ma istotnych przeciwwskazań ^e [298, 593, 594, 601, 602]	IIb	B
Przed profilaktycznym zastosowaniem antykoagulacji w celu pierwotnej prewencji VTE zaleca się przedyskutowanie z pacjentem związanych z tym względnych korzyści i zagrożeń, rokowania w nowotworze, kosztu leku oraz długości okresu leczenia	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cOgraniczona mobilność, otyłość, VTE w wywiadach; ^dMiejscowo zaawansowany bądź przerzutowy rak trzustki lub rak płuca albo ≥2 pkt. w skali Khorany; ^eCzynniki ryzyka krwawienia, istotne interakcje lekowe lub ciężka dysfunkcja nerek
Skróty: LMWH, heparyna drobnocząsteczkowa; NOAC, doustny lek przeciwkrzepliwym nienależący do grupy antagonistów witaminy K; VTE, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

długość okresu stosowania i intensywność DAPT [477, 607] oraz unikać potrójnego leczenia, jeżeli jest to możliwe. Jednocześnie nie należy bez istotnego powodu rezygnować z DAPT, jeżeli jest ono wskazane. W niedawnym stanowisku ekspertów zaproponowano mniejsze wartości progowe liczby płytek dla leczenia przeciwplatekowego, zalecając rozpoczęcie podawania kwasu acetylosalicylowego, jeżeli liczba płytek wynosi >10 000/μl, a DAPT (kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem), jeżeli liczba płytek wynosi >30 000/μl [608]. U pacjentów z liczbą płytek <50 000/μl kłopidogrel jest preferowany w stosunku do prasugrelu lub tikagreloru i należy unikać stosowania inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa [608]. W celu ograniczenia krwawień w okresie okołozabiegowym preferowane powinno być wykonywanie PCI z dostępu przez tętnicę promieniową [484], a u pacjentów z liczbą płytek <20 000/μl można rozważyć profilaktyczne przetoczenie płytek [609].

6.7.3. Postępowanie w krwawieniach

Należy działać zgodnie z podstawowymi zasadami postępowania w krwawieniach, w tym dążyć do opanowania źródła krwawienia, jeżeli jest to możliwe. Podobnie jak w populacji ogólnej, potrzebne może być przetaczanie płytek z powodu istotnej małopłytkowości oraz przerywanie podawania i odwracanie działania leków przeciwkrzepliwych w przypadku krwawienia zagrażającego życiu [530, 610]. Można rozważyć leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy lub kwas ε-aminokapronowy. U pacjentów otrzymujących NOAC, u których wystąpiło krwawienie zagrażające życiu, konieczne może być nieswoiste wspomaganie hemostazy za pomocą koncentratów czynników krzepnięcia lub podanie swoistych środków odwracających działanie leku przeciwkrzepliwego [530]. Należy unikać stosowania rekombinowanego aktywnego czynnika VII lub koncentratu aktywnych czynników

zespołu protrombiny u pacjentów po niedawnym incydencie zakrzepowym.

6.8. Choroba tętnic obwodowych

Uzyskuje się coraz więcej dowodów wpływu leczenia onkologicznego na naczynia. W niedawnej metaanalizie wykazano istotny wzrost sztywności tętnic zarówno po leczeniu antracyklinami, jak leczeniu bez użycia antracyklin [611]. Opisano występowanie paranowotworowego akralnego zespołu naczyniowego (*acral vascular syndrome*) po rozpoczęciu podawania niwolumabu, z pierwszymi objawami po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia [612]. Stosowanie bleomycyny, cyklofosfamidu, związków platyny, alkaloidów Vinca i fluoropirymidyn wiąże się z występowaniem objawu Raynauda [491]. Zwykłe leczenie objawu Raynauda obejmuje stosowanie środków nefarmakologicznych w celu zapobiegania incydentom (unikanie czynników wywołujących, takich jak niska temperatura otoczenia i leki naczynioskurczowe) oraz długodziałających antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (amlodypina, nifedypina o modyfikowanym uwalnianiu).

Leczenie nilotynibem lub ponatynibem może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń niepożądanych, w tym wzrostu sztywności tętnic i rozwoju PAD [494]. U części pacjentów te incydenty są poważne lub nawet zagrażające życiu [613]. Mimo że dokładne mechanizmy pozostają nieznanne, zaleca się przesiewową ocenę w kierunku uprzednio obecnej PAD oraz czynników ryzyka naczyniowego, takich jak cukrzyca, u wszystkich pacjentów przed leczeniem bądź w trakcie leczenia nilotynibem lub ponatynibem. Połączone dane z trzech prób klinicznych wskazują na to, że upośledzenie drożności tętnic u pacjentów leczonych ponatynibem jest związane z intensywnością dawkowania leku [614], ale nie oceniano oddzielnie PAD. Jeżeli po zastosowaniu TKI drugiej generacji wystąpi PAD ulegająca szybkiej progresji, rozsądna może być zamiana na alternatywny TKI związany z mniejszym ryzykiem (np. imatynib). Należy rozważyć stosowanie inhibitorów agregacji płytek lub leków przeciwkrzepliwych oraz statyn. Mimo że nie ma dowodów, należy korygować wszystkie czynniki ryzyka [615].

6.9. Nadciśnienie płucne

U pacjentów z chorobą nowotworową może występować PH należące do wszystkich pięciu grup w klasyfikacji tego stanu. Niektóre leki onkologiczne mogą wywoływać PH grupy 1. (tętnicze nadciśnienie płucne [PAH, *pulmonary arterial hypertension*]), w tym karfilzomib, bosutynib, dasatynib [616], ponatynib, interferon alfa oraz leki alkilujące (np. mitomycyna C i cyklofosfamid, które wywołują głównie chorobę zarostową żył płucnych) [617]. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewej strony serca (grupa 2) wiąże się z lekami wywołującymi HF (np. antracykliny). Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc (grupa 3) jest związane z leczeniem wywołującym włóknienie płuc (np. bleomycyna, napromienianie klatki piersiowej).

Najczęstszą chorobą naczyń płucnych wklajającą nowotwór jest VTE, która może być przyczyną przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (grupa 4). Ważną przyczyną PH grupy 4. wklajającego leczenie nowotworu jest obecność cewnika wprowadzonego do żyły centralnej. Do innych przyczyn PH grupy 4. z powodu upośledzenia drożności tętnic płucnych należą naczyniakomięsaki i inne złośliwe guzy (np. rak nerki, rak macicy oraz nowotwory germinalne jądra) [618].

Kategoria PH związanego z niejasnymi i/lub wieloczynnikowymi mechanizmami (grupa 5) obejmuje kilka stanów, które mogą być wklajane przez złożone i czasami nakładające się zajęcia naczyń płucnych. Nadciśnienie płucne związane z obecnością guza obejmuje mikro-zatorowość płucną oraz mikroangiopatię zakrzepową w naczyniach płucnych w przebiegu nowotworu [619]. Wiele przyczyn PH opisywano u pacjentów z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnymi. Powiększenie śledziony i niedokrwistość w CML mogą prowadzić do zespołu krążenia hiperkinetycznego. W czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej istnieje zwiększone ryzyko VTE i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH. Powstawanie skrzeplin w żyłach wątrobowych może prowadzić do zespołu Budda-Chiariego, a wtórnie do niego nadciśnienia wrotno-płucnego. Hematopoeza pozaszpikowa w płucach wklajająca idiopatyczną lub wtórną mielofibrozę również może przyczyniać się do duszności i PH [620].

Objawy PH, takie jak duszność i męczliwość, są nieswoiste. W późniejszych stadiach mogą wystąpić objawy prawokomorowej HF. Należy zarejestrować EKG, w którym poszukuje się cech przerostu RV, ale prawidłowe EKG nie wyklucza PH. Echokardiografia jest metodą pierwszego wyboru w celu oceny prawdopodobieństwa PH u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiły objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe sugerujące PH. Jeżeli szczytowa prędkość fali zwrotnej trójdzielnej (TRV, *tricuspid regurgitation velocity*) wynosi $\leq 2,8$ m/s (co odpowiada oszacowanemu skurczowemu PAP [sPAP] wynoszącemu ≤ 35 mm Hg) i nie ma innych objawów przedmiotowych PH, to prawdopodobieństwo PH jest małe. Jeżeli nie ma fali zwrotnej trójdzielnej, inne objawy echokardiograficzne mogą zwiększać podejrzenie (np. stosunek średnicy RV do LV u podstawy serca >1 , czas akceleracji w drodze odpływu RV <105 ms, średnica żyły głównej dolnej >21 mm z jej zmniejszonym zapadaniem się na wdechu) [620]. U pacjentów otrzymujących leki onkologiczne, które mogą wywoływać PH, należy rozważyć TTE przed leczeniem, ale w celu definitywnego rozpoznania PH i umożliwienia decyzji dotyczących leczenia PAH konieczne jest cewnikowanie prawej strony serca. W badaniu *Dasatinib vs. Imatinib Study In Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients* (DASISION) PH rozpoznano u 5% pacjentów przypisanych losowo do podawania dasatynibu, w porównaniu z 0,4% pacjentów przypisanych do podawania imatynibu [621]. U pacjentów, u których rozwinęło się PH, należy przerwać leczenie dasatynibem i zastosować alternatywny TKI [616].

Tabela zaleceń 36 — Zalecenie dotyczące postępowania w chorobie tętnic obwodowych podczas leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów, u których rozwinie się nowa objawowa PAD, zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie decyzji o kontynuacji lub przerwaniu odpowiedzialnego za to leczenia onkologicznego ^c	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cInhibitory VEGF, nilotynib, ponatynib, związki platyny itd.
Skróty: PAD, choroba tętnic obwodowych; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Tabela zaleceń 37 — Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu płucnym w trakcie leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów, u których dojdzie do objawowego lub bezobjawowego wzrostu szczytowej TRV do >3,4 m/s, zaleca się cewnikowanie prawej strony serca i przerwanie podawania dasatynibu	I	C
U pacjentów, u których dojdzie do nowego bezobjawowego wzrostu szczytowej TRV do 2,9–3,4 m/s, należy rozważyć zmniejszenie dawki dasatynibu i ściśle echokardiograficzne monitorowanie szczytowej TRV	Ila	C
U pacjentów z potwierdzonym PAH ^c wywołanym przez dasatynib lub nowym bezobjawowym wzrostem szczytowej TRV do >3,4 m/s zaleca się zastosowanie alternatywnego inhibitora BCR-ABL po spadku szczytowej TRV do <2,8 m/s	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cDefinitywne rozpoznanie PAH wymaga cewnikowania prawej strony serca
Skróty: BCL-ABL, *breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; TRV, prędkość fali zwrotnej trójdzielnej

Ogólne zasady leczenia PH u pacjentów z chorobą nowotworową powinny być oparte na wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) z 2022 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia PH [620]. Zaleca się kierowanie pacjentów do ośrodka diagnostyki i leczenia PH w celu zapewnienia multidyscyplinarnej opieki w porozumieniu z zespołem onkologicznym. U pacjentów z CML otrzymujących leki wywołujące PH, u których wystąpiło PAH, zaleca się przerwanie potencjalnie odpowiedzialnego za to leczenia, jeżeli stwierdza się duże prawdopodobieństwo nowego PH (szczytowa TRV >3,4 m/s, co odpowiada oszacowanemu sPAP wynoszącemu ≥ 50 mm Hg), do czasu potwierdzenia lub wykluczenia tego rozpoznania podczas cewnikowania prawej strony serca. U pacjentów z CML otrzymujących dasatynib zaleca się alternatywny TKI BCR-ABL, jeżeli wystąpiło objawowe PAH lub bezobjawowy wzrost szczytowej TRV do >3,4 m/s. U pacjentów z CML, u których wystąpił nowy bezobjawowy wzrost szczytowej TRV do 2,9–3,4 m/s, należy rozważyć zmniejszenie dawki dasatynibu i ściśle monitorowanie szczytowej TRV za pomocą TTE co 4 tygodnie [620]. Jeżeli w trakcie tego seryjnego monitorowania szczytowa TRV pozostaje prawidłowa lub tylko nieco zwiększona, można kontynuować leczenie dasatynibem, zmniejszając częstotliwość monitorowania za pomocą TTE do raz na 3 miesiące. Jeżeli szczytowa TRV dalej się zwiększa, należy wykonać cewnikowanie prawej strony serca, przerwać leczenie dasatynibem oraz rozważyć leki stosowane w leczeniu PAH, jeżeli potwierdzone zostanie rozpoznanie PAH.

6.10. Choroby osierdzia

Zapalenie osierdzia i płyn w worku osierdziowym mogą być związane z różnymi metodami leczenia onkologicznego, w tym napromienianiem klatki piersiowej, lekami cytotoxycznymi (antracyklina, bleomycyna, cyklofosfamid,

cytarabina), lekami celowanymi (kwas *all-trans* retinowy, trójtlenek arsenu, dasatynib) oraz lekami immunologicznymi (interleukina 2, interferon α , ICI). Leczenie skojarzone może wywierać synergistyczny wpływ na osierdzie. Te powikłania leczenia wymagają różnicowania z progresją nowotworu (miejscowe naciekanie, przerzuty, upośledzenie drenażu limfatycznego w obrębie śródpiersia) oraz przyczyn niezwiązanych z nowotworem, takich jak zakażenie, zwłaszcza u pacjentów z upośledzeniem odporności [622]. Starannie zebrany wywiad i badanie przedmiotowe pomagają w ustaleniu przyczyny. Zasadniczą rolę w diagnostyce i leczeniu odgrywa TTE. Dodatkowych informacji na temat zapalenia i konstrykcji osierdzia mogą dostarczyć CT i CMR. Zasady diagnostyki i leczenia powinny być zgodne z wytycznymi ESC z 2015 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia chorób osierdzia [444], ale u pacjentów z chorobą nowotworową trzeba brać pod uwagę pewne szczególne kwestie [482].

6.10.1. Zapalenie osierdzia

Rozpoznanie zapalenia osierdzia u pacjentów z chorobą nowotworową stawia się na tych samych zasadach co u pacjentów bez nowotworu, ale objawy mogą być nietypowe [444]. Ostre zapalenie osierdzia spowodowane napromienianiem stało się rzadkie ze względu na stosowanie mniejszych dawek i poprawę technik radioterapii. Występuje ono w ciągu dni do tygodni po leczeniu i ma zwykle samoograniczający charakter, ale może też ewoluować w kierunku zaciskającego zapalenia osierdzia, które rozwija się wiele lat później (rozdz. 8.6). Zapalenie osierdzia wywołane przez konwencjonalne leczenie onkologiczne często ustępuje po zastosowaniu standardowego leczenia lub przerwaniu leczenia onkologicznego [444]. Przerwanie leczenia onkologicznego powinno zostać przedyskutowane z zespołem kardiologicznym. Zaleca się stosowanie leków przeciwzapalnych (np. ibuprofenu) i kolchicyny,

Tabela zaleceń 38 — Zalecenia dotyczące postępowania w chorobach osierdza u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecenia ogólne		
W przypadku ostrego zapalenia osierdza u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się diagnostykę i postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC z 2015 roku dotyczącymi diagnostyki i leczenia chorób osierdza, a przerwanie leczenia onkologicznego wymaga multidyscyplinarnego przedyskutowania tej kwestii [444]	I	C
Należy rozważyć chirurgiczne wykonanie okienka osierdziowego, jeżeli leczenie przezskórne nie jest możliwe, a także w przypadku nawracającego płynu w worku osierdziowym o etiologii nowotworowej	IIa	C
W celu zapobiegania nawrotom można rozważyć doosierdziowe podanie leków cytostatycznych lub obliterujących	IIb	C
Rozpoznanie i leczenie zapalenia osierdza związanego ze stosowaniem ICI		
Zaleca się multimodalne obrazowanie układu sercowo-naczyniowego (echokardiografia, CMR ± CT), EKG oraz oznaczenie biomarkerów sercowych w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny hemodynamicznych następstw choroby osierdza oraz wykluczenia towarzyszącego zapalenia mięśnia sercowego	I	C
U pacjentów z zapaleniem osierdza związanego ze stosowaniem ICI zaleca się prednizolon i kolchicynę [326, 624, 625, 630]	I	C
U pacjentów z potwierdzonym zapaleniem osierdza związanego ze stosowaniem ICI i umiarkowaną lub dużą ilością płynu w worku osierdziowym zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI	I	C
Przed powrotem do leczenia za pomocą ICI zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie tej kwestii	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

Skróty: CMR, rezonans magnetyczny serca; CT, tomografia komputerowa; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych

jeżeli nie ma do nich przeciwwskazań, ponieważ zmniejsza to częstość nawrotów wymagających ponownej interwencji [623]. Steroidy w dawkach małych do umiarkowanych są wskazane jedynie w przypadku oporności na standardowe leczenie, z wyjątkiem zapalenia osierdza związanego ze stosowaniem ICI [444].

Zapalenie osierdza związane ze stosowaniem ICI stwierdzano w przekrojowych badaniach retrospektywnych po medianie 30 dni leczenia i wiąże się ono ze złym rokowaniem, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego zapalenia mięśnia sercowego [444, 624].

U pacjentów z ciężkim zapaleniem osierdza związanym ze stosowaniem ICI, w którym stwierdza się umiarkowaną lub dużą ilość płynu w worku osierdziowym, zaleca się przerwanie podawania ICI oraz leczenie steroidami w dużej dawce (metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg/d.) razem z kolchicyną lub bez niej, a w przypadku tamponady serca należy wykonać nakłucie worka osierdziowego [624, 625]. W przypadku opornego na leczenie zapalenia osierdza należy rozważyć leki immunosupresyjne. W przypadku niepowikłanego zapalenia osierdza związanego ze stosowaniem ICI dopuszczalna jest kontynuacja podawania ICI i można rozważyć zastosowanie kolchicyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych [326, 444]. U pacjentów wymagających przerwania podawania ICI powrót do tego leczenia można rozważać w ramach multidyscyplinarnej zespołowej oceny po ustąpieniu choroby osierdza i w warunkach ścisłego monitorowania.

6.10.2. Płyn w worku osierdziowym

Płyn w worku osierdziowym jest często obserwowany jako przypadkowe znalezisko u pacjentów z chorobą nowotwo-

rową. Leczenie onkologiczne jest przyczyną płynu w worku osierdziowym w <30% przypadków, chociaż odsetek ten może się zwiększać w związku z coraz częstszym stosowaniem ICI w leczeniu nowotworów. Płyn w worku osierdziowym związany z samym nowotworem, wynikający z bezpośredniego naciekania osierdza (nowotwory płuca, przełyku i piersi) lub obecności przerzutów (nowotwory hematologiczne, guzy jajnika, czerniak) bądź upośledzenia odpływu chłonki w następstwie zajęcia węzłów chłonnych wiąże się zasadniczo ze złym rokowaniem.

Obraz kliniczny zależy od ilości płynu oraz szybkości jego narastania [444]. Płyn w worku osierdziowym związany z nowotworem złośliwym występuje u >30% pacjentów z tamponadą serca [626] i zwykle gromadzi się powoli, co powoduje, że w momencie rozpoznania ilość płynu jest większa w porównaniu z płynem z przyczyn nienowotworowych. Postępowanie obejmuje określenie przyczyny płynu i ocenę jego znaczenia hemodynamicznego. W przypadku małej do umiarkowanej ilości płynu (>4 i <20 mm) może on być monitorowany, z ponowną oceną po 7–14 dniach od rozpoznania, a następnie co 4–6 tygodni [444, 627]. U niestabilnych pacjentów z objawami tamponady natychmiastowe przezskórne nakłucie worka osierdziowego pod kontrolą echokardiograficzną jest preferowane w stosunku do chirurgicznej perikardiotomii w celu minimalizacji potencjalnych powikłań [628]. U pacjentów z tamponadą serca z powodu płynu o etiologii nowotworowej w celu poprawy klinicznych wyników leczenia i zmniejszenia częstości ponownych interwencji przydatna może być kolchicyna [623]. Drenaż płynu w worku osierdziowym związanego ze stosowaniem ICI jest rzadko konieczny [629] i należy rozważyć kortykosteroidy [630].

Doosierdziowe podanie leków cytostatycznych/obliterujących, kolchicina [623] oraz napromienianie w przypadku guzów radiowrażliwych mogą ograniczać występowanie nawrotów po drenażu. W przypadku nawracającego płynu w worku osierdziowym o etiologii nowotworowej po nakłuciu osierdzia w trybie nagłym należy rozważyć wytworzenie okienka osierdziowo-opłucnowego lub osierdziowo-otrzewnowego za pomocą periokardiotomii balonowej lub chirurgicznie [444].

Chirurgiczne wytworzenie okienka osierdziowego należy rozważyć, jeżeli leczenie drogą przezskórną nie jest możliwe, a także u stabilnych pacjentów z dużą ilością płynu (≥ 20 mm) lub szybkim narastaniem płynu w worku osierdziowym o etiologii nowotworowej, zanim dojdzie do tamponady serca.

7. OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

7.1. Ocena kardiologiczna w ciągu pierwszego roku po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego obejmuje okres pierwszych 12 miesięcy po ostatnim kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym. Te zalecenia dotyczą sytuacji, kiedy pomyślnie ukończono kardiotoxyczne leczenie onkologiczne z dobrym rokowaniem odległym. Nie odnoszą się one do sytuacji, kiedy leczenie onkologiczne przerwano z powodu progresji nowotworu i rokowanie jest złe lub kiedy wskazana jest opieka typowa dla końcowego okresu życia. U wybranych pacjentów z chorobą nowotworową stosuje się długoterminowe leczenie onkologiczne, na przykład u kobiet z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenów. W takiej sytuacji pojęcie oceny po zakończeniu leczenia odnosi się do zakończenia leczenia antracykliną lub trastuzumabem.

Pacjentów z grupy dużego ryzyka można identyfikować w momencie zakończenia kardiotoxycznego leczenia onkologicznego na podstawie ich charakterystyki klinicznej, wywiadów CTR-CVT podczas leczenia, a także na podstawie zwiększonego stężenia biomarkerów sercowych i/lub nieprawidłowych wyników obrazowania układu krążenia w trakcie obserwacji [53, 54, 92]. Oznaczenia biomarkerów sercowych w surowicy (peptydów natriuretycznych i cTn) są użyteczne ze względu na ich dużą ujemną wartość predykcyjną w odniesieniu do przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych [197, 631]. W prospektywnym badaniu obejmującym 2625 dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, w którym oceniono LVEF po chemioterapii opartej na podawaniu antracyklin, łączna częstość występowania CTRCD wyniosła 9%; 98% przypadków można było wykryć w ciągu 12 miesięcy po chemioterapii, a mediana czasu od chemioterapii do

wykrycia CTRCD wyniosła 3,5 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy 3–6 miesięcy) [208]. Odpowiedź na leczenie za pomocą ACEI zmniejszyła się wraz z wydłużeniem czasu od końca chemioterapii do wykrycia CTRCD: nie obserwowano całkowitej normalizacji LVEF u pacjentów, u których leczenie było opóźnione o >6 miesięcy [425].

W ramach oceny po zakończeniu leczenia należy rozważyć oznaczenie cTn po zakończeniu chemioterapii antracykliną. Wzrost stężenia cTn po chemioterapii antracykliną identyfikuje pacjentów zagrożonych w przyszłości dysfunkcją serca, którzy następnie odnoszą korzyść z leczenia kardioprotekcyjnego [4]. Zaleca się informowanie pacjentów z chorobą nowotworową o ich potencjalnie zwiększonym ryzyku CVD i wspieranie ich w dokonywaniu właściwych wyborów zdrowego stylu życia. Pacjentom po przebytej chorobie nowotworowej należy również zalecać, aby niezwłocznie zgłaszali wczesne objawy podmiotowe i przedmiotowe mogące wskazywać na CVD, a także informowali personel medyczny o wcześniejszym kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym. Obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zaburzeń lipidowych, koreluje z prawdopodobieństwem przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej i po zakończeniu leczenia onkologicznego czynniki ryzyka powinny być dobrze kontrolowane [31, 632, 633].

7.2. Którzy pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej wymagają nadzoru kardiologicznego w ciągu pierwszego roku po leczeniu onkologicznym?

W idealnych warunkach ocena po zakończeniu leczenia onkologicznego identyfikuje tych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z grupy dużego ryzyka, którzy wymagają długoterminowego nadzoru kardiologicznego, na podstawie następujących kryteriów (tab. 10):

- duże lub bardzo duże ryzyko przed leczeniem w ocenie za pomocą narzędzi opracowanych przez HFA-ICOS [12] (rozdz. 4);
- kardiotoxyczne leczenie onkologiczne związane z dużym długoterminowym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [7, 21] (rozdz. 8);
- umiarkowana lub ciężka CTR-CVT rozpoznana podczas leczenia onkologicznego (tab. 3) [68];
- nowe nieprawidłowości czynności serca wykryte w badaniu echokardiograficznym, nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych w surowicy lub nowe objawy ze strony układu krążenia wykryte podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego (po 3 lub 12 miesiącach od zakończenia leczenia) [68, 208].

Moment pierwszej oceny kardiologicznej po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym zależy od ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzonego podczas oceny przed leczeniem, rodzaju leczenia onkologicznego, a także tego, czy podczas leczenia rozpoznano CTR-CVT.

Tabela 10. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego w przyszłości, wymagające uwzględnienia podczas oceny ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego

Stany związane z dużym ryzykiem
Duże i bardzo duże wyjściowe ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej na podstawie oceny według HFA-ICOS
Określone leczenie onkologiczne związane z dużym długoterminowym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych ^a
Dokсорubicyna ^b ≥ 250 mg/m ²
Radioterapia z MHD > 15 Gy ^c
Zarówno dokсорubicyna ^b ≥ 100 mg/m ² , jak i radioterapia z MHD 5–15 Gy ^d
Pacjenci poddawani HSCT z grupy dużego ryzyka ^e
Umiarkowana lub ciężka CTR-CVT podczas leczenia onkologicznego (zwłaszcza CTRCD), zapalenie mięśnia sercowego związane ze stosowaniem ICI, zaburzenia rytmu serca lub ciężki toksyczny wpływ na naczynia (ACS, udar mózgu, PVD)
Nowe objawy sercowo-naczyniowe lub nowe bezobjawowe nieprawidłowości w echokardiografii i/lub oznaczeniach biomarkerów sercowych w surowicy podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego

^aZaleca się kategoryzację ryzyka na podstawie MHD, a nie podanej dawki promieniowania, która może nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji serca na promieniowanie. W zależności od rozkładu dawki i ekspozycji określonych struktur serca (a także obecności klinicznych czynników ryzyka) zespół prowadzący leczenie może uznać, że pacjent należy do wyższej kategorii ryzyka. Pacjent może również zostać zaliczony do kategorii mniejszego ryzyka, jeżeli tylko mała część serca była narażona na stosunkowo małą podaną dawkę promieniowania (np. radioterapia celowana na lewy sutek lub lewą ścianę klatki piersiowej); ^bLub równoważna dawka; ^cLub dawka ≥ 35 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna; ^dLub dawka 15–34 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna; ^ePacjenci poddawani HSCT z grupy dużego ryzyka: HSCT z użyciem allogenicznych komórek, uprzednio obecna CVD lub wiele niekontrolowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie onkologiczne w wywiadach (napromienianie śródpiersia lub układu chłonnego nadprzeponowego techniką „płaszczka”, środki alkilujące, podanie dawki >250 mg/m² dokсорubicyny lub jej równoważnika), schematy kondycjonowania związane z dużym ryzykiem (napromienianie całego ciała, środki alkilujące), rozwój GVHD

Skróty: ACS, ostry zespół wieńcowy; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; GVHD, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; MHD, średnia dawka pochłonięta przez serce; PVD, choroba naczyń obwodowych

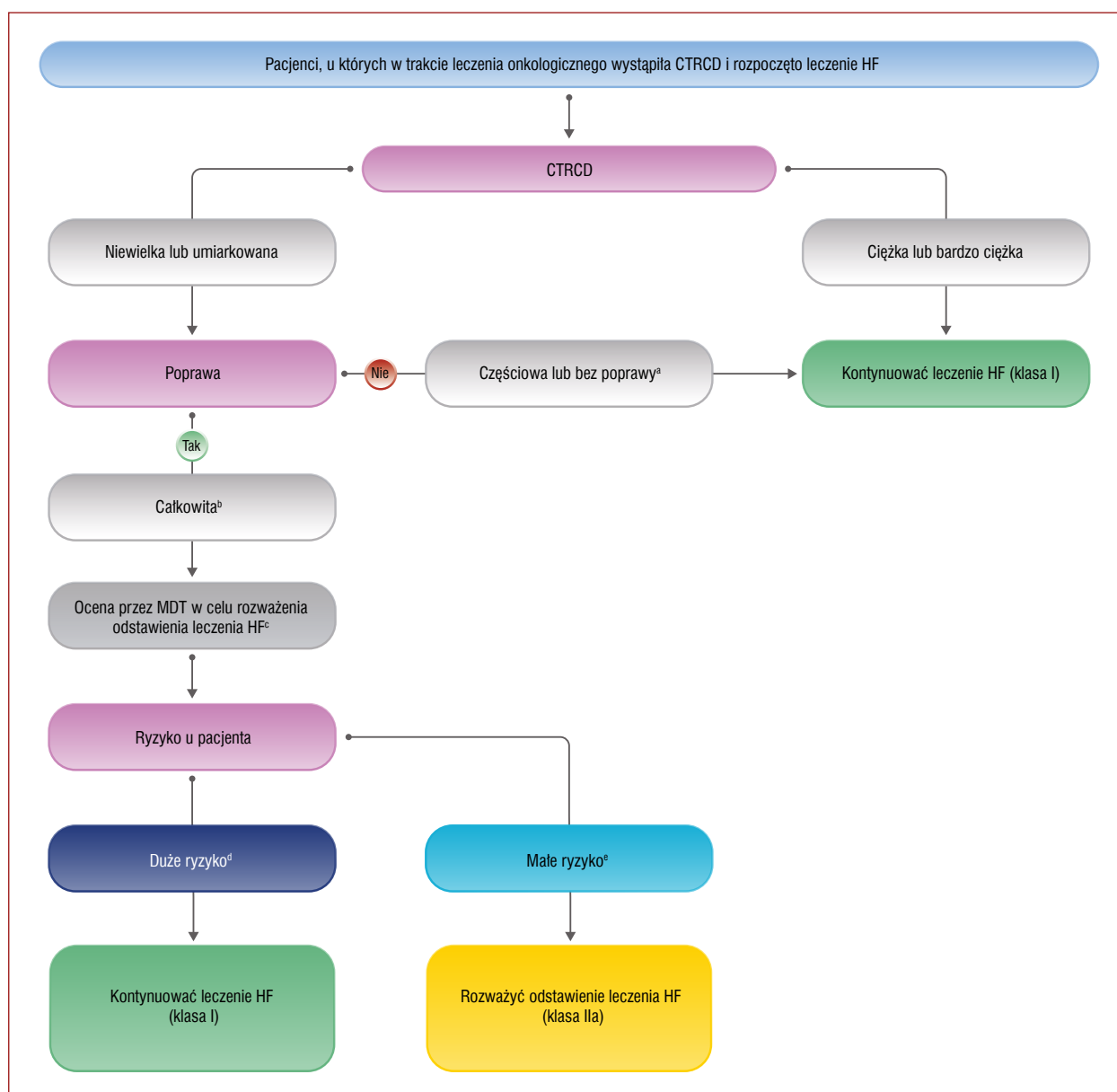
U bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka (tab. 10) zaleca się echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy po 3 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia onkologicznego [53, 54, 59, 61, 68, 148, 208, 425]. U bezobjawowych pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka (na podstawie wyjściowej stratyfikacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej) należy rozważyć echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia onkologicznego [53, 54, 59, 61, 68, 148, 208]. U bezobjawowych pacjentów z grupy małego ryzyka (na podstawie wyjściowej stratyfikacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej) można rozważyć echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego [634].

U wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto leczenie kardiologiczne (ACEI/ARB/połączenie ARB z inhibitorem neprylizyny, beta-adrenolityki, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, leki hipotensyjne, leki antyarytmiczne, leki przeciwplatekcyjne, statyny) z powodu dowolnego rodzaju CTR-CVT (a zwłaszcza CTRCD), należy dokonywać oceny klinicznej w połączeniu z rejestracją EKG, echokardiografią oraz oznaczeniem biomarkerów sercowych w surowicy (jeżeli istnieje potencjalne ryzyko dysfunkcji skurczowej LV/HF) po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia onkologicznego. Multidyscyplinarne zespołowe podejście do opieki paliatywnej i opieki w końcowym okresie życia u pacjentów z chorobą nowotworową i HF lub innego rodzaju CTR-CVT powinno koncentrować się na łagodzeniu objawów zgodnie z ogólnymi wytycznymi ESC.

7.3. Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym — postępowanie po zakończeniu leczenia onkologicznego

Podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się przegląd leków kardioprotekcyjnych, których podawanie rozpoczęto podczas leczenia onkologicznego w celu leczenia CTRCD (ryc. 37). U wybranych pacjentów z bezobjawową łagodną lub umiarkowaną CTRCD, u których dysfunkcja serca ustąpiła całkowicie, z normalizacją obrazu w TTE i stężeń biomarkerów sercowych w surowicy, należy rozważyć próbę stopniowego odstawienia leków kardiologicznych po przedyskutowaniu tego w ramach multidyscyplinarnej zespołowej oceny. Taka sytuacja dotyczy najczęściej bezobjawowej łagodnej lub umiarkowanej CTRCD wtórnej do leczenia trastuzumabem, zwłaszcza u młodszych, poza tym zdrowych osób po przebyciu raka piersi wykazującego ekspresję HER2, u których nie stosowano chemioterapii antracyklinami. Po odstawieniu leków kardiologicznych u pacjentów po wcześniejszej CTRCD zaleca się dalszą ocenę czynności serca, obejmującą TTE i oznaczenia biomarkerów sercowych w surowicy, w celu upewnienia się, że czynność serca pozostaje prawidłowa.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką objawową CTRCD, a także ciężką bezobjawową CTRCD zasadniczo zaleca się długoterminową kontynuację stosowania leków kardiologicznych ze względu na dużą częstość nawrotów HF. Długoterminowe leczenie zaleca się również u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z łagodną lub umiarkowaną CTRCD, jeżeli podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego stwierdzono, że czynność LV nie powróciła do normy (ryc. 37).



Rycina 37. Postępowanie w dysfunkcji serca związanej z leczeniem onkologicznym po zakończeniu tego leczenia

^a**Częściowa poprawa lub bez poprawy:** pacjenci, którzy nie spełniają wszystkich kryteriów całkowitej poprawy; ^b**Całkowita poprawa:** bez objawów podmiotowych ani przedmiotowych HF + LVEF >50% + GLS w zakresie wartości prawidłowych lub zbliżone do wartości wyjściowych + stężenie biomarkerów sercowych w surowicy w zakresie wartości prawidłowych lub zbliżone do wartości wyjściowych; **Trajektoria CTRCD** u każdego pacjenta jest unikatowa i dynamiczna, a odstawienie leczenia HF wymaga oceny przez MDT w celu uwzględnienia kilku zasadniczych kwestii, które ułatwiają stratyfikację pacjentów do kategorii małego lub dużego ryzyka. **Główne kwestie, które należy uwzględnić podczas oceny przez MDT, to:** wyjściowa ocena ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej według HFA-ICOS; uprzednio występujące wskazania do stosowania leków kardiologicznych; kategoria leczenia onkologicznego, które wywołało CTRCD (wywołujące zasadniczo odwracalne lub zasadniczo nieodwracalne uszkodzenie serca); nasilenie i czas trwania CTRCD przed poprawą; intensywność leczenia HF wymaganego do poprawy czynności lewej komory; a także kardiomiopatia w wywiadach rodzinnych lub nosicielstwo genu kardiomiopatii (patrz rozdz. 4.8); ^cPatrz tab. 10; ^e**Charakterystyka pacjentów z grupy małego ryzyka:** małe lub umiarkowane ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej w wyjściowej ocenie (według HFA-ICOS), bez wcześniejszych wskazań do stosowania leków kardiologicznych, leczenie onkologiczne zasadniczo wiążące się odwracalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, bezobjawowa łagodna CTRCD, wczesna poprawa czynności serca (3–6 miesięcy) w trakcie leczenia HF, bez kardiomiopatii w wywiadach rodzinnych
Skróty: CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardiologii; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MDT, multidyscyplinarny zespół

7.4. Spiroergometryczna próba wysiłkowa i wydolność fizyczna — ocena po zakończeniu leczenia onkologicznego

Pogorszenie CRF jest silnym wskaźnikiem predykcyjnym rokowania po leczeniu onkologicznym oraz celem interwencji u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej. Mała CRF wiąże się ze złą jakością życia, zwiększeniem chorobowości, gorszą czynnością serca podczas wysiłku i gorszym profilem ryzyka CVD, a także jest silnym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym umieralności ogólnej, zgonów związanych z chorobą nowotworową oraz umieralności związanej z CVD u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej [119, 120]. Najnowsze dowody wskazują, że ryzyko zgonu związanego z CVD u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej zmniejsza się o 14% na każdy wzrost CRF o 1 równoważnik metaboliczny (3,5 ml O₂/kg/min) [120].

U pacjentów z ograniczoną zdolnością wykonywania wysiłków fizycznych po przebyciu nowotworu, którzy mogą odnieść znaczną korzyść z rehabilitacji kardiologicznej, można rozważyć CPET. Do kwalifikujących się do tego pacjentów należą osoby, które otrzymały większe dawki antracyklin i/lub radioterapię na pole obejmujące serce, pacjenci z większym wyjściowym ryzykiem toksyczności sercowo-naczyniowej, pacjenci, u których podczas leczenia onkologicznego rozwinęła się CTRCD, a także pacjenci, u których podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego stwierdzono nowe nieprawidłowości czynności LV [11]. Spiroergometryczna próba wysiłkowa może być obiektywnym narzędziem rozpoznawania zmniejszonej wydolności fizycznej oraz różnicowania między jej przyczynami sercowo-naczyniowymi a przyczynami innymi niż sercowo-naczyniowe [635].

7.5. Rola rehabilitacji kardiologicznej

Wysiłek fizyczny jest silnie działającą, wielokierunkową opcją terapeutyczną, która umożliwia prewencję i leczenie wielu konkurencyjnych mechanizmów CTR-CVT u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, w tym pogorszenia CRF [636], dysfunkcji układu krążenia oraz uprzednio obecnych i nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [137]. Sformalizowane zalecanie wysiłku fizycznego ułatwia realne wykonywanie terapeutycznych wysiłków, które są dostosowane do poziomu wydolności danej osoby, z systematycznym zwiększaniem obciążenia w celu optymalizacji adaptacji fizjologicznej [637]. Obecnie dostępne dane dowodzą, że nadzorowane leczenie wysiłkiem fizycznym (w tym trening interwałowy o dużej intensywności [HIIT, *high-intensity interval training*]) jest bezpieczne i dobrze tolerowane [638], zmniejsza ryzyko CTR-CVT oraz poprawia CRF. Co więcej HIIT kontroluje czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [460] i zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe [639] u pacjentów z chorobą nowotworową przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie oraz po jego zakończeniu. Korzystny wpływ HIIT na CRF, zachowania związane z aktywnością

fizyczną, męczliwość i jakość życia utrzymuje się przez miesiące po interwencji [640, 641]. Trening interwałowy o dużej intensywności może nie być możliwy u pacjentów w podeszłym wieku i z zespołem kruchości [642]. Obecnie opracowywane są odrębne programy rehabilitacji kardiologicznej [11].

8. DŁUGOTERMINOWA OBSERWACJA I PRZEWLEKŁE POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE U PACJENTÓW PO PRZEBYTEJ CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

8.1. Pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej

8.1.1. Dorośli pacjenci po chorobie nowotworowej przebytej w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym

Przeżywalność dzieci i dorosłych z chorobą nowotworową zwiększyła się znacznie w ostatnich dekadach i obecnie przeżywalność 5-letnia przekracza 80% [647]. Poważne obawy budzą jednak długoterminowe efekty zdrowotne w zwiększającej się populacji osób, które przeżyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym [648]. Toksyczność sercowo-naczyniowa związana z leczeniem onkologicznym w następstwie leczenia antracyklinami, mitoksantronem i/lub radioterapii celowanej na klatkę piersiową może manifestować się jako CTRCD, ale również jako VHD, CAD, zaburzenia rytmu serca, dysfunkcja autonomiczna, choroba osierdzia lub przedwczesny zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zależnie od rodzaju kardiotoksycznego leczenia [643, 649].

Dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym jest jednym z najczęstszych późnych efektów u osób po chorobie nowotworowej przebytej w dzieciństwie, u których zastosowano kardiotoksyczne leczenie onkologiczne, i przyczynia się do istotnej chorobowości i umieralności z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową w późniejszym okresie życia [650]. Łączna zapadalność na CTRCD jest różna w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych i badanych populacji i w wieku 40–45 lat wynosi 4,8%–10,6% [651]. Radioterapia celowana na pole obejmujące serce zwiększa ryzyko CTRCD oraz powikłań zastawkowych i naczyniowych [652].

Zaleca się obserwację pacjentów, którzy przebyli chorobę nowotworową w dzieciństwie, zgodnie ze stanowiskiem *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group* [653]. Obejmuje to stratyfikację ryzyka w zależności od łącznej dawki antracyklin oraz MHD (tab. 11). Zaleca się coroczną ocenę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz edukację promującą zdrowy styl życia. Częstość dokonywania oceny kardiologicznej i wykonywania TTE zależy od ryzyka. Wśród osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, ocenę kardiologiczną należy roz-

Tabela zaleceń 39 — Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się edukowanie i wspieranie pacjentów z chorobą nowotworową, aby mogli oni dokonywać właściwych wyborów zdrowego stylu życia ^c	I	C
Zaleca się edukowanie pacjentów z chorobą nowotworową w kwestii rozpoznawania wczesnych objawów podmiotowych i przedmiotowych CVD	I	C
Zaleca się ocenę CVRF w ciągu pierwszego roku po leczeniu onkologicznym ^c [12, 22, 31, 632, 643], a następnie zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącym prewencji CVD w praktyce klinicznej [19]	I	B
U bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka ^d zaleca się echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy po 3 i 12 mies. od zakończenia leczenia onkologicznego [53, 54, 59, 61, 68, 148, 208, 425]	I	B
U bezobjawowych pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka ^e należy rozważyć echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia onkologicznego [53, 54, 59, 61, 68, 148, 208]	Ila	B
U bezobjawowych pacjentów z grupy małego ryzyka ^e można rozważyć echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia onkologicznego [634]	Ilb	C
Zaleca się, aby kierować do kardiologa ^f pacjentów z chorobą nowotworową i nowymi objawami ze strony serca lub nowymi bezobjawowymi nieprawidłowościami stwierdzonymi w echokardiografii i/lub oznaczeniach biomarkerów sercowych w surowicy podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego [11]	I	C
U wybranych pacjentów ze złą tolerancją wysiłków fizycznych utrzymującą się po 12 mies. od leczenia onkologicznego, u których wyniki spoczynkowej echokardiografii i oznaczeń biomarkerów sercowych są prawidłowe, można rozważyć echokardiograficzną próbę wysiłkową i/lub CPET	Ilb	C
U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z grupy dużego ryzyka sercowego naczyniowego należy rozważyć ukierunkowaną rehabilitację kardiologiczną [638–640]	Ila	B
U pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiła ciężka CTRCD, zaleca się długoterminową kontynuację stosowania leków kardiologicznych	I	C
Zaleca się obserwację kardiologiczną i optymalizację leczenia u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiło nadciśnienie związane ze stosowaniem TKI [644, 645]	I	C
Zaleca się obserwację kardiologiczną i optymalizację leczenia u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego rozwinął się jego toksyczny wpływ na naczynia [10, 237]	I	C
Zaleca się kontrolę EKG u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego stwierdzono wydłużenie odstępu QT lub LQTS [646]	I	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cObejmuje to kontrolę nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zaburzeń lipidowych, zaprzestanie palenia tytoniu, redukcję masy ciała w przypadku otyłości, a także odpowiednią aktywność fizyczną; ^dPacjenci z grupy dużego ryzyka: patrz tab. 10; ^ePacjenci z grup umiarkowanego lub małego ryzyka: zgodnie z wyjściową stratyfikacją ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej; ^fSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową
Skróty: CPET, spiroergometryczna próba wysiłkowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; LQTS, zespół wydłużonego odstępu QT; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej

ważać co 5 lat u osób z grupy umiarkowanego ryzyka oraz co 2 lata u osób z grupy dużego ryzyka. W niedawnej retrospektywnej analizie wykazano, że ilościowa ocena LVEF po upływie >5 lat od rozpoznania nowotworu poprawia zdolność stratyfikacji długoterminowego ryzyka u osób, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca 40%–49% wiąże się z prawie 8-krotnie zwiększonym ryzykiem LVEF <40% po 10 latach w porównaniu z pacjentami z zachowaną LVEF (≥50%) [654]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej należących do grupy dużego ryzyka zaleca się dożywotni nadzór [7].

8.1.2. Pacjenci po chorobie nowotworowej przebytej w wieku dorosłym

Długoterminowa opieka nad osobami po przebytej chorobie nowotworowej jest rozwijającą się dziedziną badań. Wiele osób, które przeżyły chorobę nowotworową, doświadcza w ciągu dalszego życia różnych późnych efektów

związanych z samym nowotworem lub jego leczeniem, w tym CTR-CVT. Oprócz wpływu na zdrowie fizyczne i psychospołeczne może to powodować skrócenie oczekiwanej długości życia i pogorszenie jakości życia. Kwestia ta jest szczególnie istotna w niektórych rodzajach nowotworów, kiedy ryzyko zgonu z powodu CVD — a zwłaszcza CTRCD — jest większe niż ryzyko zgonu w związku z chorobą nowotworową [658, 659]. U pacjentów, którzy przeżyli niektóre rodzaje guzów litych lub chłoniaków, ryzyko śmiertelnej choroby serca jest zwiększone ponad 2-krotnie w porównaniu z populacją ogólną [660–662].

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego (rozdz. 7) pozwala na identyfikację tych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, którzy wymagają długoterminowej obserwacji kardiologicznej, wykraczającej poza pierwsze 12 miesięcy po zakończeniu leczenia onkologicznego. Bezobjawowi pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej, u których podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego

Tabela 11. Kategorie ryzyka u bezobjawowych osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym

Kategoria ryzyka	Dawka radioterapii ^a (MHD w Gy)	Łączna dawka doksorubicyny ^b (mg/m ²)	Leczenie skojarzone	
			Dawka radioterapii ^a (MHD w Gy)	Łączna dawka doksorubicyny ^b (mg/m ²)
Bardzo duże ryzyko	>25 ^c	≥400	>15 ^c	≥100
Duże ryzyko	>15 do 25 ^c	250–399	5–15 ^d	≥100
Umiarkowane ryzyko	5–15 ^d	100–249	<5 ^e	≥100
Małe ryzyko	<5 ^e	<100	–	–

^aZaleca się kategoryzację ryzyka na podstawie MHD, a nie podanej dawki promieniowania, która może nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji serca na promieniowanie.

W zależności od rozkładu dawki i ekspozycji określonych struktur serca (a także obecności klinicznych czynników ryzyka) zespół prowadzący leczenie może uznać, że pacjent należy do wyższej kategorii ryzyka. Pacjent może również zostać zaliczony do kategorii mniejszego ryzyka, jeżeli tylko mała część serca była narażona na stosunkowo małą podaną dawkę promieniowania; ^bLub równoważna dawka; ^cLub dawka ≥35 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna. Należy zauważyć, że w takim przypadku ograniczona informacja na temat ekspozycji serca nie pozwala na rozróżnienie między kategoriami dużego i bardzo dużego ryzyka; ^dLub dawka 15–34 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna; ^eLub dawka <15 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna

Skróty: MHD, średnia dawka pochłonięta przez serce

Tabela zaleceń 40 — Zalecenia dotyczące nadzoru kardiologicznego u bezobjawowych osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby osoby dorosłe, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym i były leczone antracyklinami, mitoksantronem i/lub radioterapią na pole obejmujące serce, a także personel medyczny opiekujący się takimi osobami edukować w kwestii zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie [655–657]	I	B
U osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym i były leczone antracyklinami, mitoksantronem i/lub radioterapią na pole obejmujące serce, zaleca się coroczną przesiewową ocenę CVRF ^c	I	C
U osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, zaleca się ocenę kardiologiczną ^d przed ciążą lub w pierwszym trymestrze	I	C
U osób dorosłych z grupy dużego ryzyka ^e , które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, należy rozważyć nadzór echokardiograficzny co 2 lata [7]	Ila	B
U osób dorosłych z grupy umiarkowanego ryzyka ^e , które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, należy rozważyć nadzór echokardiograficzny co 5 lat [7, 654]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cOtyłość, siedzący tryb życia, palenie papierosów, spożycie alkoholu, niezdrowy sposób odżywiania się, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca; ^dCiśnienie tętnicze, lipidy, glukoza na czczo, HbA1c, EKG i TTE; ^ePatrz tab. 11

Skróty: CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; TTE, echokardiografia przezklatkowa

stwierdza się nowe lub utrzymujące się nieprawidłowości, zaliczają się do grupy dużego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości i wymagają długoterminowego nadzoru.

Pewne rodzaje leczenia onkologicznego wiążą się z największym ryzykiem długoterminowej toksyczności sercowo-naczyniowej, w tym chemioterapia antracyklinami oraz radioterapia celowana na pole obejmujące serce. Postępujące uszkodzenie serca i naczyń związane z radioterapią typowo rozwija się po 5–10 latach od początkowego leczenia i może być przyczyną CAD i HF z zapadalnością, która może być nawet 6-krotnie zwiększona w porównaniu z populacją ogólną. Zwiększenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną obserwowano w popromiennej chorobie serca związanej z leczeniem choroby Hodgkina, chłoniaków nie-hodgkinowskich, raka piersi oraz raka płuca [663–665]. Częstość występowania i progresja powikłań sercowo-naczyniowych związanych z radioterapią zależy od dawki pochłoniętej przez tkanki układu krążenia, innego równoległe stosowanego leczenia onkologicznego oraz

charakterystyki pacjenta, takiej jak uprzednia obecność CVD, występowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wiek [389, 400].

Późne powikłania sercowo-naczyniowe obserwuje się również u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, którzy wymagali HSCT. Częstość występowania HF zwiększa się nawet do 14,5% u kobiet po 15 latach od HSCT. Do czynników ryzyka CVD po HSCT należą wiek, dawka antracyklin, ekspozycja klatki piersiowej na promieniowanie, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz palenie tytoniu [666].

Długoterminowy nadzór w zależności od ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej (tab. 12) obejmuje edukację pacjentów i optymalizację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U wszystkich osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym, zaleca się coroczną kliniczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w celu optymalizacji kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, promocji zdrowego stylu życia oraz oceny objawów klinicznych. Może to następować we współpracy z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej

Tabela 12. Kategorie ryzyka u bezobjawowych osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym

Kategoria ryzyka ^a	Charakterystyka pacjentów
Bardzo duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo duże wyjściowe (w ocenie przed leczeniem onkologicznym) ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej Doksorubicyna^b ≥ 400 mg/m² Radioterapia z MHD > 25 Gy^c Radioterapia z MHD 15–25 Gy^c + doksorubicyna^b ≥ 100 mg/m²
Wczesne duże ryzyko (<5 lat po leczeniu)	<ul style="list-style-type: none"> Duże wyjściowe ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej Objawowa lub bezobjawowa umiarkowana bądź ciężka CTRCD podczas leczenia Doksorubicyna^b 250–399 mg/m² HSCT związana z dużym ryzykiem^d
Późne duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia z MHD 15–25 Gy^c Radioterapia z MHD 5–15 Gy^e + doksorubicyna^b ≥ 100 mg/m² Źle kontrolowane CVRF
Umiarkowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowane wyjściowe ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej Doksorubicyna^b 100–249 mg/m² Radioterapia z MHD 5–15 Gy^c Radioterapia z MHD < 5 Gy^f + doksorubicyna^b ≥ 100 mg/m²
Małe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> Małe wyjściowe ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej i prawidłowe wyniki oceny kardiologicznej po zakończeniu leczenia onkologicznego Łagodna CTRCD podczas leczenia, która ustąpiła przed końcem leczenia onkologicznego Radioterapia z MHD < 5 Gy^f Doksorubicyna^b < 100 mg/m²

^aZaleca się kategoryzację ryzyka na podstawie MHD, a nie podanej dawki promieniowania, która może nie odzwierciedlać dokładnie ekspozycji serca na promieniowanie. W zależności od rozkładu dawki i ekspozycji określonych struktur serca (a także obecności klinicznych czynników ryzyka) zespół prowadzący leczenie może uznać, że pacjent należy do wyższej kategorii ryzyka. Pacjent może również zostać zaliczony do kategorii mniejszego ryzyka, jeżeli tylko mała część serca była narażona na stosunkowo małą podaną dawkę promieniowania; ^bLub równoważna dawka; ^cLub dawka ≥ 35 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna. Należy zauważyć, że w takim przypadku ograniczona informacja na temat ekspozycji serca nie pozwala na rozróżnienie między kategoriami dużego i bardzo dużego ryzyka; ^dPacjenci poddawani HSCT z grupy dużego ryzyka: HSCT z użyciem allogenicznych komórek, uprzednio obecna CVD lub wiele niekontrolowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie onkologiczne w wywiadach (napromienianie śródpiersia lub układu chłonnego nadprzeponowego techniką „płaszczka”, środki alkilujące, podanie dawki > 250 mg/m² doksorubicyny lub jej równoważnika), schematy kondycjonowania związane z dużym ryzykiem (napromienianie całego ciała, środki alkilujące), rozwój GVHD; ^eLub dawka 15–34 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna; ^fLub dawka < 15 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna

Piśmiennictwo: [397, 399, 400, 673, 674]

CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; GVHD, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MHD, średnia dawka pochłonięta przez serce

lub specjalistą medycyny sercowo-naczyniowej mającym odpowiednie kompetencje w leczeniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Osoby po przebytej chorobie nowotworowej z dużym lub bardzo dużym ryzykiem CVD w przyszłości można podzielić na grupę wczesnego dużego ryzyka (w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego) oraz grupę późnego dużego ryzyka (po > 30 latach od zakończenia leczenia onkologicznego). Moment i częstotliwość wykonywania innych uzupełniających badań zależy od ryzyka CTR-CVT (*ryc. 38*).

Wczesne duże lub bardzo duże ryzyko, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 lat, występuje u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z dużym lub bardzo dużym ryzykiem stwierdzonym już przed leczeniem onkologicznym, a także pacjentów z nieprawidłową czynnością LV stwierdzoną podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego [61, 667, 668]. U pacjentów, którzy przebyli nowotwór, zaleca się coroczną ocenę układu krążenia, obejmującą badanie kliniczne, EKG oraz oznaczenie peptydów natriuretycznych. U bezobjawowych osób po przebytej chorobie nowotworowej w wieku dorosłym z grup bardzo dużego ryzyka oraz wczesnego dużego ryzyka należy rozważyć TTE po 1, 3 i 5 latach od zakończenia kardiologicznego leczenia onkologicznego, a następnie co 5 lat.

U osób po przebytej w wieku dorosłym chorobie nowotworowej, którzy należą do grupy późnego dużego ryzyka CTR-CVT (np. u młodych osób dorosłych z chorobą Hodgkina lub mięsakiem, u których zastosowano dużą łączną dawkę antracykliny, a także pacjentów, u których podano dużą dawkę promieniowania na pole obejmujące serce, np. w przypadku radioterapii techniką „płaszczka”), obserwuje się postępujące ryzyko CTRCD [661, 669]. Zaleca się coroczną ocenę układu krążenia, obejmującą badanie kliniczne, EKG oraz oznaczenie peptydów natriuretycznych, począwszy od 5 lat po zakończeniu leczenia, pod warunkiem że ocena po 12 miesiącach od zakończenia leczenia onkologicznego nie wykazała nieprawidłowości. Należy również rozważyć TTE co 5 lat, a także nieinwazyjną przesiewową ocenę w kierunku CAD (*rozdz. 8.3*) i choroby tętnic szyjnych (*rozdz. 8.5*) zgodnie z lokalnymi protokołami [670].

Odległe następstwa CTRCD wywołanej przez trastuzumab i inne celowane leki onkologiczne (np. TKI) w długoterminowej obserwacji (powyżej 10 lat) nie są znane. Obecnie nie ma zalecenia dożywnego nadzoru u takich pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, chyba że mają oni do niego inne wskazanie.

U bezobjawowych osób po przebytej chorobie nowotworowej w wieku dorosłym z grupy umiarkowanego ryzyka

Tabela zaleceń 41 — Zalecenia dotyczące nadzoru kardiologicznego u bezobjawowych osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U osób po przebytej chorobie nowotworowej, u których zastosowano potencjalnie kardiotoxyczny lek onkologiczny lub radioterapię ^c , zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego ^d , w tym EKG i oznaczenie peptydów natriuretycznych, oraz leczenie CVRF [631–633, 671, 672]	I	B
W celu organizacji długoterminowej opieki zaleca się re-stratyfikację ^e ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej po 5 latach od leczenia	I	C
U bezobjawowych osób po przebytej chorobie nowotworowej z grupy bardzo dużego i wczesnego dużego ryzyka ^f należy rozważyć echokardiografię po 1, 3 i 5 latach od zakończenia kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, a następnie co 5 lat	IIa	C
U bezobjawowych osób po przebytej chorobie nowotworowej z grupy późnego dużego ryzyka ^f należy rozważyć echokardiografię począwszy od 5 lat od napromieniania pola obejmującego serce, a następnie co 5 lat	IIa	C
U bezobjawowych osób po przebytej chorobie nowotworowej z grupy umiarkowanego ryzyka ^f można rozważyć echokardiografię co 5 lat	IIb	C
U bezobjawowych pacjentów u których zastosowano radioterapię z MHD > 15 Gy ^f , należy rozważyć nieinwazyjną przesiewową diagnostykę w kierunku CAD ^g co 5–10 lat, począwszy od 5 lat od napromieniania	IIa	C
U bezobjawowych pacjentów po radioterapii głowy/szyi należy rozważyć ultrasonografię tętnic szyjnych, począwszy od 5 lat od napromieniania, a następnie co 5–10 lat	IIa	C
U pacjentów z wywiadami napromieniania jamy brzusznej i miednicy, u których stwierdza się pogorszenie czynności nerek i/lub nadciśnienie tętnicze, należy rozważyć ultrasonografię tętnic nerkowych	IIa	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cZaleca się kategoryzację ryzyka na podstawie MHD, a nie podanej dawki promieniowania (dawka ≥ 35 Gy podana na pole obejmujące serce, jeżeli informacja na temat MHD nie jest dostępna); ^dOcena kliniczna, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy, stężenie HbA1c; ^eRe-stratyfikacja obejmując ocenę nowych lub uprzednio obecnych CVRF i CVD (w tym CTR-CVT); ^fPatrz tab. 12; ^gEchokardiografia obciążeniowa, angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych, obciążeniowy rezonans magnetyczny serca, obciążeniowa tomografia emisyjna pojedynczych fotonów zgodnie z lokalnym protokołem [234]

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; MHD, średnia dawka pochłonięta przez serce

ka CTR-CVT w przeszłości, u których ocena układu krążenia po zakończeniu leczenia onkologicznego nie wykazała nieprawidłowości, należy rozważyć ocenę układu krążenia co 5 lat, obejmując badanie kliniczne, EKG, echokardiografię oraz oznaczenie peptydów natriuretycznych.

8.2. Dysfunkcja mięśnia sercowego i niewydolność serca

Leczenie HF u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej powinno być zgodne z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF [14]. Leczenie za pomocą ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków zaleca się u zarówno objawowych, jak i bezobjawowych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, u których podczas oceny układu krążenia stwierdzono LVEF <50% [14, 61, 208, 675]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, u których podczas oceny układu krążenia stwierdzono łagodną bezobjawową CTRCD (LVEF >50%, ale nowy spadek GLS i/lub wzrost stężenia biomarkerów sercowych w surowicy), można rozważyć leczenie za pomocą ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków.

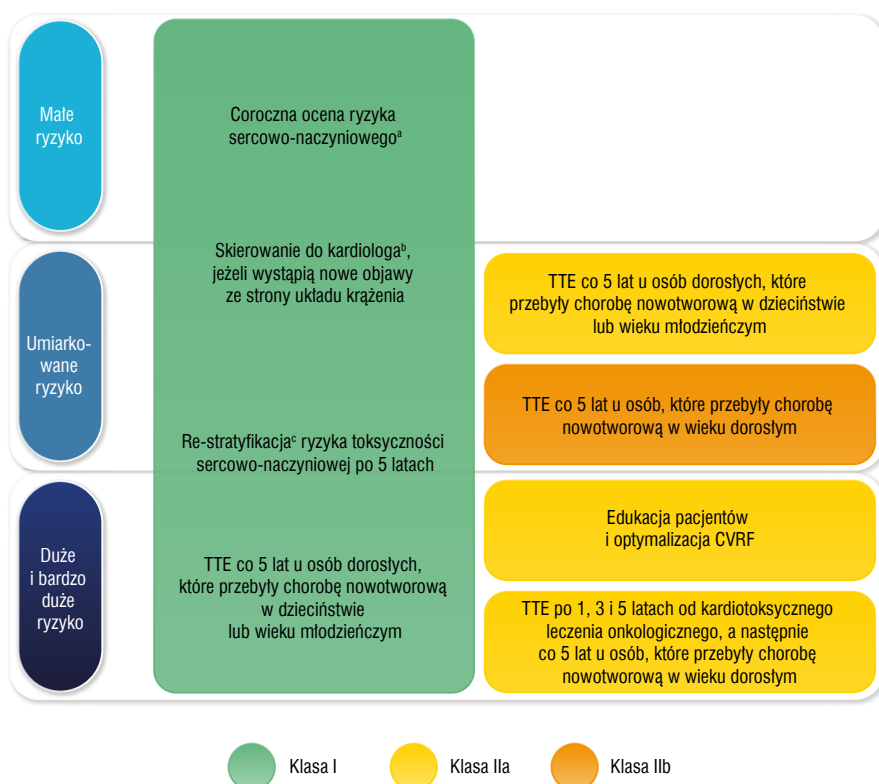
8.3. Choroba wieńcowa

Wszystkie naczynia w obrębie pola radioterapii są narażone na zwiększone ryzyko zarówno przyspieszenia rozwoju miażdżycy, jak i waskulopatii związanej z radioterapią [173, 392]. Radioterapia w obrębie klatki piersiowej (np. w leczeniu choroby Hodgkina, wczesnego stadium raka piersi, płuca lub przełyku, a także u niektórych pacjentów napromie-

nianych pod przeponą, jeżeli koniuszek serca znajduje się w obrębie pola radioterapii) zwiększa ryzyko CAD. Czas od zastosowania radioterapii do wystąpienia CAD jest różny, od kilku lat do kilku dekad, w zależności od wcześniejszej obecności lub niewystępowania miażdżycy, a także wieku pacjenta w momencie radioterapii. Jest to poważne powikłanie u młodych osób po przebytej chorobie nowotworowej z dobrym rokowaniem i długą oczekiwaną długością życia (np. z rakiem piersi lub chorobą Hodgkina) [389, 390]. U pacjentów leczonych z powodu choroby Hodgkina w obrębie śródpiersia wykazano zwiększone ryzyko CAD jako pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [400]. Umieszczenie zmian w przebiegu CAD wywołanej przez radioterapię zależy od zastosowanego pola radioterapii, a najczęstszą lokalizacją jest proksymalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej lub prawej tętnicy wieńcowej. Waskulopatia związana z radioterapią ma postępujący charakter i typowo manifestuje się nasilonymi, rozszanymi, długimi, gładkimi, koncentrycznymi zmianami w ocenie angiograficznej [679, 680].

Ryzyko i nasilenie CAD zwiększają się wraz z dawką promieniowania, ekspozycją większej objętości tkanek, młodszym wiekiem w momencie leczenia (<25 lat) [390], czasem od leczenia, paleniem tytoniu [400], obecnością innych typowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, rodzajem źródła promieniowania oraz współistniejącymi metabolicznymi czynnikami ryzyka [493]. Radioterapia przyspiesza rozwój uprzednio obecnej miażdżycy, prowadząc do zwiększonego ryzyka ACS w ciągu 10 lat od leczenia [681].

Długoterminowy nadzór nad bezobjawowymi osobami po przebytej chorobie nowotworowej

**Rycina 38.** Długoterminowa obserwacja osób po przebytej chorobie nowotworowej

^aOcena kliniczna, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy, HbA1c, EKG, peptydy natriuretyczne. U wybranych pacjentów można rozważyć nieinwazyjną przesiewową diagnostykę w kierunku CAD, choroby tętnic szyjnych lub choroby tętnic nerkowych co 5–10 lat, począwszy od 5 lat po radioterapii; ^bSkierowanie do ośrodka kardiologicznego zaleca się, kiedy takie świadczenia są dostępne; alternatywnie pacjenci powinni być kierowani do kardiologa mającego odpowiednie kompetencje w leczeniu CVD u pacjentów z chorobą nowotworową; ^cRe-stratyfikacja obejmuje ocenę nowych lub uprzednio obecnych CVRF i CVD (w tym CTR-CVT)

Skróty: CAD, choroba wieńcowa; CTR-CVT, toksyczność sercowo-naczyniowa leczenia onkologicznego; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; EKG, elektrokardiogram; HbA1c, hemoglobina A1c; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Tabela zaleceń 42 — Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej, u których późno po kardiotoxycznym leczeniu onkologicznym wystąpiła dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z umiarkowaną bezobjawową CTRCD ^c zaleca się ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityki [208, 425, 675–678]	I	C
U dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z łagodną bezobjawową CTRCD ^d można rozważyć ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityki	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cNowe zmniejszenie LVEF o ≥ 10 punktów procentowych do LVEF 40%–49% LUB nowe zmniejszenie LVEF o < 10 punktów procentowych do LVEF 40–49% ORAZ albo nowe względne zmniejszenie GLS o $> 15\%$ w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem, ALBO nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych; ^dLVEF $\geq 50\%$ ORAZ nowe względne zmniejszenie GLS o $> 15\%$ w porównaniu z wartością zmierzoną przed leczeniem ORAZ LUB nowy wzrost stężenia biomarkerów sercowych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonista receptora angiotensynowego; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; GLS, globalne odkształcenie podłużne; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory.

U pacjentów z CAD wywołaną przez radioterapię, u których wykonuje się PCI z użyciem niepowlekanego stentu metalowego lub angioplastykę balonową, stwierdza się zwiększoną umieralność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych [682]. Z kolei po PCI z użyciem

stentu uwalniającego lek nie stwierdza się różnicy w częstości ponownej rewaskularyzacji tej samej zmiany ani umieralności z przyczyn sercowych między pacjentami po wcześniejszej radioterapii w obrębie klatki piersiowej a pacjentami, u których nie wykonywano radioterapii [683].

Tabela zaleceń 43 — Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z chorobą wieńcową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Bezobjawowa CAD wywołana przez radioterapię wykryta w trakcie nadzoru kardiologicznego		
U bezobjawowych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z nową umiarkowaną lub ciężką CAD wywołaną przez radioterapię, którą wykryje się w CCTA, zaleca się nieinwazyjne badanie obciążeniowe ^c w celu zaplanowania leczenia w zależności od stwierdzonego niedokrwienia [635, 688]	I	C
Zaleca się multidyscyplinarne zespołowe podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentów z CAD wywołaną przez radioterapię i indukowalnym niedokrwieniem lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej	I	C
Objawowa CAD		
Jeżeli rozważa się CABG u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z CAD wywołaną przez radioterapię, zaleca się przedoperacyjną ocenę możliwości wykorzystania LIMA i RIMA, dostępu żylnego oraz gojenia się rany mostka	I	C
Można rozważyć PCI u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z CAD wywołaną przez radioterapię, u których stwierdzono istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobę trójnaczyńową oraz dużą liczbę punktów (>22 pkt.) w skali z badania SYNTAX, jeżeli planowana PCI jest technicznie wykonalna [682, 689, 690]	IIb	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cZgodnie z lokalnymi protokołami oraz wytycznymi dotyczącymi obrazowania nieinwazyjnego w zespołach wieńcowych, opracowanymi przez Europejskie Stowarzyszenie Obrazowania Serca i Naczyń oraz Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne we współpracy z Amerykańskim Towarzystwem Kardiologii Nuklearnej, Towarzystwem Tomografii Komputerowej Serca i Naczyń i Towarzystwem Rezonansu Magnetycznego Serca i Naczyń [234]
Skróty: CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD, choroba wieńcowa; CCTA, angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych; LIMA, lewa tętnica piersiowa wewnętrzna; PCI, przeszkońska interwencja wieńcowa; RIMA, prawa tętnica piersiowa wewnętrzna; SYNTAX, Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery

Rewaskularyzacja chirurgiczna u pacjentów po wcześniejszej radioterapii może być utrudniona przez złe gojenie się tkanek (skóry i mostka), uszkodzenie lewej i prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej wywołane przez radioterapię, nieodpowiednie tętnice docelowe do wszczepiania pomostów, a także zwiększony ból związany ze sternotomią [684]. Jeżeli rozważa się CABG u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z CAD wywołaną przez radioterapię, zaleca się przedoperacyjną ocenę możliwości wykorzystania tętnicy piersiowej wewnętrznej, dostępu żylnego oraz gojenia się rany mostka. Biorąc pod uwagę zwiększoną częstość powikłań w związku z CABG po wcześniejszej radioterapii obejmującej śródpiersie, można rozważyć PCI z użyciem stentów uwalniających lek zamiast CABG u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trójnaczyńową wywołaną przez radioterapię oraz dużą liczbą punktów (>22 pkt.) w skali SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery*), jeżeli planowana PCI jest technicznie wykonalna.

Należy rozważyć przesiewowe wykrywanie CAD u pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których zastosowano radioterapię w obrębie klatki piersiowej na pole obejmujące serce. Ta przesiewowa ocena powinna mieć formę czynnościowych badań obrazowych i/lub CCTA, których wykonywanie należy rozpocząć po 5 latach od radioterapii [234, 484]. Historia naturalna waskulopatii związanej z radioterapią jest inna niż rozwoju miażdżycy i stan ten może ulegać szybkiej progresji [173]. Czynnościowe obrazowanie serca należy rozważyć u bezobjawowych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z uprzednio obecną CAD lub w przypadku wykrycia nowej istotnej CAD w obrazowaniu anatomicznym. U bezobjawowych pacjentów z indukowalnym niedokrwieniem wtórnym do CAD spo-

wodowanej radioterapią zaleca się multidyscyplinarne zespołowe przedyskutowanie potrzeby rewaskularyzacji w zależności od umiejscowienia zmian w przebiegu CAD spowodowanej radioterapią, rozległości i nasilenia niedokrwienia, czynności LV, nasilenia zaburzeń rytmu serca, czasu od leczenia onkologicznego, czasu od poprzedniej oceny wskazującej na prawidłowy stan naczyń (jeżeli takie informacje są dostępne), współistniejących wad zastawkowych, ryzyka związanego z chirurgiczną lub przeszkońską rewaskularyzacją, możliwości leczenia zachowawczego, a także preferencji pacjenta [173].

Obecnie uznaje się, że chemioterapia związkami platyny wywołuje CAD u pacjentów, którzy przeżyli nowotwór. Chemioterapia związkami platyny w leczeniu nowotworów jądra wiąże się z 1,5- do 7-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju CAD [421, 493, 685]. U pacjentów po przebytych nowotworze jądra, u których zastosowano chemioterapię związkami platyny, należy ściśle kontrolować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a także należy ich instruować, aby niezwłocznie zgłaszali lekarzowi nowy ból w klatce piersiowej lub inne objawy ze strony serca. Rola badań przesiewowych w kierunku CAD u pacjentów, u których zastosowano chemioterapię związkami platyny, jest nieznana.

Agresywna modyfikacja czynników ryzyka i diagnostyka kardiologiczna znacznie zwiększają przeżywalność [5, 672]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej zaleca się leczenie zachowawcze kwasem acetylosalicylowym i statyną w prewencji pierwotnej/wtórnej, a także beta-adrenolityki i azotany w celu kontroli objawów [686, 687].

8.4. Wady zastawkowe serca

U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej VHD może wystąpić w dowolnym momencie, ale typowo

Tabela zaleceń 44 — Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z wadami zastawkowymi serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się multidyscyplinarną zespołową ocenę w celu przedyskutowania i zdefiniowania ryzyka chirurgicznego ^c u osób po przebytej chorobie nowotworowej z ciężką VHD	I	C
Należy rozważyć TAVI u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka chirurgicznego z objawową ciężką stenozą aortalną wywołaną przez napromienianie [504, 506, 693, 694, 696, 697]	Ila	B

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cDo czynników ryzyka chirurgicznego należą: utrudniony dostęp naczyniowy, upośledzone gojenie się rany mostka i skóry, współistniejąca choroba serca, uszkodzenie płuc i naczyń klatki piersiowej wywołane przez napromienianie, zwapnienia w aorcie, ryzyko w skalach STS PROM/EuroSCORE II
Skróty: EuroSCORE, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; STS PROM, *Society of Thoracic Surgeons–Predicted Risk of Mortality*; TAVI, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej; VHD, wada zastawkowa serca

następuje to po ≥ 10 latach od leczenia onkologicznego [691]. Głównym czynnikiem ryzyka u pacjentów, którzy przeżyli nowotwór, jest radioterapia obejmująca klatkę piersiową, zwłaszcza w większych dawkach, która może być przyczyną zwężenia lub niedomykalności zastawki, a także wady złożonej [391]. Opisywana częstość niedomykalności zastawek u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, u których zastosowano wysokodawkową radioterapię w obrębie klatki piersiowej na pole obejmujące serce, wynosi nawet 40%, a klinicznie istotna VHD występuje u $< 10\%$ pacjentów [670].

Rokowanie i postępowanie zależą od rozległości i ciężkości VHD, podobnie jak u pacjentów bez nowotworu [692]. Należy rozważać TAVI u pacjentów z grupy pośredniego ryzyka chirurgicznego z objawową ciężką stenozą aortalną wywołaną przez radioterapię [504, 506, 693, 694]. Można też rozważać podobne strategie przeszłokornej naprawy lub wymiany zastawki mitralnej [695]. Co szczególnie ważne, często wykorzystywane kalkulatory ryzyka, takie jak *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS PROM) lub *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) II [507], mogą zaniżać ryzyko związane z operacją u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, zwłaszcza w przypadku VHD wywołanej przez radioterapię, co wynika z obecności dodatkowych czynników ryzyka związanych z radioterapią, takich jak zwapnienia w osierdziu, zwapnienia w aorcie, zwiększone ryzyko krwawienia, upośledzone gojenie się skóry oraz włóknienie płuc związane z radioterapią. W celu wyboru odpowiedniego leczenia każdy przypadek powinien być analizowany przez Kardiogrupę obejmującą kardiologów, kardiologów interwencyjnych i specjalistów kardiologii. Zalecenia Kardiogrupy powinny zostać przedyskutowane z pacjentem, który może następnie dokonać świadomego wyboru leczenia.

8.5. Choroba tętnic obwodowych i udar mózgu

Choroba tętnic obwodowych i choroba naczyniowo-mózgowa u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej może wynikać z kontinuum choroby naczyń obecnej przed leczeniem onkologicznym lub rozwijającej się w trakcie tego leczenia bądź po jego zakończeniu. Leczenie onkologiczne, takie jak cisplatyna, inhibitory BCR-ABL

i radioterapia, może wywierać bezpośredni długotrwały wpływ na naczynia. W przybliżeniu u 30% pacjentów z CML leczonych nilotynibem może rozwinąć się PAD, którą rozpoznaje się klinicznie po 2–4 latach od rozpoczęcia leczenia onkologicznego [698]. Proces chorobowy może ulegać progresji nawet po przerwaniu podawania nilotynibu. Odległe efekty naczyniowe, zasadniczo związane z reaktywnością naczyń, można obserwować również u pacjentów leczonych ponatynibem, cisplatyną i bleomycyną [699, 700]. Charakterystycznymi następstwami radioterapii są przyspieszone starzenie się naczyń, zapalenie, włóknienie i miażdżyca [701]. Do 30% pacjentów może rozwinąć istotne zwężenia tętnic szyjnych ($> 70\%$) po napromienianiu głowy/szyi [702, 703].

Choroba naczyń może być również pośrednią konsekwencją nowotworu i jego leczenia, na przykład poprzez wpływ zmniejszenia aktywności fizycznej, hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, niedoczynności tarczycy i/lub choroby nerek. Te efekty związane z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego sumują się na ogół z efektami bezpośrednio związanymi z leczeniem onkologicznym. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej zaleca się promowanie zachowania zdrowia układu naczyniowego i zapobieganie chorobom naczyń [672]. Postępowanie w tym zakresie powinno być zgodne z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi prewencji CVD w praktyce klinicznej [19].

8.6. Powikłania osierdziowe

Ryzyko odległych powikłań osierdziowych po ostrym zapaleniu osierdzia wywołanym przez leki onkologiczne, w tym antracykliny, cyklofosfamid, cytarabinę i bleomycynę, jest nieznane, ale zasadniczo uważa się je za małe. Długoterminowe leczenie dasatynibem może prowadzić do płynu w worku osierdziowym i zapalenia osierdzia. Częstość występowania odległych powikłań osierdziowych związanych ze stosowaniem ICI jest mała [10].

Przewlekła choroba osierdzia wywołana przez radioterapię może ujawnić się po upływie od miesięcy do dekad od początkowej radioterapii, a najpoważniejszym z tych powikłań jest zaciskające zapalenie osierdzia [173, 392]. Częstość jego występowania jest trudna do określenia, a wiele przypadków jest początkowo bezobjawowych [704]. Po ostrym zapaleniu osierdzia spowodowanym

Tabela zaleceń 45 — Zalecenia dla dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z powikłaniami osierdziowymi

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U pacjentów z ostrym zapaleniem osierdza podczas radioterapii na pole obejmujące serce istnieje zwiększone ryzyko rozwoju przewlekłego zaciskającego zapalenia osierdza, dlatego można rozważyć nadzór echokardiograficzny co 5 lat	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

radioterapią można rozważyć nadzór echokardiograficzny co 5 lat w kierunku konstrykcji osierdziejowej. W przypadku współczesnych protokołów radioterapii bezwzględne ryzyko jest znacznie mniejsze [704], ale wciąż obserwuje się dużą częstość występowania płynu w worku osierdziowym u pacjentów poddawanych radioterapii z powodu nowotworu płuca (stopień ≥ 2 , $>40\%$ [705]) lub przetyku ($>25\%$ [706]).

Choroby osierdza zostały słabiej zbadane niż inne rodzaje CVD wywołane przez radioterapię i nie opracowano jednoznacznych protokołów nadzoru po leczeniu [707, 708]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, u których stwierdza się przewlekły płyn w worku osierdziowym po radioterapii, obrazowanie serca może pozwolić na wykrycie cech zapalenia, zaciskania lub tamponady [709]. W wybranych przypadkach dużej ilości lub narastania przewlekłego płynu należy wykonywać przezskórną perikardiotomię balonową lub wykonywać okienko osierdziejowe, jeżeli rozwijają się zaburzenia hemodynamiczne. Postępowanie w tych stanach powinno być zgodne z ogólnymi zaleceniami zawartymi w wytycznych [14, 444].

8.7. Zaburzenia rytmu serca i dysfunkcja autonomiczna

Zaburzenia rytmu i przewodzenia oraz dysfunkcja autonomiczna są częstymi powikłaniami u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej. Zaburzenia przewodzenia po radioterapii w obrębie klatki piersiowej są typowo związane z innymi CTR-CVT [710]. Mogą występować blok AV, blok odnogi pęczka Hisa oraz zespół chorego węzła zatokowego, które powinny być monitorowane i leczone zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi stymulacji serca i terapii resynchronizującej [443]. U pacjentów, którzy wymagają wymiany zastawki po radioterapii w obrębie klatki piersiowej, istnieje duże ryzyko pooperacyjnego bloku AV wymagającego zastosowania wszczępienia stymulatora [711]. Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu również są częstsze u pacjentów po radioterapii w obrębie klatki piersiowej [712], być może z powodu włóknienia mięśnia sercowego wywołanego przez radioterapię. Częstym odległym powikłaniem po HSCT są nadkomorowe zaburzenia rytmu, w tym AF i trzepotanie przedsionków [457], zwłaszcza u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej leczonych antracyklinami lub z nowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego bądź toksycznością sercowo-naczyniową.

Dysfunkcja autonomiczna jest od niedawna opisywanym, ale słabo poznanym powikłaniem obserwowanym u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej i najczęściej obserwuje się ją jako późne powikłanie po radioterapii w obrębie klatki piersiowej. Mogą występować hipotensja ortostatyczna, zespół posturalnej tachykardii ortostatycznej, nieodpowiednia tachykardia zatokowa oraz utrata dobowej zmienności częstości rytmu serca [713, 714]. Lekarze opiekujący się tymi pacjentami powinni rozważać kierowanie ich na ocenę czynności układu autonomicznego. Możliwe jest również upośledzenie percepcji bólu dławicowego [714], co utrudnia rozpoznawanie CAD po radioterapii. Strategie farmakoterapii oparte na dowodach z badań naukowych zostały opracowane na podstawie badań u pacjentów z innymi przyczynami dysfunkcji autonomicznej (np. cukrzyca lub choroby naciekowe), a opisywana skuteczność leczenia jest zasadniczo niewielka [714].

8.8. Zespół metaboliczny, zaburzenia lipidowe, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze

Coraz lepiej rozumiemy, że wspólne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być odpowiedzialne zarówno za rozwój lub progresję nowotworu, jak i za przedwczesną chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych [34]. Poddające się modyfikacji czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zwłaszcza nadciśnienie tętnicze [715], otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny [716] i zaburzenia lipidowe, są wciąż niedostatecznie rozpoznawane i leczone u pacjentów, którzy przeżyli nowotwór. W celu poprawy odległego rokowania u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej [672] zaleca się wczesne rozpoznawanie tych czynników ryzyka poprzez ich wystandaryzowaną przesiewową ocenę w zależności od ryzyka oraz leczenie tych stanów zgodnie z ogólnymi wytycznymi ESC [19].

U coraz większej liczby pacjentów z chorobą nowotworową w momencie jego rozpoznania występuje już nadwaga lub otyłość [717], a dalszy przyrost masy ciała jest częstym powikłaniem leczenia onkologicznego [718]. Otyłość wiąże się z zespołem metabolicznym, większym nasileniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz z występowaniem nowotworów. Coraz więcej danych wskazuje na to, że nadwaga zwiększa ryzyko nawrotu choroby nowotworowej i zmniejsza prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby oraz łącznej przeżywalności wśród osób, u których rozpoznano nowotwór [719–724].

Tabela zaleceń 46 — Zalecenia dotyczące monitorowania kardiologicznego podczas ciąży u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z grupy dużego ryzyka zaleca się poradnictwo przed ciążą oraz prowadzenie ciąży i porodu przez multidyscyplinarną Kardiogrupę ds. postępowania w ciąży	I	C
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z CTRCD w przeszłości, które rozważają ciążę, zaleca się wyjściową ocenę układu krążenia obejmującą wywiad, badanie przedmiotowe, EKG, oznaczenie stężenia NP oraz echokardiografię	I	C
Wyjściową ocenę układu krążenia obejmującą wywiad, badanie przedmiotowe, EKG, oznaczenie stężenia NP oraz echokardiografię należy rozważyć u wszystkich kobiet po przebytej chorobie nowotworowej, które otrzymały potencjalnie kardiotoksyczne leczenie onkologiczne i rozważają ciążę	Ila	C
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej, które należą do grupy dużego ryzyka lub otrzymały potencjalnie kardiotoksyczne leczenie onkologiczne, ale nie dokonano u nich oceny układu krążenia przed ciążą, zaleca się ocenę układu krążenia, w tym echokardiografię, po 12 tyg. ciąży	I	C
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z grupy dużego ryzyka ^c , które otrzymały potencjalnie kardiotoksyczne leczenie onkologiczne, należy rozważyć drugą ocenę układu krążenia, w tym echokardiografię, po 20 tyg. ciąży	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cPatrz tab. 11 i 12

Skróty: CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne

Dostępnych jest również coraz więcej dowodów przemawiających za celowością zamierzonej redukcji masy ciała po leczeniu onkologicznym u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej, co może prowadzić do poprawy rokowania i zwiększenia przeżywalności [719]. Wykazano, że sposób odżywiania się charakteryzujący się dużym spożyciem warzyw/owoców i pełnoziarnistych produktów zbożowych wiąże się ze zmniejszeniem umieralności i częstości występowania nawrotów nowotworu w porównaniu z dużym spożyciem oczyszczonych produktów zbożowych, przetworzonego i czerwonego mięsa oraz produktów mlecznych o dużej zawartości tłuszczów [725–727].

Wykrywanie i leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów, którzy przeżyli nowotwór, wywiera znaczny wpływ na rokowanie w tej grupie [182, 183]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej stwierdzono korzyści w postaci zmniejszenia umieralności ogólnej, a także częstości występowania nawrotów nowotworu [728–730].

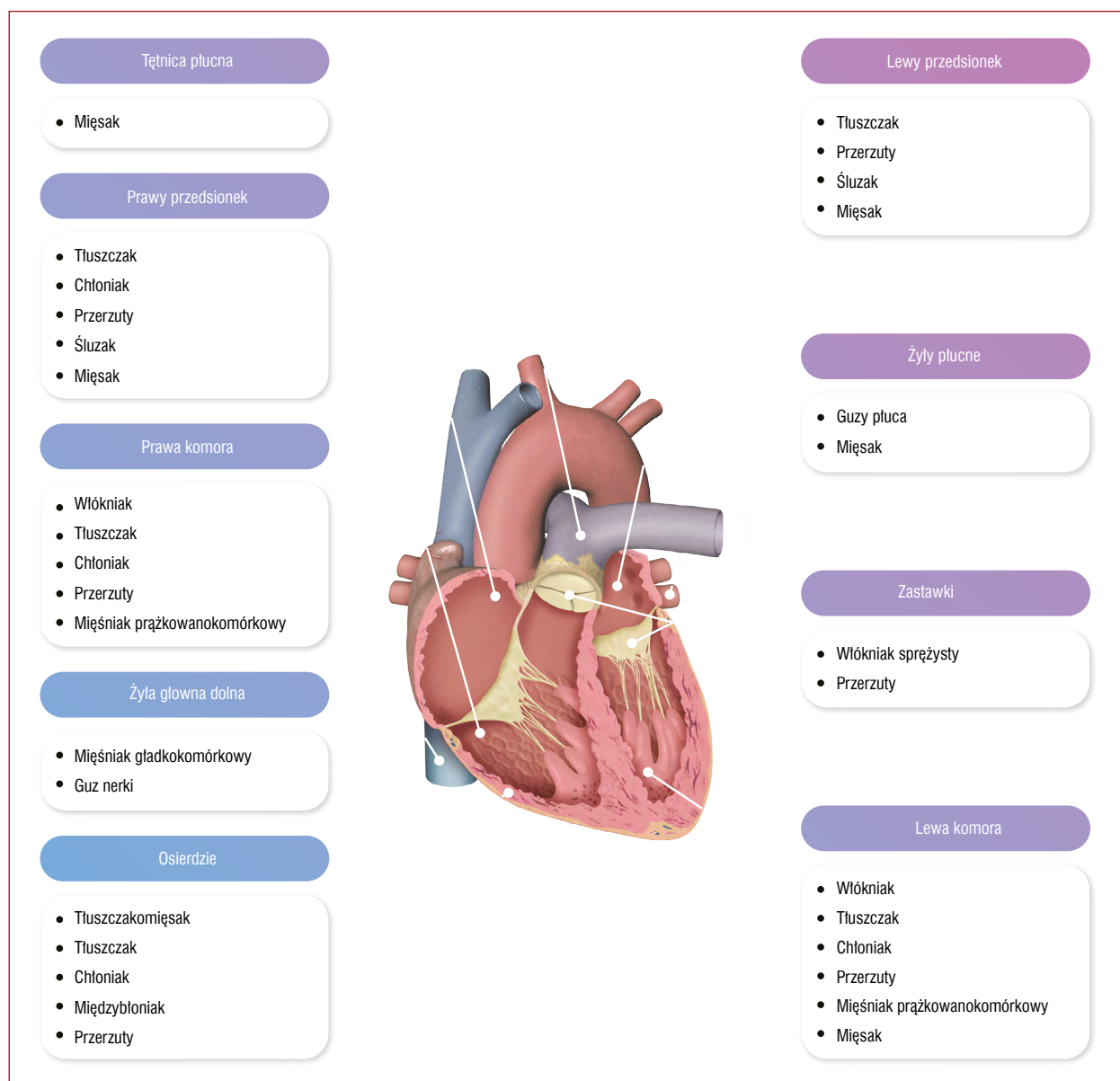
W kilku badaniach wykazano terapeutyczne korzyści z wysiłku fizycznego podczas pierwotnego leczenia onkologicznego [731, 732] i zaleca się wysiłek fizyczny zarówno podczas leczenia onkologicznego, jak i po jego zakończeniu [11, 733]. U pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej [734] aerobowe wysiłki fizyczne zwiększają przeżywalność [735]. Zgodnie z obecnymi wytycznymi zarówno pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne, jak i pacjentów po chorobie nowotworowej przebytej w przeszłości należy zachęcać do wykonywania wysiłków fizycznych przez co najmniej 150 minut tygodniowo [736].

8.9. Ciąża po przebytej chorobie nowotworowej

Postępy w leczeniu nowotworów spowodowały zwiększenie liczby kobiet po chorobie nowotworowej przebytej w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, które zachodzą w ciążę po wielu latach od leczenia onkologicznego. W przybliżeniu u 60% z tych kobiet zastosowano w przeszłości chemioterapię antracyklinami lub radioterapię

w obrębie klatki piersiowej i ryzyko rozwoju HF w ciągu całego życia jest u nich 15-krotnie zwiększone [737]. Kiedy młode kobiety po przebytej chorobie nowotworowej wchodzi w wiek rozrodczy i rozważają ciążę, ważne jest, aby poznać wpływ nowotworu i jego leczenia na płodność, wyniki ciąży oraz stan zdrowia układu krążenia. Dostępne są ograniczone dane na temat ryzyka sercowo-naczyniowego podczas ciąży po wcześniejszym leczeniu onkologicznym. Łączna częstość występowania dysfunkcji LV lub HF w związku z ciążą u kobiet, które przebyły nowotwór w wieku dorosłym, różni się w zależności od badanej populacji. W doniesieniu z jednego ośrodka obejmującym 337 kobiet po przebytej chorobie nowotworowej, u których zastosowano kardiotoksyczne leczenie, w ciążę zaszło później 58 (17%) z nich [738]. Incydent sercowy, zdefiniowany jako LVEF <50% zmierzona w dwóch TTE lub nowa CAD, stwierdzono u 17 pacjentek [738]. Pacjentki z incydem sercowym były młodsze w momencie rozpoznania nowotworu, otrzymały większą łączną dawkę antracykliny, a czas (w latach) od leczenia onkologicznego do pierwszej ciąży był u nich dłuższy niż u ciężarnych bez incydemu sercowego [738]. W niedawnej metaanalizie sześciu badań ważne ryzyko dysfunkcji LV lub HF w związku z ciążą u pacjentek po przebytej chorobie nowotworowej, które były leczone antracyklinami, wyniosło 1,7%, przy czym nie stwierdzono zgonów matczynych z przyczyn sercowych [739]. Do głównych czynników ryzyka incydemów sercowo-naczyniowych podczas ciąży u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej należą CTRCD (częstość występowania 28%; ryzyko zwiększone 47,4-krotnie) [739], młodszy wiek w momencie rozpoznania nowotworu [738, 740], dłuższy czas od leczenia onkologicznego do pierwszej ciąży oraz łączna dawka antracyklin [738].

U wszystkich kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z CTRCD, które rozważają ciążę, zaleca się ocenę i prowadzenie ciąży przez multidyscyplinarny zespół ekspertów (Kardiogrupę ds. postępowania w ciąży) [739, 741, 742]. Ryzyko HF u kobiet po przebytej chorobie no-



Rycina 39. Umiejscowienie pierwotnych i wtórnych guzów serca

wotworowej bez CTRCD jest małe, ale należy zachowywać czujność w odniesieniu do potencjalnych matczyńskich powikłań sercowych.

8.10. Nadciśnienie płucne

U pacjentów, u których w trakcie leczenia onkologicznego rozwinęło się PH (rozdz. 6), można rozważyć długoterminowy nadzór kliniczny. U pacjentów z nową dusznością wysiłkową, męczliwością lub dławicą zaleca się TTE w celu oceny prawdopodobieństwa PH. Ponieważ sama TTE nie wystarcza do potwierdzenia rozpoznania PH, pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej, u których stwierdzono duże prawdopodobieństwo PH, wymagają cewnikowania prawej strony serca w celu potwierdzenia tego rozpoznania. Nadciśnienie płucne powinno być leczone zgodnie

z ogólnymi wytycznymi, a pacjentów należy kierować do specjalistycznych ośrodków zajmujących się leczeniem PH [620].

9. SZCZEGÓLNE POPULACJE

9.1. Guzy serca

Guzy serca dzieli się na łagodne i złośliwe [743]. Ponad 90% pierwotnych guzów serca to zmiany łagodne (u osób dorosłych najczęściej śluzaki, u dzieci mięśniaki prążkowanokomórkowe) [744]. Złośliwe guzy pierwotne to najczęściej mięsaki (w przybliżeniu 65%) lub chłoniaki (w przybliżeniu 25%) [745]. Przerzuty do serca (w przebiegu czerniaka, chłoniaków, białaczek oraz nowotworów piersi, płuca i przetyku) są znacznie częstsze niż pierwotne

guzy serca (ryc. 39) [746]. Początkowymi objawami mogą być objawy paranowotworowe (gorączka, osłabienie, męczliwość), incydenty zakrzepowo-zatorowe, objawy hemodynamiczne (z powodu ucisku lub zawężania przez guz), a także zaburzenia rytmu serca [747, 748].

Szlak diagnostyczny powinien być oparty na wiedzy na temat epidemiologii różnych typów guzów, cechach guza w badaniach obrazowych oraz zwykle konieczności postawienia rozpoznania histopatologicznego. Zagadnienia te zostały szczegółowo omówione w podręczniku ESC CardioMed [749], a tutaj podsumowano główne zalecenia dotyczące rozpoznania różnicowego i postępowania. W ramach diagnostyki różnicowej należy wykluczyć skrzepliny w sercu oraz obecność cewnika do chemioterapii. Obrazowanie musi służyć ocenie możliwości leczenia chirurgicznego i może obejmować: 1) echokardiografię (początkowo za pomocą TTE lub echokardiografii przezprzewodowej) [748, 750]; 2) CMR (w celu scharakteryzowania tkanki guza serca) [751, 752]; oraz 3) CT i PET (w celu różnicowania między zmianami złośliwymi a łagodnymi, a także oceny przerzutów poza sercem lub pierwotnego nowotworu) (ryc. 40) [753, 754].

Śluzaki leczy się głównie chirurgicznie z dobrym rokowaniem. Guzy złośliwe wiążą się ze złym rokowaniem i nie ma dowodów pozwalających określić najlepsze leczenie. Całkowita resekcja chirurgiczna jest często niemożliwa i istnieje potrzeba adjuwantowej radioterapii, systemowej chemioterapii i/lub paliatywnej operacji w celu zmniejszenia wielkości guza [755]. Agresywne chłoniaki serca z komórek B wymagają rozpoznania histopatologicznego (często stawianego na podstawie oceny płynu w worku osierdziowym, EMB lub bezpośredniej biopsji chirurgicznej), a w ich leczeniu stosuje się chemioterapię, a niekiedy następnie radioterapię (tab. 13) [756].

9.2. Ciężarne pacjentki z chorobą nowotworową

Rozpoznanie nowotworu podczas ciąży jest rzadkie (nowotwór rozpoznaje się u 1 na 1000 kobiet w ciąży), a najczęstsze rozpoznania to rak piersi, czerniak i rak szyjki macicy [757]. W pierwszym trymestrze zasadniczo nie stosuje się chemioterapii ze względu na duże ryzyko wad wrodzonych u płodu (nawet 20%), natomiast w drugim i trzecim trymestrze profil ryzyka związany z cytotoksyczną chemioterapią jest zróżnicowany [758, 759]. Zwykle nie stosuje również chemioterapii po upływie 34. tygodnia ciąży, aby uzyskać 3-tygodniowe okno między ostatnim cyklem chemioterapii a rozwiązaniem ciąży [757]. Chemioterapię u ciężarnych pacjentek z chorobą nowotworową podsumowano w tabeli S19 Suplementu [760, 761].

Ocena kardiologiczna przed chemioterapią u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową powinna obejmować wywiad, badanie przedmiotowe, EKG, oznaczenie biomarkerów sercowych i TTE (ryc. 41) [741]. Zarówno początkowe, jak i kontrolne obrazowanie za pomocą TTE należy interpretować w kontekście fizjologicznych zmian hemodynamicznych następujących podczas

ciąży. W prawidłowej ciąży dochodzi do zwiększenia objętości wyrzutowej, częstości rytmu serca i obciążenia wstępnego oraz zmniejszenia systemowego oporu naczyniowego, co prowadzi do zwiększania się pojemności minutowej począwszy od pierwszego trymestru, aż do wzrostu o 80%–85% w trzecim trymestrze w porównaniu z wartościami przed ciążą [762–764]. W trzecim trymestrze obserwuje się wzrost masy LV oraz objętości LV i RV. Podczas prawidłowej ciąży LVEF pozostaje zwykle niezmienną i można wykorzystywać ten parametr do monitorowania w kierunku CTRCD. Mimo że stężenia peptydów natriuretycznych i cTn mogą być nieco zwiększone podczas prawidłowej ciąży (NT-proBNP <300 ng/l, BNP <100 pg/ml [14] oraz hs-cTnT [765, 766]), ich seryjna ocena może być użyteczna w celu ścisłego monitorowania w kierunku CTRCD podczas leczenia onkologicznego, z wyższymi wartościami progowymi stężenia peptydów natriuretycznych podczas ciąży.

Zagadnienia związane z CVD podczas ciąży szczegółowo omówiono w wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w CVD podczas ciąży [741]. W obecnym dokumencie skoncentrowano się na zaleceniach odnoszących się swoiście do ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię antracyklinami.

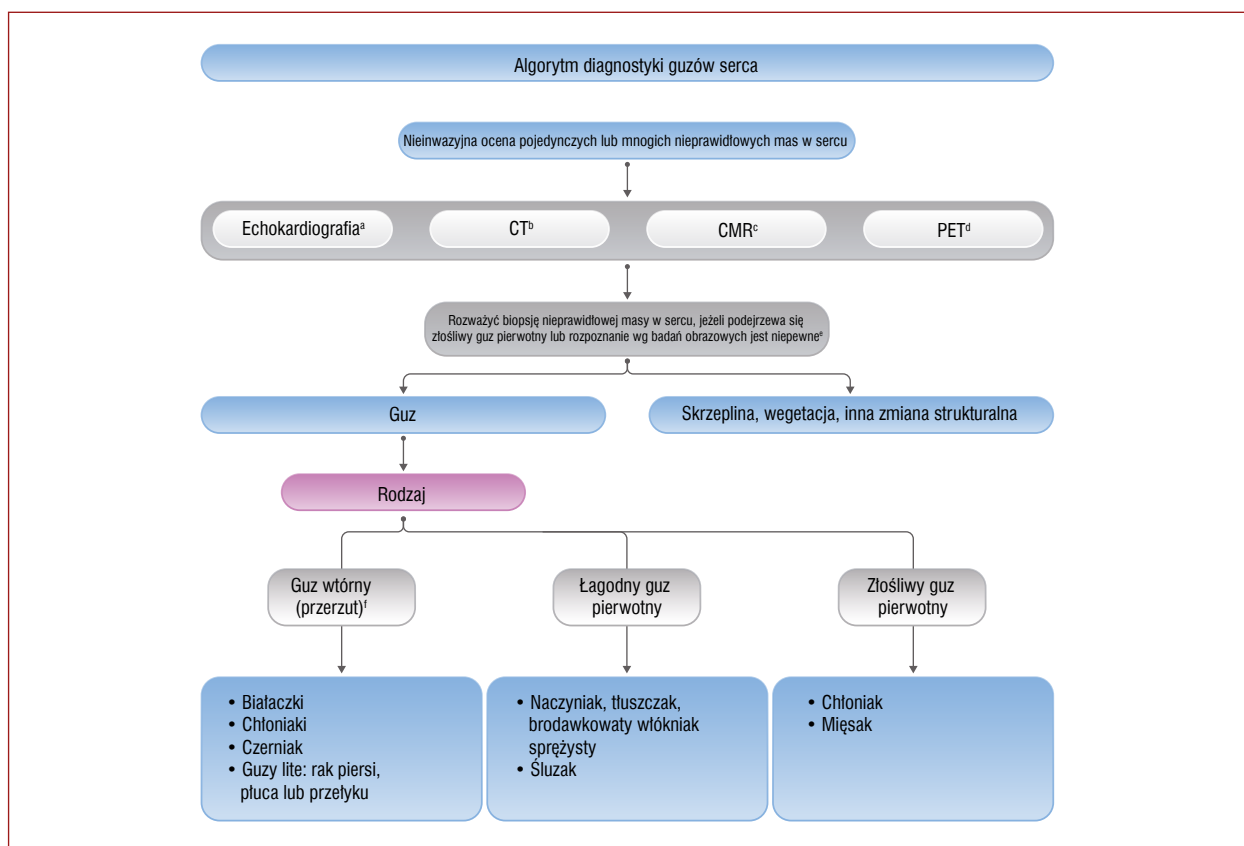
9.2.1. Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca

Podczas każdej wizyty klinicznej u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię antracyklinami należy dokonywać oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych HF. Należy też zalecać częstszą ocenę układu krążenia za pomocą TTE podczas leczenia związanego z potencjalnym ryzykiem CTRCD (np. co 4–8 tygodni lub co 2 cykle w przypadku chemioterapii antracyklinami w cyklach co 3 tygodnie). Postępowanie w przypadku jawnej klinicznie HF lub bezobjawowej dysfunkcji LV podczas ciąży opisano dokładnie w wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w CVD podczas ciąży [741].

9.2.2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i zatorowość płucna

U ciężarnych pacjentek z chorobą nowotworową istnieje zwiększone ryzyko rozwoju VTE, zwłaszcza podczas hospitalizacji [767–769]. Do poznanych czynników ryzyka VTE u ciężarnych pacjentek należą rak piersi w wywiadzie oraz wcześniejsza chemioterapia w ciągu poprzedzających 6 miesięcy. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia PE podczas ciąży są takie same jak w wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w CVD podczas ciąży [741] oraz wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej PE [566].

W celu zapobiegania chorobowości i/lub śmiertelności matczynej z powodu VTE użyteczne może być określanie ryzyka VTE i stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej [770] LMWH stały się lekami z wyboru w profilaktyce i leczeniu VTE u ciężarnych pacjentek [741]. Zalecenia dotyczące



Rycina 40. Algorytm diagnostyki guzów serca

^aEchokardiografia przezklatkowa/przezprzetykowa: umiejscowienie, wielkość i zaburzenia hemodynamiczne. Echokardiografia kontrastowa w celu oceny unaczynienia; ^bW celu określenia pierwotnego nowotworu pozasercowego, ujawnienia innych zmian pozasercowych oraz oceny stopnia zaawansowania zmian złośliwych; ^cOcena charakterystyki tkankowej (nacieczenie przez tłuszcz, martwica, krwawienie, zwapnienia i unaczynienie) oraz wykluczenie skrzepliny; ^dRóżnicowanie między zmianami złośliwymi a łagodnymi oraz ocena stopnia zaawansowania zmian złośliwych; ^eBiopsja podejrzanego pierwotnego złośliwego guza serca i/lub biopsja nieprawidłowych mas pozasercowych, jeżeli je wykryto, a ich biopsja jest bezpieczniejsza. ^f20–30 razy bardziej prawdopodobny niż guz pierwotny
Skróty: CMR, rezonans magnetyczny serca; CT, tomografia komputerowa; PET, pozytonowa tomografia emisyjna

profilaktyki przeciwzakrzepowej powinny być indywidualizowane z uwzględnieniem zarówno ryzyka krwawienia, jak i ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego u ciężarnych pacjentek z chorobą nowotworową.

9.3. Wady zastawkowe serca w przebiegu rakowiaka

Rakowiak jest rzadkim nowotworem neuroendokrynnym wywodzącym się z komórek enterochromafinowych (ryc. 42) [771]. Zespół rakowiaka jest rzadką przyczyną nabytej VHD, głównie ze zmianami na zastawkach po prawej stronie serca, ale również z zajęciem lewej strony serca, płynem w worku osierdziowym i przerzutami do mięśnia sercowego [772]. W rzadkich przypadkach z powodu stymulacji współczulnej mogą występować skurcz tętnic wieńcowych oraz napadowe częstoskurcze przedsionkowe lub komorowe. Opisano przerzuty do serca z częstością 3,8% w komorach, potwierdzoną za pomocą PET-CT [773, 774]. Dane z rejestru *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) wskazują, że zespół rakowiaka rozwija się

u mniej więcej 20% (7,6%–32,4%) pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi i wiąże się ze skróceniem przeżycia (4,7 roku w porównaniu z 7,1 roku u pacjentów bez zespołu rakowiaka) oraz pogorszeniem jakości życia [775]. Ocenia się, że u 20%–50% z tych pacjentów dochodzi do zajęcia serca, zwłaszcza zastawek po prawej stronie serca [771]. W przypadku obecności drożnego otworu owalnego, przecieku międzyprzedsionkowego, pierwotnego guza neuroendokrynnego oskrzeli lub rozległych przerzutów do wątroby substancje wydzielane przez guz trafiają bezpośrednio do krążenia systemowego, wywołując zajęcie zastawek po lewej stronie serca w nawet jednej trzeciej przypadków [776].

Należy rozważyć oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych w ramach przesiewowej oceny i nadzoru u pacjentów z grupy ryzyka zajęcia serca w przebiegu rakowiaka, a TTE zaleca się u pacjentów ze stężeniem NT-proBNP >260 pg/ml lub objawami podmiotowymi bądź przedmiotowymi [777–780]. U bezobjawowych pacjentów ze stężeniem NT-proBNP <260 pg/ml należy rozważyć po-

Tabela 13. Strategie postępowania i wskazania do operacji u objawowych i bezobjawowych pacjentów z łagodnymi i złośliwymi guzami serca

Klasyfikacja	Strategie postępowania	Wskazania do operacji	
Guzy łagodne	Bezobjawowe	Wymagana ocena przez MDT w celu rozważenia rodzaju, umiejscowienia, wielkości i szybkości wzrostu guza oraz prawdopodobieństwa zatorowości Leczenie przeciwkrzepliwe należy rozważyć w przypadku guzów po lewej stronie serca, a także guzów po prawej stronie serca związanych z przeciekiem wewnątrzsercowym, z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka zatorowości i krwawienia	Guzy po lewej stronie serca i położone od strony wsierdzia: nawet jeżeli małe i przypadkowo wykryte, konieczna ocena przez MDT w celu rozważenia wskazań do chirurgicznego usunięcia ze względu na ryzyko zatorowości
	Objawowe	Leczenie niechirurgiczne w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • mięśniaków prążkowanokomórkowych (możliwa samoistna regresja) • śródściennych naczynek (możliwa odpowiedź na kortykosteroidy) • przypadków nienadających się do resekcji, jeżeli leczenie antyarytmiczne jest wystarczające 	Resekcja chirurgiczna jest wskazana we wszystkich innych przypadkach. W przypadku dużych, łagodnych, nienadających się do resekcji, objawowych guzów serca (zawężanie, ciężka HF lub złośliwe zaburzenia rytmu) w niektórych przypadkach wskazane może być przeszczepienie serca
Guzy złośliwe	Bezobjawowe	Wymagane jest rozpoznanie histopatologiczne	W przypadku pierwotnego mięsaka serca całkowita resekcja chirurgiczna może zwiększać przeżywalność
	Objawowe	Chemioterapia i/lub radioterapia są jedynymi możliwościami leczenia wtórnych guzów serca Jeżeli pierwotny chłoniak serca: chemioterapia	Wtórne guzy serca mogą być również poddawane paliatywnemu leczeniu chirurgicznemu

Skróty: HF, niewydolność serca; MDT, multidyscyplinarny zespół

wtarzanie oceny klinicznej i oznaczenia stężenia peptydów natriuretycznych co 6 miesięcy.

Dzięki zastosowaniu analogów somatostatyny i rozwojowi metod chirurgicznego leczenia przerzutów do wątroby przeżywalność w rakowiakach zwiększyła się, ale prawokomorowa HF wciąż jest ważną przyczyną śmierci [781, 782]. Wielu pacjentów z ciężką niedomykalnością trójdzielną z powodu zespołu rakowiaka wymaga operacji zarówno zastawki trójdzielnej, jak i zastawki płucnej [783]. Zaleca się dożylnie podawanie analogów somatostatyny (np. oktreotydu) w celu uniknięcia przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym. Wlew należy rozpocząć rano w dniu operacji (do 12 godzin przed operacją), kontynuować przez cały zabieg (operacja, przedoperacyjna koronarografia, wszczepienie stymulatora) oraz w okresie pooperacyjnym przez 48 godzin po operacji zastawki lub do czasu uzyskania stabilizacji stanu klinicznego pacjenta, jeżeli przełom rakowiaka wystąpi pooperacyjnie [772].

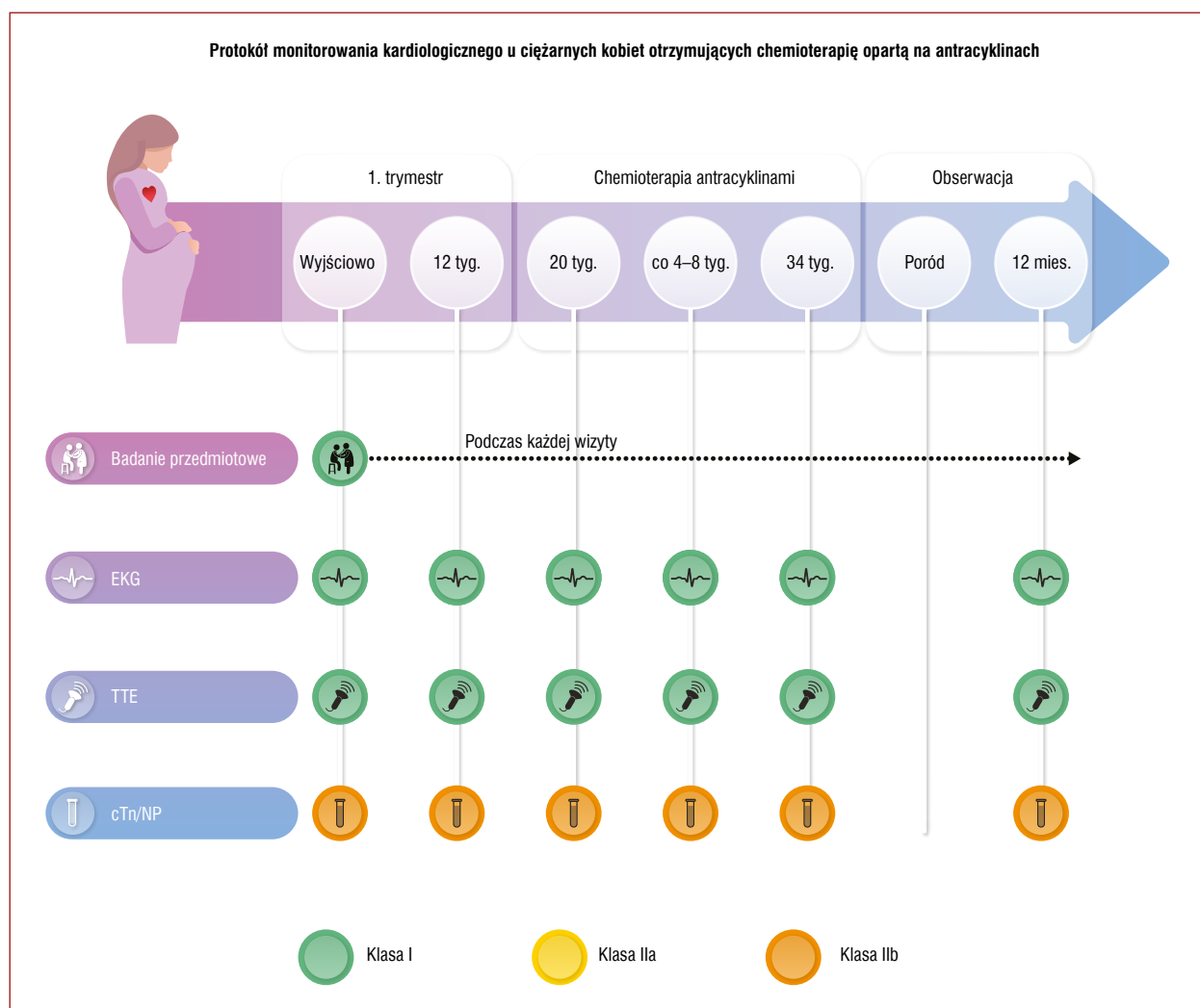
Optymalny wybór protezy zastawkowej jest wciąż przedmiotem dyskusji ze względu na ryzyko przyspieszonego rozwoju zwyrodnienia biologicznej protezy zastawkowej, a także ryzyko krwawienia u pacjentów z rozległymi przerzutami do wątroby, którzy wymagają terapeutycznej antykoagulacji w przypadku wszczepienia zastawki mechanicznej [784, 785]. Do powikłań należy blok AV, wymagający wszczepienia stymulatora u 25% pacjentów [786]. Upośledzona czynność RV często nie poprawia się pomimo wymiany zastawki trójdzielnej i utrzymuje się HF [787]. Może dojść do wytworzenia się skrzepliny na bioprotezie zastawki trójdzielnej, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 miesięcy po

operacji, i można rozważyć doustne leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą VKA. Utrzymujące się zwiększone stężenie serotoniny może być przyczyną włóknienia bioprotezy zastawki. W przypadku niewydolności bioprotezy zastawki w przebiegu przerzutowego rakowiaka z zajęciem serca opisywano interwencje przezcewnikowe z wszczepieniem nowej bioprotezy w uprzednio wszczepioną zastawkę biologiczną (*valve-in-valve*), ale w celu określenia roli takiego leczenia potrzebne są dalsze badania [783, 788, 789].

U pacjentów z zajęciem zastawek po lewej stronie serca w przebiegu rakowiaka należy rozważyć zamknięcie przecieku międzyprzedsionkowego, ale dostępnych jest bardzo niewiele danych dotyczących takiego leczenia.

9.4. Zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich

Amyloidoza łańcuchów lekkich jest dyskracją komórek plazmatycznych, którą typowo leczy się w sposób bardzo podobny do stosowanego w szpiczaku plazmocytowym, w tym za pomocą PI [792]. Może ona współistnieć ze szpiczakiem lub występować niezależnie jako choroba charakteryzująca się nadmiernym wytwarzaniem białek łańcuchów lekkich. Amyloidoza łańcuchów lekkich jest chorobą układową [793, 794], dlatego niezwykle ważne jest, aby zachowywać duży stopień czujności klinicznej w odniesieniu do rozpoznania zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich (AL-CA, *amyloid light-chain cardiac amyloidosis*), ponieważ dokładne rozpoznanie wymaga kombinacji specjalistycznych badań dodatkowych (ryc. 43) [290, 793, 795, 796]. Oznaczenie biomarkerów



Rycina 41. Protokół monitorowania kardiologicznego u ciężarnych kobiet otrzymujących chemioterapię opartą na antracyklinach
Skróty: cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; NP, peptydy natriuretyczne; TTE, echokardiografia przezklatkowa

Tabela zaleceń 47 — Zalecenia dotyczące oceny układu krążenia i monitorowania kardiologicznego u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się, aby ciężarne kobiety z chorobą nowotworową, które wymagają kardiotoxycznego leczenia onkologicznego, były prowadzone przez multidyscyplinarny zespół ekspertów (Kardiogrupę ds. postępowania w ciąży) w specjalistycznym ośrodku [741]	I	C
Przed kardiotoxycznym leczeniem onkologicznym u ciężarnych kobiet zaleca się ocenę kardiologiczną obejmującą badanie podmiotowe i przedmiotowe, EKG i echokardiografię [741]	I	C
Podczas kardiotoxycznego leczenia onkologicznego u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową ^c należy rozważyć ocenę kardiologiczną co 1–2 miesiące, w tym TTE	IIa	C
Można rozważyć oznaczanie stężenia cTn wyjściowo oraz podczas chemioterapii antracyklinami u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową	IIb	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cU pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na podawaniu antracyklin
Skróty: cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; TTE, echokardiografia przezklatkowa

sercowych w surowicy jest niezbędnym elementem diagnostyki i oceny rokowania u tych pacjentów [797–799]. Zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich zostało szczegółowo omówione w niedawnym stanowisku ekspertów Grupy Roboczej ESC ds. Chorób Mięśnia

Sercowego i Osierdza (*Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*) [290].

Klasyczna definicja AL-CA na podstawie badań nieinwazyjnych opiera się na podejrzeniu klinicznym, oznaczeniach biomarkerów oraz kryteriach TTE, CMR i scyntygrafii

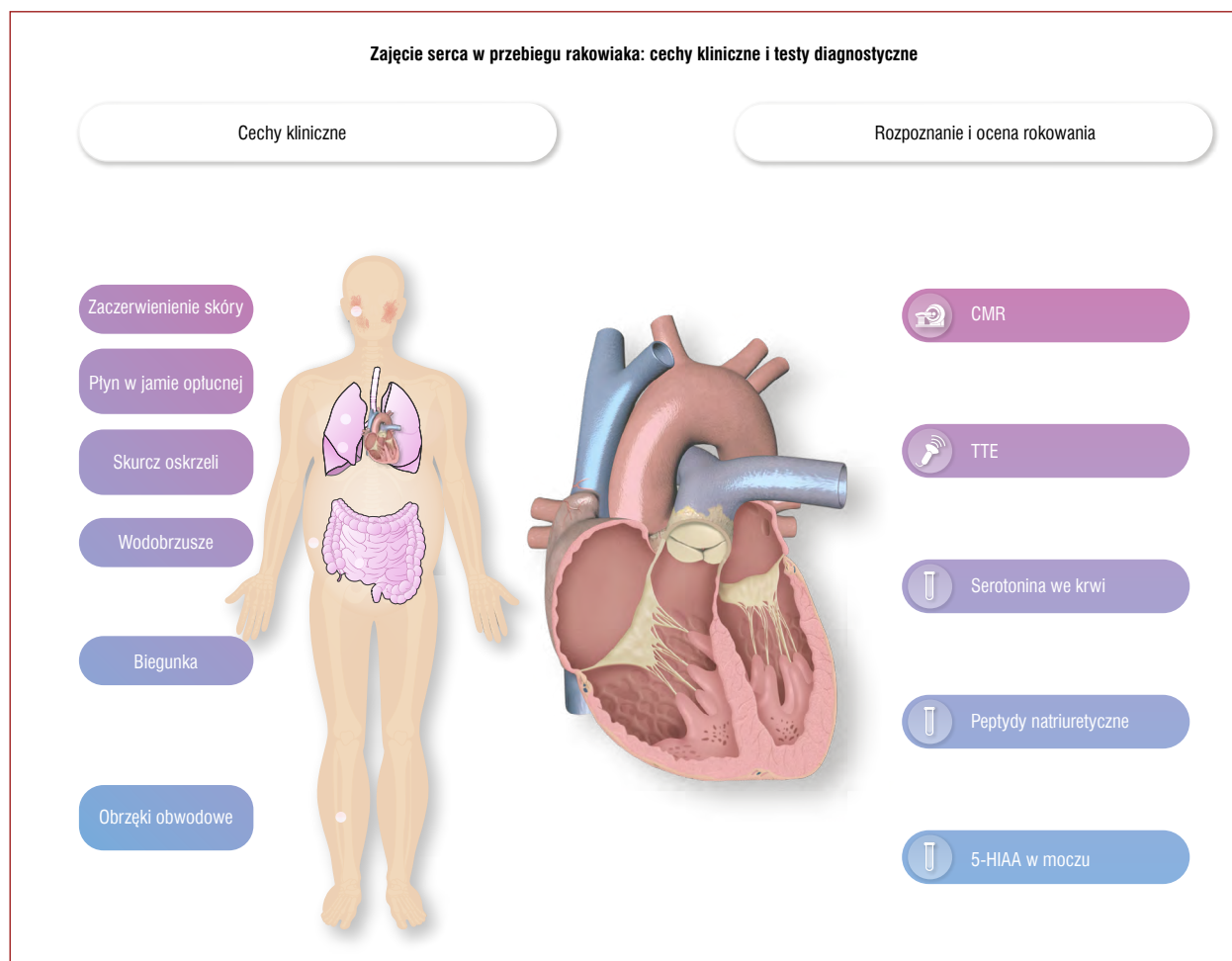
Tabela zaleceń 48 — Zalecenia dotyczące zajęcia serca w przebiegu rakowiaka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się echokardiografię w celu wykrywania zajęcia serca w przebiegu rakowiaka u wszystkich pacjentów z zespołem rakowiaka i zwiększonym stężeniem NP i/lub objawami klinicznymi zajęcia serca w przebiegu rakowiaka, a następnie powtarzanie badania echokardiograficznego w ramach nadzoru co 3 lub 6 mies. w zależności od ciężkości zajęcia serca i stanu klinicznego pacjenta [772, 790, 791]	I	B
Należy rozważyć oznaczenie stężenia NP w celu przesiewowego wykrywania zajęcia serca w przebiegu rakowiaka, a potem w ramach nadzoru co 6 mies. [777–780]	Ila	B
Przed każdym inwazyjnym lub chirurgicznym zabiegiem w obrębie serca zaleca się ocenę przez MDT dla określenia optymalnego leczenia zachowawczego w celu zapobiegania przełomowi rakowiaka	I	C
Zaleca się chirurgiczną wymianę zastawki u objawowych pacjentów z ciężką wadą zastawki trójdzielnej lub płucnej w przebiegu rakowiaka i oczekiwanym przeżyciem ≥ 12 mies. ^d [783, 785]	I	C
Należy rozważyć chirurgiczną wymianę zastawki u pacjentów z bezobjawową ciężką wadą zastawki trójdzielnej lub płucnej w przebiegu rakowiaka, postępującą dysfunkcją/rozstrzenią RV i oczekiwanym przeżyciem ≥ 12 mies. ^d [772]	Ila	C
Zaleca się chirurgiczną wymianę lub naprawę zastawki u objawowych pacjentów z ciężką wadą zastawki mitralnej lub aortalnej w przebiegu rakowiaka i oczekiwanym przeżyciem ≥ 12 mies. [783, 785]	I	C

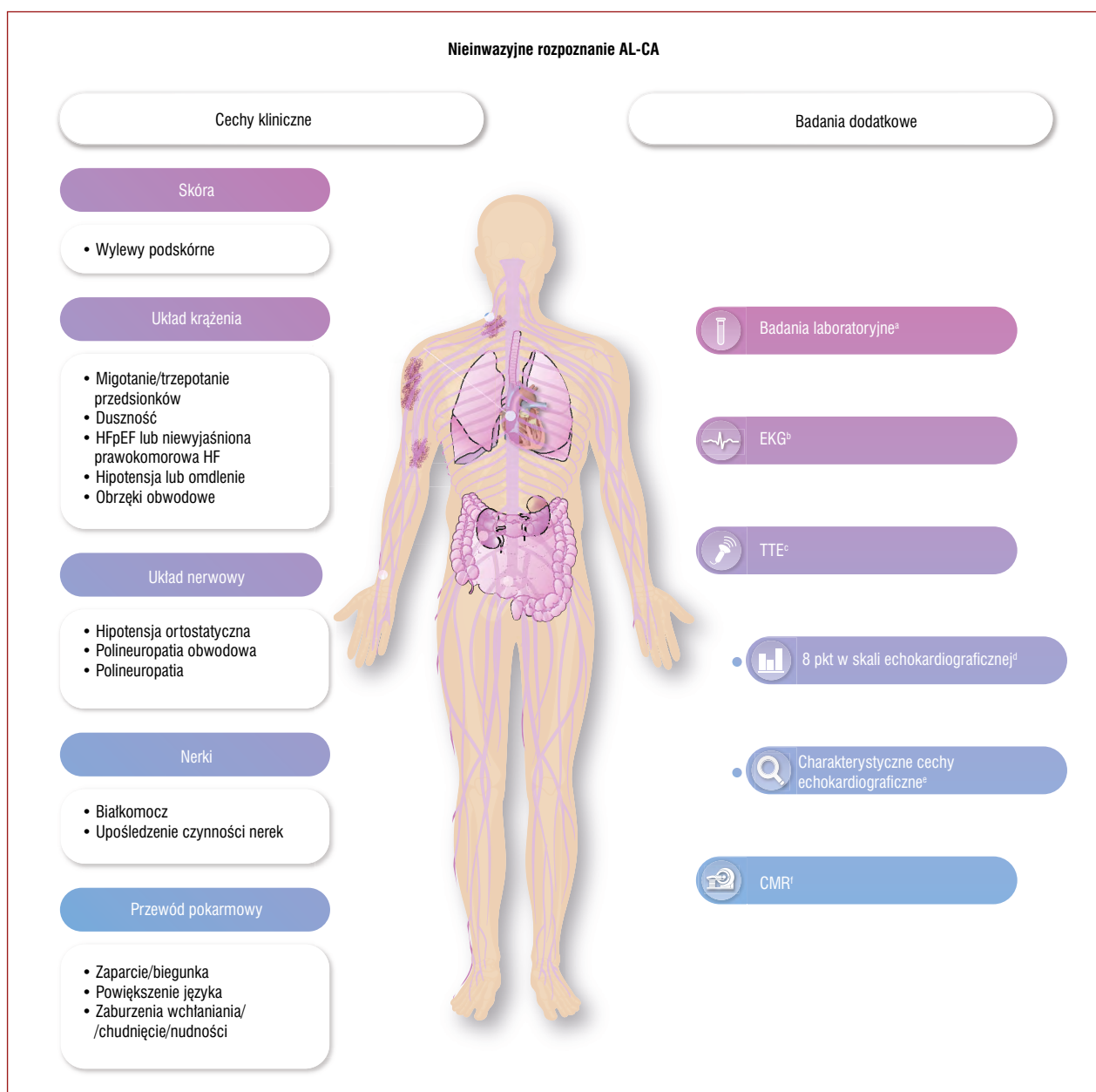
^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cW tym podanie kontrastu z soli fizjologicznej podczas wyjściowego badania w celu wykluczenia drożnego otworu owalnego;

^dW sytuacji kontrolowanego stężenia serotoniny

Skróty: MDT, multidyscyplinarny zespół; NP, peptydy natriuretyczne; RV, prawa komora

**Rycina 42.** Zajęcie serca w przebiegu rakowiaka: cechy kliniczne i testy diagnostyczne

Skróty: 5-HIAA, kwas 5-hydroksyindoloocetowy; CMR, rezonans magnetyczny serca; TTE, echokardiografia przezklatkowa



Rycina 43. Nieinwazyjne rozpoznanie zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich

Poszczególne objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach serca wykorzystywanych w diagnostyce AL-CA są nieswoiste. Kiedy ocenia się prawdopodobieństwo tego rozpoznania, konieczna jest integracja wszystkich danych klinicznych i znalezisk w badaniach diagnostycznych

^aNieproporcjonalnie duże stężenie NT-proBNP, utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny, nieprawidłowe stężenie wolnych łańcuchów lekkich (AL-CA), dodatni wynik elektroforezy białek surowicy i/lub moczu (AL-CA); ^bNieproporcjonalnie mała amplituda zespołów QRS, wczesna choroba układu bódźoprzewodzącego, obraz pseudozawału; ^cNiewyjaśniona grubość ściany LV ≥ 12 mm + 1 lub 2 charakterystyczne cechy echokardiograficzne, lub ≥ 8 pkt w skali echokardiograficznej, idiopatyczny płyn w worku osierdziowym; ^dSkala echokardiograficzna: względna grubość ściany LV (IVS + PW/LVEDD) $> 0,6$ (3 pkt), wskaźnik E/e' > 11 (1 pkt.), TAPSE ≤ 19 mm (2 pkt), GLS $\geq -13\%$ (1 pkt), stosunek skurczowego odkształcenia podłużnego koniuszek/podstawa serca $> 2,9$ (3 pkt.); ^eCharakterystyczne cechy echokardiograficzne: dysfunkcja rozkurczowa stopnia ≥ 2 ; zmniejszenie prędkości s', e' i a' (< 5 cm/s); zmniejszenie GLS do $\geq -15\%$; ^fRozlane podśierdziowe lub pełnościenne LGE, zwiększone natywne wartości T1, nieprawidłowa kinetyka kontrastu gadolinowego (wyzerowanie sygnału z mięśnia sercowego poprzedzające lub następujące jednocześnie z wyzerowaniem sygnału puli krwi); ECV $\geq 0,40\%$ (silnie przemawia za AL-CA)

a, późnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; AL-CA, zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich; CMR, rezonans magnetyczny serca; E, wczesnorozkurczowa prędkość napływu mitralnego w badaniu dopplerowskim w trybie fali pulsacyjnej; e', wczesnorozkurczowa prędkość ruchu pierścienia mitralnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; EKG, elektrokardiogram; ECV, frakcja objętości pozakomórkowej; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HF, niewydolność serca; HFpEF, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; IVS, przegroda międzykomorowa; LGE, późne wzmocnienie po podaniu gadolinu; LV, lewa komora; LVEDD, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu BNP; PW, ściana tylna lewej komory; s', skurczowa prędkość ruchu pierścienia trójdzielnego w tkankowej echokardiografii dopplerowskiej; TAPSE, amplituda skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego; TTE, echokardiografia przezskłatkowa

mięśnia sercowego (ryc. 43). Charakterystycznym sygnałem wskazującym na AL-CA jest utrzymujące się zwiększone stężenie troponiny i nieproporcjonalnie duże stężenie NT-proBNP (zwykle >300 ng/l bez niewydolności nerek ani AF) w stosunku do parametrów czynności komory w TTE [800]. Zmniejszenie GLS z charakterystycznym oszczędzeniem koniuszka (zachowane prawidłowe wartości GLS w obszarze koniuszka LV) uważa się za swoiste dla amyloidozy serca, ale nie jest ono pomocne w różnicowaniu między amyloidozą łańcuchów lekkich a amyloidozą transtyretynową [801]. Dodatkowo GLS $\geq -15\%$ może służyć jako niezależny wskaźnik prognostyczny pogorszenia łącznej przeżywalności u pacjentów z AL-CA [802]. Nową referencyjną nieinwazyjną metodą diagnostyczną stał się CMR z LGE i mapowaniem parametrycznym (ryc. 43) [803, 804]. Scyntygrafia mięśnia sercowego może pozwalać na różnicowanie między amyloidozą transtyretynową a AL-CA, a dodatkowym argumentem jest obecność białka monoklonalnego [290]. U pacjentów z podejrzeniem AL-CA należy rozważać EMB, jeżeli CMR nie jest diagnostyczny [290]. Rzadkim stanem, który może współistnieć z AL-CA, jest choroba odkładania się łańcuchów lekkich w postaci nieamyloidowej (*light-chain deposition disease*), która często wiąże się z rozległym zajęciem nerek i złym rokowaniem [799].

Ostatnio w ramach systemu klasyfikacji AL-CA wykazano prognostyczne znaczenie stężenia cTnT i NT-proBNP [797]. Kryteria progresji choroby serca zdefiniowano jako progresję stężenia NT-proBNP (wzrost o >30% i do >300 ng/l), progresję stężenia cTnT (wzrost o $\geq 33\%$) lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej (spadek o $\geq 10\%$) [805–807]. Natomiast ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie zmniejszenia stężenia NT-proBNP lub poprawy klasy czynnościowej według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*New York Heart Association*) jest wciąż problematyczna.

Zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich często wywołuje HF, poważne zaburzenia rytmu serca, hipotensję ortostatyczną, nagłe zgony sercowe i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy tętniczej i żyłnej [808–810]. Beta-adrenolityki, ACEI, ARB lub połączenie ARB z inhibitorem neprylizyny mogą nie być dobrze tolerowane z powodu hipotensji [290]. Leczenie AF w tej grupie pacjentów jest bardzo złożone. Preferowanym lekiem antyarytmicznym jest amiodaron, a naparstnica powinna być stosowana ostrożnie. Ze względu na duże ryzyko zakrzepowe u wszystkich pacjentów z AL-CA i AF niezależnie od liczby punktów w skali CHA₂DS₂-VASc zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie, chyba że jest ono przeciwwskazane [290]. W wytycznych dotyczących stosowania wszczepialnych urządzeń, w tym stymulatorów i ICD, nie zawarto zaleceń odnoszących się swoiście do AL-CA i decyzje powinny być podejmowane indywidualnie po dokonaniu multidyscyplinarnej zespołowej oceny [811].

Optymalne systemowe leczenie AL-CA ulega szybkim zmianom, a skuteczność pewnych sposobów leczenia

skojarzonego wciąż się zwiększa [812, 813]. Przeszczepianie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest powszechnie wykorzystywane, ale może być stosowane w leczeniu AL-CA [814]. Metody leczenia AL-CA ewoluują, a obiecujące dane w kwestii poprawy wyników leczenia uzyskano dla daratumumabu i PI [792, 815–817]. Obserwacje kliniczne, ale nie dowody z RCT, wskazują na potencjalną rolę doksycykliny w poprawie przeżywalności u pacjentów z AL-CA [818, 819].

9.5. Wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca

Radioterapia może wywoływać zaburzenia funkcjonowania wszczepialnych urządzeń do elektroterapii serca (CIED, *cardiac implantable electronic devices*) [443, 823]. Ryzyko zaburzeń funkcjonowania CIED wywołanych przez radioterapię zwiększa się zasadniczo wraz z dawką promieniowania [824, 825], ale najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym zaburzeń funkcjonowania CIED jest wielkość ekspozycji na emisję neutronów podczas wysokoenergetycznej radioterapii fotonowej, konwencjonalnie definiowanej jako energia wiązki >10 megawoltów (MV) [824, 826, 827]. U pacjentów z CIED preferowana jest więc radioterapia niewytwarzająca neutronów [826].

Nieprawidłowe funkcjonowanie CIED wywołane przez radioterapię może manifestować się jako: 1) przemijająca interferencja, z nieprawidłową aktywacją urządzenia tylko podczas napromieniania; 2) przestawienie parametrów urządzenia do ustawień fabrycznych, odwracalne poprzez przeprogramowanie urządzenia; oraz rzadko 3) trwałe uszkodzenie urządzenia z powodu bezpośredniego napromieniania CIED [826, 827].

Kliniczne konsekwencje nieprawidłowego funkcjonowania CIED obejmują hamowanie stymulacji oraz nieprawidłową stymulację z maksymalną częstością zaprogramowaną dla stymulacji z adaptowaną częstością [826]. Kliniczne efekty nieprawidłowego funkcjonowania są największe wtedy, gdy pacjent jest zależny od stymulatora. Teoretycznie nadczułość mogłaby prowadzić do nieuzasadnionych wyładowań ICD, ale nie opisywano tego w piśmiennictwie [826].

W bardziej współczesnych rejestrach donoszono o co najwyżej minimalnym niekorzystnym wpływie radioterapii na funkcjonowanie CIED [827, 828]. Ponieważ jednak nie można przewidzieć zachowania CIED znajdującego się w polu radioterapii lub blisko tego pola, w celu minimalizacji ryzyka dla pacjenta należy przestrzegać ogólnych zaleceń (ryc. 44–46) [188, 824, 825].

Pacjenci z CIED powinni być oceniani przez kardiologa/elektrofizjologa w celu oceny ryzyka nieprawidłowego funkcjonowania CIED, a także informowani o potencjalnych zagrożeniach związanych z radioterapią [443]. U pacjentów ze stymulatorem umożliwiającym stymulację z adaptowaną częstością rytmu należy rozważyć czasową deaktywację czujnika na okres radioterapii. Mimo że w kilku publikacjach zalecono inaktywację terapii

Tabela zaleceń 49 — Zalecenia dotyczące rozpoznawania i monitorowania zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się echokardiografię oraz oznaczenie stężenia NP i cTn w celu rozpoznawania AL-CA u pacjentów z dyskrazją komórek plazmatycznych [290, 820–822]	I	B
Zaleca się CMR u pacjentów z podejrzeniem AL-CA [290, 803, 804]	I	A
U pacjentów z podejrzeniem AL-CA należy rozważyć EMB, jeżeli CMR nie jest diagnostyczny [290]	Ila	C
U pacjentów z AL-CA z grupy dużego ryzyka ^c , którzy wymagają stosowania PI, podczas pierwszego cyklu leczenia należy rozważyć hospitalizację i monitorowanie EKG w warunkach szpitalnych [808, 811]	Ila	C

^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych; ^cNa podstawie wyjściowej oceny za pomocą narzędzi opracowanych przez HFA-ICOS do oceny ryzyka podczas stosowania PI (patrz rozdz. 4)

Skróty: AL-CA, zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich; CMR, rezonans magnetyczny serca; cTn, troponina sercowa; EKG, elektrokardiogram; EMB, biopsja endomiokardialna; HFA, Asocjacja Niewydolności Serca; ICOS, Międzynarodowe Towarzystwo Kardioonkologii; NP, peptydy natriuretyczne; PI, inhibitory proteasomu

antytachyarytmicznej u pacjentów z ICD, albo poprzez przeprogramowanie urządzenia, albo poprzez przyłożenie magnesu, jest to rzadko wykonywane w praktyce klinicznej [826].

Urządzenia do elektroterapii serca nie powinno znajdować się bezpośrednio w polu radioterapii, a łączna dawka nie powinna przekraczać 2 Gy w przypadku stymulatora oraz 1 Gy w przypadku ICD [827]. Jeżeli CIED znajduje się na drodze planowanej wiązki promieniowania, może również utrudniać odpowiednie leczenie guza. Energia wiązki fotonów powinna wynosić <10 MV, ponieważ powyżej tej wartości progowej zwiększa się ryzyko nieprawidłowego funkcjonowania lub uszkodzenia urządzenia. Jeżeli potrzebne są większe dawki lub nie można spowodować, aby CIED znajdowało się poza obrębem wiązki, należy rozważyć usunięcie i przemieszczenie urządzenia poza wiązkę, chociaż będzie to konieczne jedynie bardzo rzadko. Głównym powodem przemieszczenia urządzenia jest umożliwienie odpowiedniego leczenia guza za pomocą radioterapii, ale należy również brać pod uwagę możliwość nieprawidłowego funkcjonowania/uszkodzenia CIED spowodowanego radioterapią i w rezultacie konieczności wymiany urządzenia [826]. Eksplantacja i przemieszczenie CIED wiąże się jednak z istotnymi zagrożeniami, w tym ryzykiem zakażenia, co może mieć szczególne znaczenie u pacjentów otrzymujących chemioterapię lub w stanie immunosupresji. U większości pacjentów, u których planuje się definitywne leczenie guza, stosunek korzyści do ryzyka będzie zwykle przemawiał za przemieszczeniem urządzenia, natomiast u pacjentów poddawanych paliatywnej radioterapii lub z istotnymi chorobami współistniejącymi można uniknąć przemieszczenia urządzenia [826]. Te decyzje powinny być podejmowane po dokonaniu multidyscyplinarnej zespołowej oceny i w porozumieniu z pacjentem. Nie zaleca się przemieszczania urządzenia, jeżeli maksymalna łączna dawka pochłonięta przez CIED wynosi <5 Gy, ponieważ ryzyko uważa się wówczas za nieistotne [826, 828].

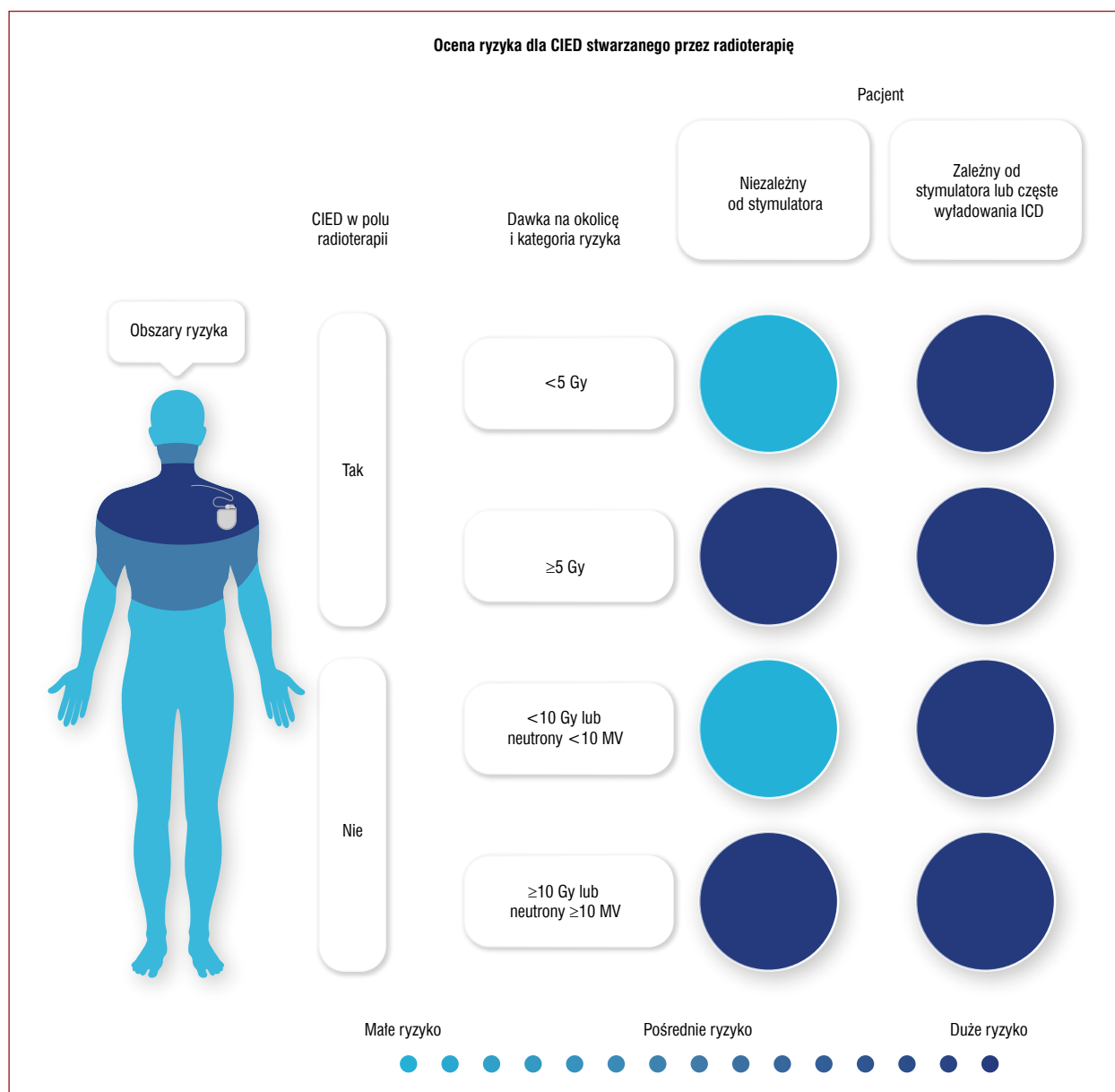
Podczas każdej sesji radioterapii należy zachowywać ciągły kontakt wzrokowy i głosowy z pacjentem. U pacjentów z ICD należy okresowo dokonywać kontroli urządze-

nia, zwłaszcza w przypadku stosowania wiązki fotonów o energii >10 MV [827, 829]. Wydaje się, że u pacjentów poddawanych radioterapii wiązką elektronów lub wiązką fotonów o energii rzędu kilowoltów kontrola CIED jest na ogół niepotrzebna [827]. U pacjentów poddawanych radioterapii wiązką protonów należy zwrócić szczególną uwagę na neutronową składową wiązki, ponieważ ryzyko przestawienia parametrów urządzenia jest potencjalnie istotne [824, 830]. Urządzenie do elektroterapii serca powinno zostać ponownie skontrolowane w ciągu 2 tygodni od zakończenia radioterapii. W celu optymalizacji nadzoru nad pacjentem pomocne może być systematyczne zdalne monitorowanie CIED [831].

10. INFORMOWANIE PACJENTÓW, KOMUNIKACJA I UDZIAŁ PACJENTÓW W LECZENIU

Zasadnicze znaczenie dla skutecznego leczenia pacjentów z chorobą nowotworową i CVD ma współpraca między różnymi specjalistami a pacjentami. Należy stosować właściwy język i komunikację, aby umożliwić pacjentom uzyskanie jednoznacznych i dokładnych informacji na temat ich stanu, a także odgrywanie aktywnej roli w leczeniu [11].

Pierwszym celem tego procesu jest zwiększenie świadomości pacjenta w kwestii możliwej obecności lub rozwoju CVD, albo w trakcie choroby nowotworowej, albo po zastosowaniu jakiegoś rodzaju leczenia onkologicznego. Pacjenci powinni rozumieć, że nowotwory i CVD mają wiele wspólnych czynników ryzyka, a zmniejszenie tego ryzyka ma zasadnicze znaczenie dla zapobiegania nowotworom, ich nawrotom, a także rozwojowi lub pogorszeniu CVD w trakcie leczenia onkologicznego bądź po jego zakończeniu. Na zakończenie chemioterapii należy informować pacjentów, że w celu wykrycia potencjalnie odwracalnych stadiów toksyczności sercowo-naczyniowej potrzebny jest zindywidualizowany plan dalszej obserwacji w połączeniu z systematycznymi ocenami stanu zdrowia układu krążenia. Pacjentom z chorobą nowotworową należy oferować edukację, poradnictwo i wsparcie w celu promocji zdrowego stylu życia i leczenia poddających się

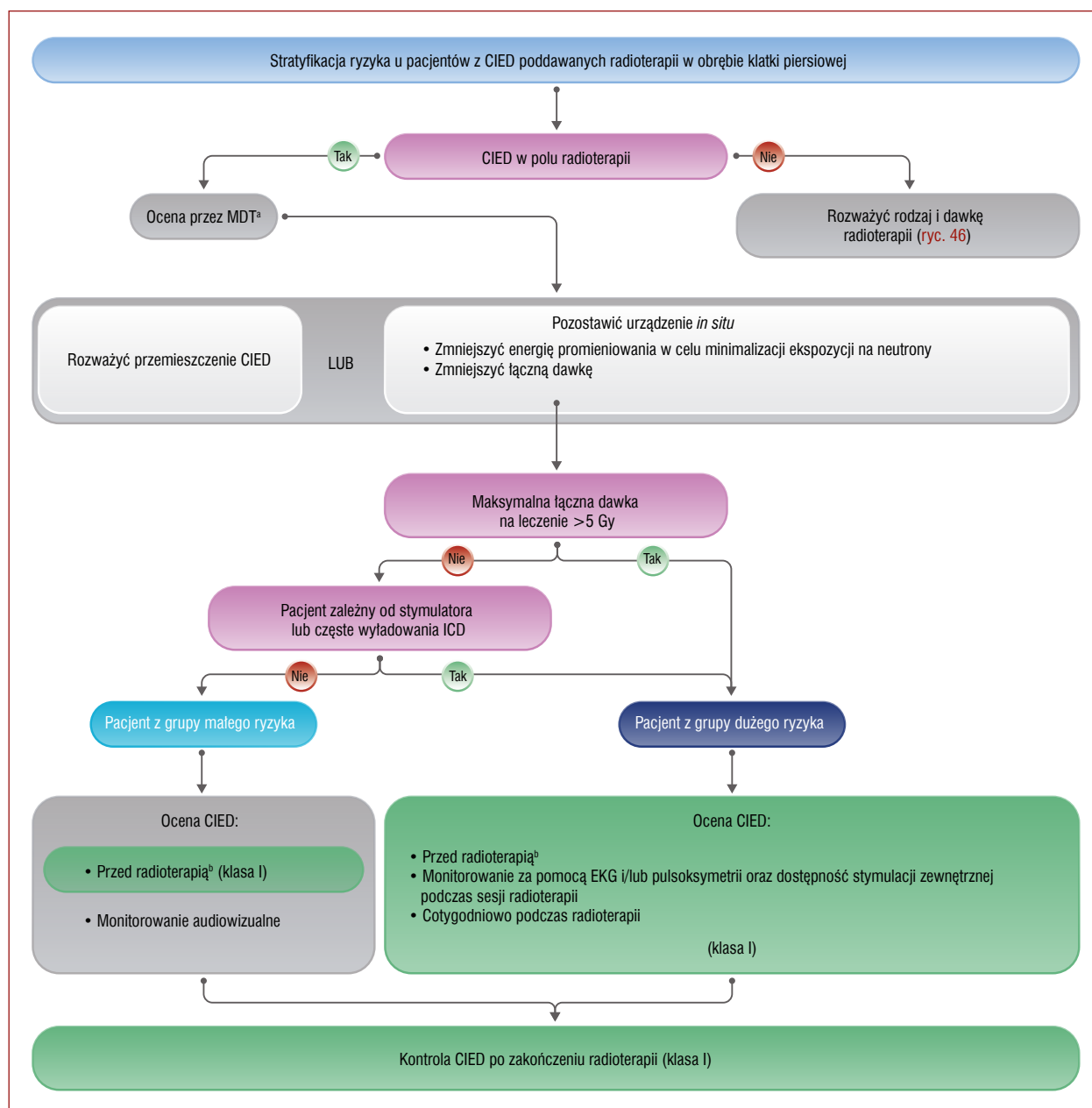


Rycina 44. Stratyfikacja ryzyka u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca poddawanych radioterapii
Skróty: CIED, wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca; ICD, implantowany kardiowerter-defibrylator

modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, aby można było zmniejszyć obciążenie powikłaniami w trakcie leczenia onkologicznego i po jego zakończeniu. Pacjenci powinni otrzymywać wskazówki, jak rozpoznawać i zgłaszać objawy podmiotowe i przedmiotowe CVD, aby możliwe było niezwłoczne zastosowanie skutecznego leczenia, najlepiej bez przerywania leczenia onkologicznego. Należy również zalecać pacjentom, aby nie przerywali leczenia kardioprotekcyjnego bez porozumienia z lekarzem, nawet jeżeli nastąpi u nich poprawa czynności serca. Aby ułatwić realizację tego złożonego celu, można wykorzystywać specjalnie zaprojektowane ulotki [832, 833], a także narzędzia cyfrowe (ryc. 47).

11. ROLA TOWARZYSTW NAUKOWYCH W PROMOCJI I ROZWOJU KARDIOONKOLOGII WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

Kardioonkologia jest subspecjalnością, w której w ostatnich latach nastąpił ogromny rozwój i wzrost, a w niemal wszystkich krajowych i międzynarodowych towarzystwach powołano grupy robocze ds. kardiologii. Co więcej, towarzystwa onkologiczne i inne towarzystwa medyczne również zaczęły wykazywać większe zainteresowanie kardiologii. Do ważnych zadań tych towarzystw naukowych należą badania kliniczne, edukacja i wsparcie. Strategiczny plan i misja ESC-CCO obejmują poprawę prewencji,



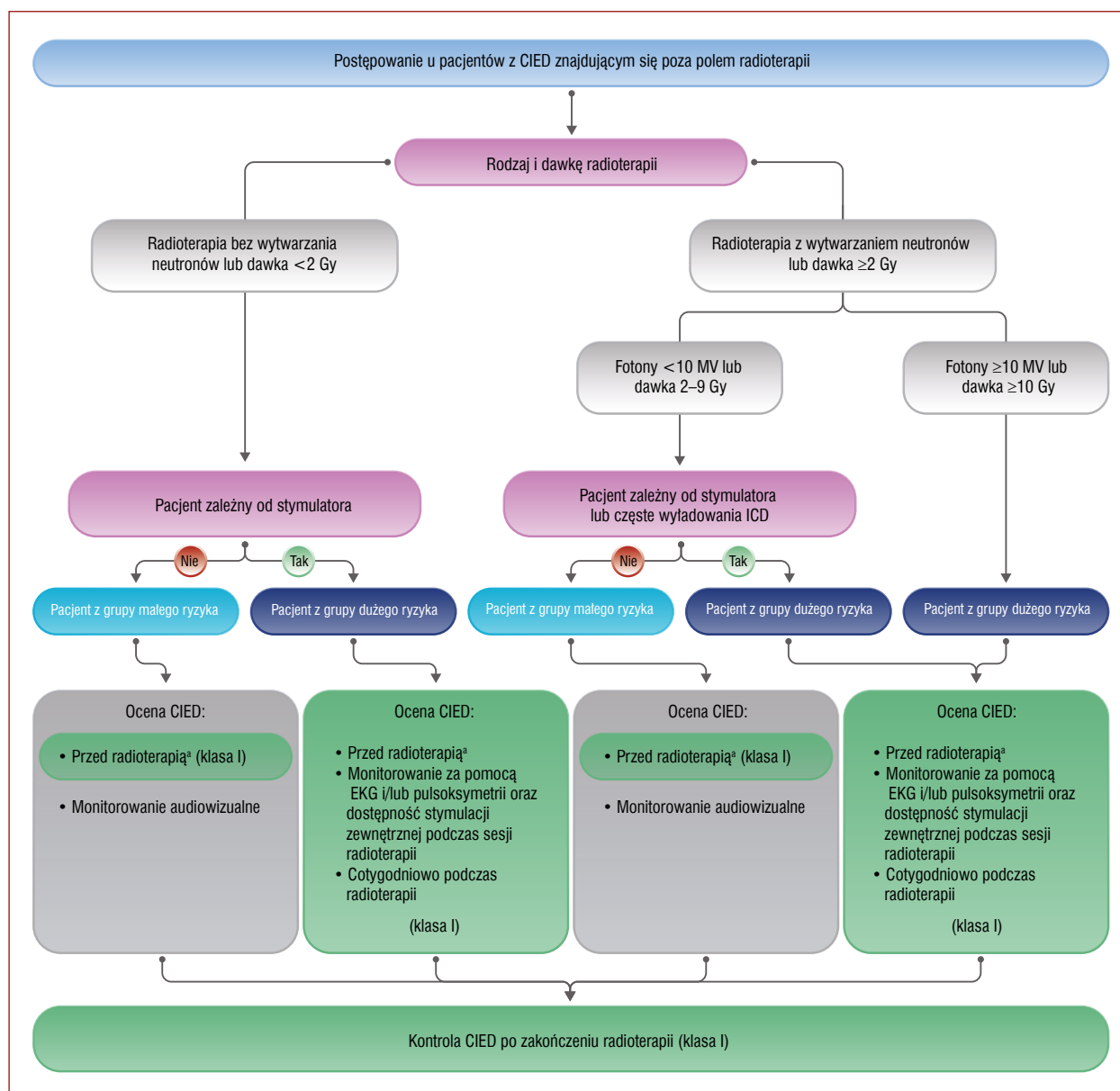
Rycina 45. Postępowanie u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca znajdującym się w obrębie wiązki radioterapii ^aPodczas multidyscyplinarnej oceny należy rozważyć: 1) czy CIED nie utrudnia podania dawki radioterapii do guza; 2) czy radioterapia może wpłynąć na czynność CIED (należy dążyć do tego, aby dawka nie przekraczała 2 Gy w przypadku stymulatora oraz 1 Gy w przypadku ICD); 3) ryzyko związane z przemieszczeniem CIED: zakażenie (zwłaszcza u pacjentów z upośledzeniem odporności), powikłania zabiegowe (np. krwawienie w przypadku małopłytkowości); u młodszych pacjentów z dobrym rokowaniem należy rozważyć długoterminowe następstwa utraty miejsca dostępu (ekstrakcja elektrody/zakrzepica wywołana przez radioterapię); ^bJeżeli ostatnia kontrola CIED przez >3 miesiącami Skróty: CIED, wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca; EKG, elektrokardiogram; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MDT, multidyscyplinarny zespół

rozpoznawania i leczenia CTR-CVT oraz rozwój standardów opieki nad pacjentami z chorobą nowotworową (ryc. 48).

12. GŁÓWNE PRZESŁANIA

Niniejsze wytyczne to pierwsze wytyczne ESC dotyczące kardiologii, w których zawarto 272 nowe zalecenia. Główne przesłania z tych wytycznych są następujące:

- podstawową zasadą kardiologii jest integracja, a udzielający świadczeń z zakresu kardiologii muszą dysponować szeroką wiedzą z zakresu kardiologii, onkologii i hematologii. Komunikacja między różnymi specjalistami ma zasadnicze znaczenie dla optymalizacji opieki nad pacjentami z chorobą nowotworową i CVD;



Rycina 46. Postępowanie u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca znajdującym się poza polem radioterapii

^aJeżeli ostatnia kontrola CIED przez >3 miesiącami

Skróty: CIED, wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca; EKG, elektrokardiogram; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator

- programy kardioonkologiczne ułatwiają leczenie onkologiczne poprzez minimalizację niepotrzebnych przerw w leczeniu oraz występowania CTR-CVT w obrębie całego spektrum opieki onkologicznej. U pacjentów, u których wystąpi CTR-CVT, konieczna jest multidyscyplinarna zespołowa ocena stosunku korzyści do ryzyka w przypadku przerwania leczenia onkologicznego;
- opracowano nową międzynarodową definicję CTR-CVT (tab. 3);
- ryzyko toksyczności sercowo-naczyniowej jest dynamiczną zmienną. Niniejsze wytyczne mają w założeniu umożliwić spersonalizowane podejście do opieki

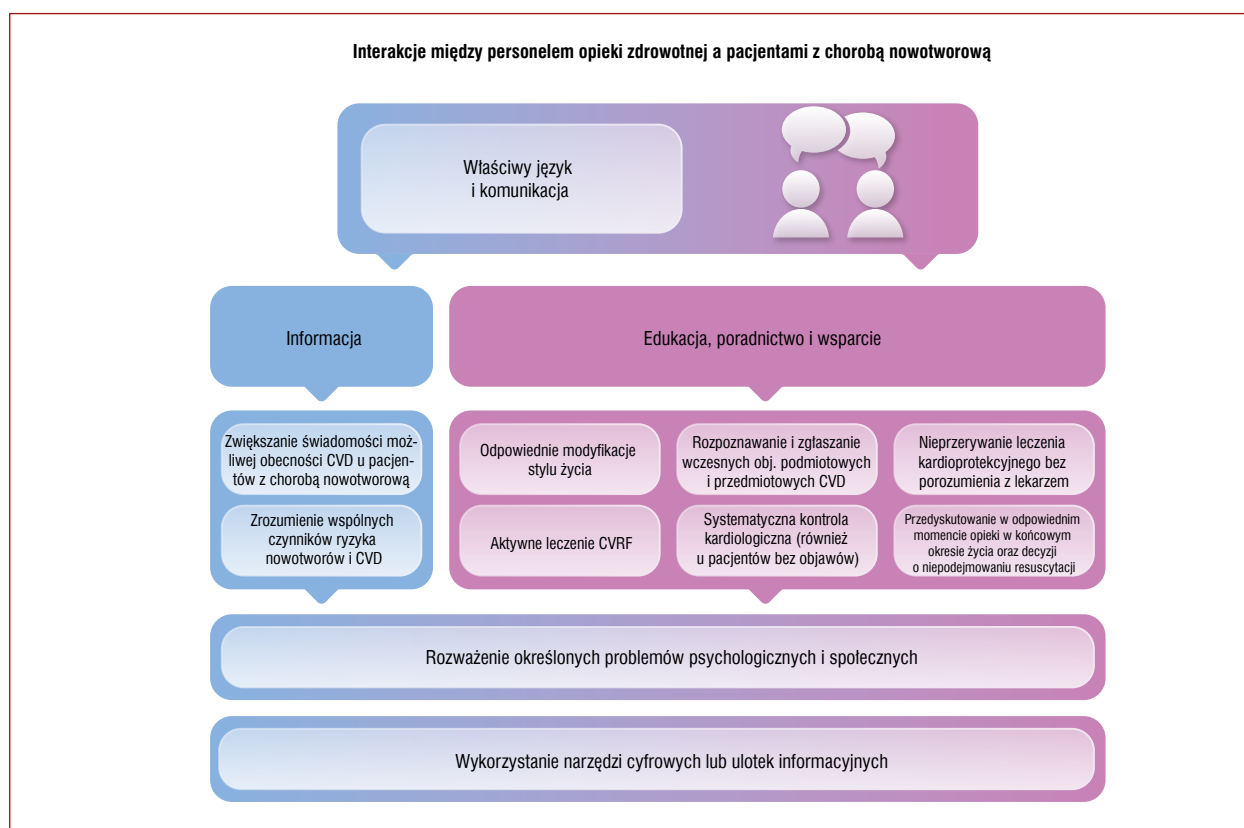
w zależności od ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej oszacowanego przed leczeniem onkologicznym. Zaleca się w związku z tym wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, u których planuje się zastosowanie potencjalnie kardiotoxycznego leczenia onkologicznego. Umożliwia to zespołowi onkologicznemu uwzględnienie ryzyka sercowo-naczyniowego, kiedy dokonuje się wyboru leczenia onkologicznego, a także pozwala na edukację pacjentów w kwestii ich ryzyka sercowo-naczyniowego oraz personalizację strategii nadzoru kardiologicznego i dalszej obserwacji;

Tabela zaleceń 50 — Zalecenia dotyczące stratyfikacji ryzyka i monitorowania u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca poddawanych radioterapii

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się stratyfikację ryzyka z uwzględnieniem planowanego rodzaju promieniowania i jego energii, dawki pochłoniętej przez CIED, rodzaju urządzenia u pacjenta oraz zależności pacjenta od stymulacji [824, 825, 827, 828]	I	C
U pacjentów poddawanych radioterapii zaleca się kontrolę CIED u wszystkich pacjentów przed radioterapią oraz po jej zakończeniu, a także podczas radioterapii w zależności od indywidualnego ryzyka [824, 826]	I	C
U pacjentów z CIED poddawanych radioterapii, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i/lub dysfunkcji urządzenia, zaleca się monitorowanie EKG i/lub pulsoksymetrię podczas każdej sesji radioterapii [827, 829, 831]	I	C

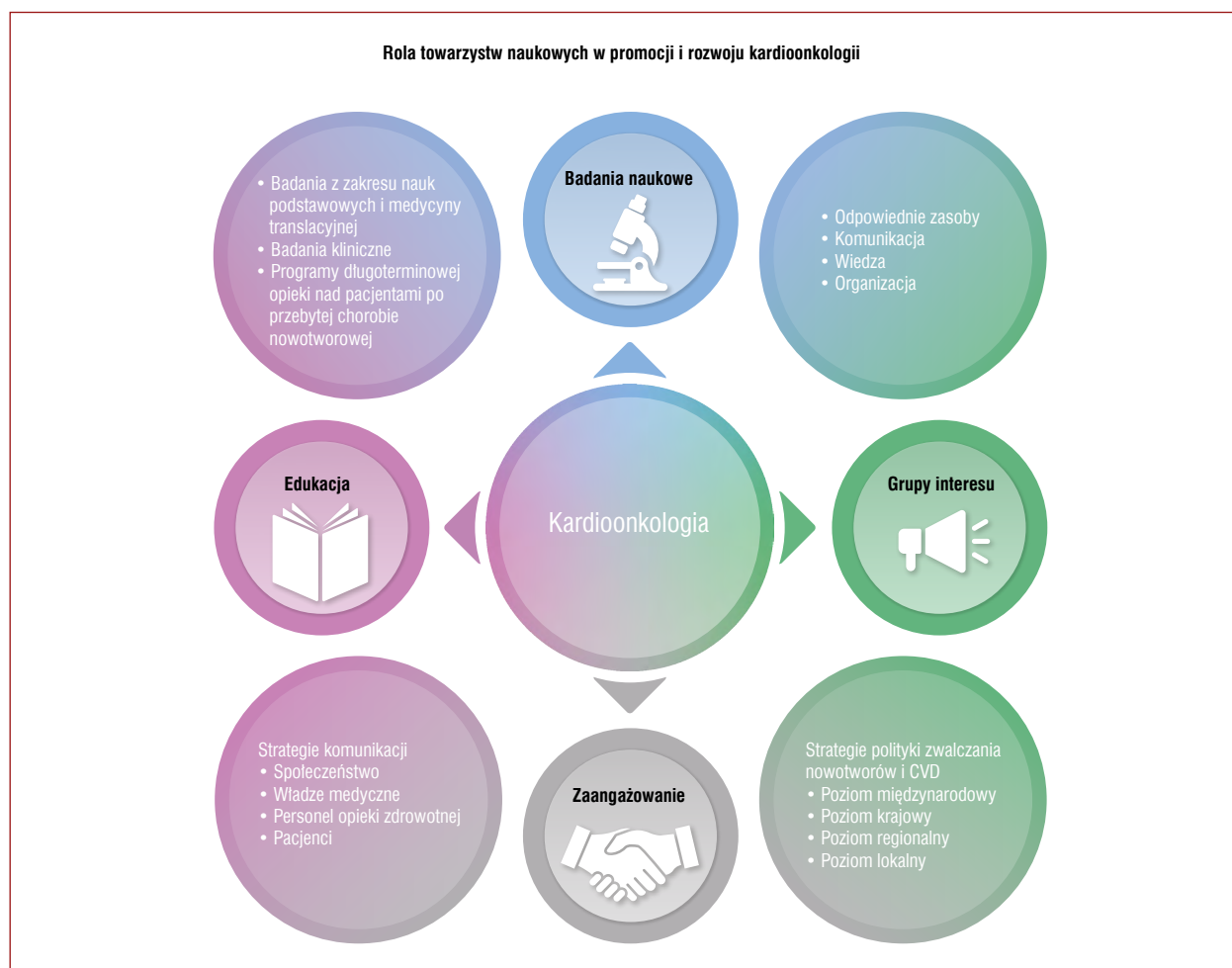
^aKlasa zaleceń; ^bPoziom wiarygodności danych

Skróty: CIED, wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca; EKG, elektrokardiogram

**Rycina 47.** Informowanie pacjentów, komunikacja i udział pacjentów w leczeniu

Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

- celem pierwotnej prewencji toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ krążenia jest unikanie lub minimalizacja rozwoju CTR-CVT u pacjentów bez CVD;
- pojęcie prewencji wtórnej odnosi się do interwencji u pacjentów z uprzednio obecną CVD, w tym z wcześniejszą lub nową CTR-CVT. Zaleca się multidyscyplinarną zespołową ocenę, jeżeli u pacjentów z chorobą nowotworową występuje złożona CVD, która może wpływać na leczenie onkologiczne;
- zaleca się określenie i wdrożenie odpowiedniego planu prewencji i nadzoru w związku z potencjalnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. W celu ułatwienia leczenia onkologicznego i poprawy rokowa-



Rycina 48. Rola towarzystw naukowych w promocji i rozwoju kardiologii
Skróty: CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego

nia u pacjentów konieczne jest optymalne leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i uprzednio obecnych CVD;

- przedstawiono szczegółowe szlaki monitorowania podczas leczenia onkologicznego — w tym za pomocą echokardiografii 3D, pomiarów GLS oraz oznaczeń biomarkerów sercowych — w celu wykrywania toksyczności sercowo-naczyniowej w zależności od rodzaju stosowanego leczenia oraz wyjściowej oceny ryzyka toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ krążenia;
- zalecenia dotyczące leczenia CTRCD podczas leczenia onkologicznego i po jego zakończeniu zależą od ciężkości i objawów CTRCD. Przedstawiono nowe wskazówki zakładające kontynuację podawania trastuzumabu jednocześnie z rozpoczęciem kardioprotekcyjnej farmakoterapii u pacjentek z rakiem piersi, u których wystąpiła bezobjawowa umiarkowana CTRCD (LVEF 40%–49%);
- zachęca się do stosowania usystematyzowanego algorytmu (ocena wg schematu TBIP) w celu ułatwienia decyzji dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z chorobą nowotworową i AF lub VTE;
- po zakończeniu leczenia onkologicznego ciężar uwagi zespołu kardiologicznego przesuwa się na koordynację długoterminowej obserwacji. Zaczyna się to od oceny po zakończeniu leczenia, dokonywanej w ciągu pierwszego roku po leczeniu u tych pacjentów z chorobą nowotworową, u których zastosowano kardioprotekcyjne leczenie onkologiczne, w celu ponownej oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej oraz zaplanowania długoterminowego nadzoru;
- przedstawiono nowy algorytm (ryc. 37) mający ułatwiać odstawienie leków kardiologicznych u pacjentów, którzy przeżyli chorobę nowotworową;
- pacjenci z chorobą nowotworową, pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej oraz rodziny/opiekunowie pacjentów powinni otrzymywać wskazówki dotyczące zdrowego stylu życia oraz rozpoznawania i zgłaszania objawów podmiotowych i przedmiotowych CVD, aby możliwe było niezwłoczne zasto-

sowanie skutecznego leczenia bez przerywania leczenia onkologicznego;

- pacjenci muszą w razie potrzeby otrzymywać wsparcie psychologiczne, a także jednoznaczne i dokładne informacje na temat ich stanu, aby mogli odgrywać aktywną rolę w leczeniu i lepiej przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia onkologicznego i kardiologicznego.

13. PRZYSZŁE POTRZEBY

Liczba wyspecjalizowanych ośrodków kardioonkologicznych jest mała i zarówno w Europie, jak i na całym świecie większość pacjentów jest oceniana w ogólnych ośrodkach kardiologicznych. Potrzebne są strategiczne inwestycje w sieci opieki kardioonkologicznej oraz udzielanie świadczeń z tego zakresu w celu zaspokojenia przewidywanego zwiększonego zapotrzebowania klinicznego w najbliższej przyszłości [834], a także w celu ułatwienia badań naukowych, szkolenia i edukacji. Pilnie potrzebne jest wprowadzenie sformalizowanego szkolenia podyplomowego w tej dziedzinie, trwającego co najmniej rok. Może ono obejmować: 1) uzyskanie szerokiej wiedzy z zakresu kardiologii, onkologii i hematologii; 2) uzyskanie kompetencji w zakresie prewencji, monitorowania i leczenia CTR-CVT u pacjentów z chorobą nowotworową w wyspecjalizowanych przychodniach kardioonkologicznych; 3) szpitalne świadczenia konsultacyjne; oraz 4) oddzielny czas na uzyskanie kompetencji w zakresie obrazowania układu krążenia, HF oraz angiologii.

W celu zaspokojenia przyszłych potrzeb wymagana jest współpraca między świadczeniodawcami w opiece zdrowotnej, ośrodkami prowadzącymi badania kliniczne i badania naukowe z zakresu nauk podstawowych, władzami medycznymi, instytucjami regulującymi sferę ochrony zdrowia, grupami interesu oraz stowarzyszeniami pacjentów (patrz rozdz. 11).

Podczas opracowywania niniejszych wytycznych stało się jasne, że w przypadku wielu zagadnień brakuje RCT, które dostarczyłyby danych ułatwiających podejmowanie decyzji, i w rezultacie wiele zaleceń sformułowano z poziomem wiarygodności danych naukowych C. Jest to dodatkowo komplikowane przez szybkie tempo rozwoju nowych metod leczenia onkologicznego w sytuacji dynamicznego prawdopodobieństwa toksyczności sercowo-naczyniowej. W celu uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej i udzielenia definitywnych odpowiedzi potrzebne są więc badania z dużą liczbą pacjentów i dłuższym czasem obserwacji. Na przyszłość priorytetowe są następujące strategie i obszary badań:

- nowe protokoły prób klinicznych ukierunkowanych na populację pacjentów z chorobą nowotworową z grup ryzyka kardiotoxyczności sercowo-naczyniowej;

- walidacja obecnych narzędzi do oceny ryzyka opracowanych przez HFA-ICOS oraz algorytmów nadzoru nad pacjentami;
- ocena nowych technologii wykrywania wczesnej CTRCD, z rozszerzeniem zestawu biomarkerów oraz określeniem charakterystyki zmian tych parametrów we wczesnej fazie uszkodzenia mięśnia sercowego;
- doskonalenie skal oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (np. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, SYNTAX), aby można je było stosować swoiście w populacjach pacjentów z chorobą nowotworową;
- optymalne postępowanie w przypadku steroidoopornej toksyczności sercowo-naczyniowej związanej ze stosowaniem ICI oraz długoterminowych następstw tego leczenia w układzie krążenia;
- kryteria doboru pacjentów do współczesnego przezskórnego strukturalnego (TAVI, Mitraclip, urządzenia do zamykania LAA) i elektrofizjologicznego (abłacja) leczenia CVD u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową;
- algorytmy przewidywania wydłużenia QTc pod wpływem leków onkologicznych u poszczególnych pacjentów.
- ocena przydatności profili genetycznych w przewidywaniu ryzyka określonych rodzajów CTRCD;
- identyfikacja populacji pacjentów z chorobą nowotworową i łagodną lub umiarkowaną CTRCD podczas leczenia onkologicznego, u których można bezpiecznie długoterminowo odstawić leki kardiologiczne;
- optymalne metody długoterminowej przesiewowej oceny populacji pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej w poszukiwaniu powikłań chemioterapii antracyklinami i radioterapii w obrębie śródpiersia;
- stworzenie dużych rejestrów kardioonkologicznych w celu uzyskania dużych zbiorów danych pochodzących z dużych populacji pacjentów;
- zastosowanie sztucznej inteligencji i innych nowych metod analizy danych w celu identyfikacji nowych pacjentów z chorobą nowotworową z grup ryzyka kardiotoxyczności sercowo-naczyniowej oraz nowych parametrów pozwalających przewidywać ryzyko CTR-CVT, odpowiedź na określone interwencje kardioprotekcyjne oraz długoterminowe ryzyko i bezpieczeństwo odstawiania leków kardiologicznych, których podawanie rozpoczęto w trakcie leczenia onkologicznego.

14. LUKI W DOWODACH

Zarówno nowotwory, jak i CVD są ważnymi problemami zdrowia publicznego, wywierającymi ogromny wpływ ekonomiczny i społeczny. Co więcej, CTR-CVT wiąże się ze wzrostem zarówno umieralności z przyczyn sercowo-na-

czyniowych, jak i umieralności z przyczyn onkologicznych, zwłaszcza wtedy, kiedy ogranicza możliwości ukończenia skutecznego leczenia u pacjentów. Zagadnienia na styku nowotworów i CVD budzą jednak szersze zainteresowanie dopiero od niedawna i w wielu dziedzinach nie ma dowodów, co stwarza luki wymagające wypełnienia przez przyszłe badania.

Rola ośrodków kardiologicznych i sieci opieki kardiologicznej:

- mocne dowody wpływu specjalistycznych programów opieki i rehabilitacji kardiologicznej na rokowanie u pacjentów z chorobą nowotworową i pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej;
- określenie roli różnych grup personelu medycznego (w tym pielęgniarek i farmaceutów) w zespołach kardiologicznych;
- sieci opieki kardiologicznej w celu usprawnienia postępowania u pacjentów z chorobą nowotworową i omawiania trudnych przypadków;
- wsparcie ze strony zespołów kardiologicznych podczas prób klinicznych w onkologii i angażowanie się w ich projektowanie (włącznie z przedstawicielami pacjentów);
- określenie sposobów angażowania pacjentów z chorobą nowotworową w ich leczenie kardiologiczne (w tym za pomocą narzędzi cyfrowych).

Badania naukowe, edukacja i szkolenie w kardiologii:

- uzgodnienie powszechnie akceptowanych definicji toksyczności sercowo-naczyniowej, które będą wykorzystywane w badaniach klinicznych w onkologii;
- zdefiniowanie standardów monitorowania toksyczności sercowo-naczyniowej w badaniach klinicznych w onkologii w celu uniknięcia nieoczekiwanych rodzajów toksycznego wpływu na układ krążenia, kiedy nowe leki zostają zarejestrowane do stosowania w praktyce klinicznej;
- odpowiednie modele i systemy, które umożliwią wysokowydajną przesiewową ocenę nowych metod leczenia onkologicznego pod kątem ich toksyczności sercowo-naczyniowej;
- rozwój wiedzy na temat mechanizmów toksyczności sercowo-naczyniowej wywołanej przez nowe leki celowane oraz ICI, a także optymalnego leczenia toksyczności sercowo-naczyniowej;
- rozwój wiedzy na temat wpływu promieniowania na określone struktury w sercu oraz interakcji między kardiologicznym leczeniem systemowym a radioterapią;

- dalsze badania na temat mechanizmów wiążących CVD z nowotworami, na przykład genetycznych predyspozycji do toksyczności sercowo-naczyniowej;
- medycyna spersonalizowana oraz wykorzystanie dużych zbiorów danych i narzędzi sztucznej inteligencji.

Stratyfikacja ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej:

- opracowanie narzędzi do przewidywania ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, obejmujących zarówno czynniki ryzyka związane z leczeniem, jak i czynniki ryzyka związane z pacjentem;
- opracowanie i prospektywna walidacja skal ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej opartych na klinicznych wynikach leczenia;
- dalsze badania na temat roli czynników genetycznych w stratyfikacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej;
- walidacja parametrów CPET w odniesieniu do sercowo-naczyniowych wyników leczenia u pacjentów z chorobą nowotworową.

Prewencja, rozpoznawanie i leczenie CTR-CVT:

- zwiększanie świadomości korzyści z minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą nowotworową w celu zmniejszenia ryzyka CTR-CVT;
- więcej danych na temat roli nowych technologii (biomarkery, zaawansowane techniki echokardiograficzne, CMR itd.) i profili genetycznych w wykrywaniu wczesnej toksyczności sercowo-naczyniowej;
- prospektywne badania, które wykażą wpływ wczesnego rozpoznawania i leczenia CTR-CVT na kliniczne wyniki leczenia i/lub jakość życia (a także kruchość);
- więcej dowodów z prospektywnych RCT w celu określenia, kiedy leki kardioprotekcyjne powodują poprawę klinicznych wyników leczenia u pacjentów;
- dalsze badania na temat potencjału ograniczania CTR-CVT przez aerobowe wysiłki fizyczne;
- RCT w celu oceny (nowych) metod leczenia kardiologicznego u pacjentów z różnymi rodzajami CTR-CVT.

Programy długoterminowej opieki nad pacjentami po przebytej chorobie nowotworowej:

- opracowanie optymalnych programów obserwacji kardiologicznej po leczeniu onkologicznym (badania dotyczące stratyfikacji ryzyka, efektywności protokołów przesiewowej oceny oraz częstotliwości jej dokonywania);
- najlepsze strategie przesiewowego wykrywania CAD wywołanej przez radioterapię;
- dalsze badania dotyczące strategii zapobiegania rozwojowi CVD w długoterminowej obserwacji u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej.

15. PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH ZALECEŃ

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Tabela zaleceń 1 — ogólne podejście do kategoryzacji ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej		
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się stratyfikację ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej przed rozpoczęciem potencjalnie kardiotoksycznego leczenia onkologicznego	I	B
Zaleca się przekazywanie wyników oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej pacjentowi i innemu właściwemu personelowi opieki zdrowotnej	I	C
Zaleca się, aby u pacjentów zaliczonych do grupy małego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej niezwłocznie rozpoczynać leczenie onkologiczne	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się skierowanie do kardiologa przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego	I	C
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie stosunku korzyści do ryzyka w związku z kardiotoksycznym leczeniem onkologicznym przed rozpoczęciem tego leczenia	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio stwierdzoną CVD lub nieprawidłowymi wynikami wyjściowej oceny ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej, którzy wymagają potencjalnie kardiotoksycznego leczenia onkologicznego, zaleca się skierowanie do kardiologa	I	C
Tabela zaleceń 2 — ocena elektrokardiograficzna przed leczeniem onkologicznym		
W ramach wyjściowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się EKG u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie onkologiczne	I	C
U pacjentów z nieprawidłowym wyjściowym EKG zaleca się skierowanie do kardiologa	I	C
Tabela zaleceń 3 — ocena biomarkerów sercowych przed potencjalnie kardiotoksycznym leczeniem		
Zaleca się wyjściowe pomiary stężenia peptydów natriuretycznych i/lub cTn u wszystkich pacjentów z grupy ryzyka CTRCD, jeżeli te biomarkery będą oznaczane podczas leczenia w celu wykrycia CTRCD	I	C
Tabela zaleceń 4 — metody obrazowania serca u pacjentów z chorobą nowotworową		
Zalecenia ogólne		
Jako metodę pierwszego rzutu w celu oceny czynności serca u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się echokardiografię	I	C
Jako preferowaną echokardiograficzną metodę pomiaru LVEF zaleca się echokardiografię trójwymiarową	I	B
Zaleca się pomiar GLS, jeżeli jest on dostępny, u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową, u których wykonuje się echokardiografię	I	C
Wyjściowe obrazowanie serca przed potencjalnie kardiotoksycznym leczeniem		
Zaleca się wyjściową szczegółową TTE przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową z grup dużego i bardzo dużego ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej	I	C
Tabela zaleceń 5 — pierwotna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego		
Przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się leczenie CVRF zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącymi prewencji CVD w praktyce klinicznej	I	C
Tabela zaleceń 6 — wtórna prewencja toksyczności sercowo-naczyniowej leczenia onkologicznego		
Przed leczeniem onkologicznym, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia onkologicznego zaleca się leczenie CVD zgodnie z odpowiednimi wytycznymi ESC	I	C
Tabela zaleceń 7 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas chemioterapii antracyklinami oraz w ciągu pierwszych 12 mies. po leczeniu		
TTE		
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed chemioterapią antracyklinami zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	B
U wszystkich osób dorosłych, u których zastosowano chemioterapię antracyklinami, zaleca się echokardiografię w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia	I	B
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się echokardiografię co dwa cykle chemioterapii oraz w ciągu 3 mies. od zakończenia leczenia	I	C

Biomarkery sercowe w surowicy		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka przed chemioterapią antracyklinami zaleca się wyjściowe oznaczenia stężenia NP i cTn	I	B
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się monitorowanie stężenia cTn i NP przez każdym cyklem podczas chemioterapii antracyklinami oraz po 3 i 12 mies. od zakończenia leczenia	I	B
Tabela zaleceń 8 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia celowanego na receptor HER2 oraz w ciągu pierwszych 12 mies. po leczeniu		
TTE		
U wszystkich osób przed leczeniem celowanym na receptor HER2 zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	B
U osób otrzymujących neoadjuwantowe lub adjuwantowe leczenie celowane na receptor HER2 zaleca się echokardiografię co 3 mies. oraz w ciągu 12 mies. od zakończenia leczenia	I	B
W przerzutowej chorobie wykazującej ekspresję HER2 echokardiografię zaleca się co 3 mies. w ciągu pierwszego roku; jeżeli dana osoba pozostaje bezobjawowa bez toksyczności sercowo-naczyniowej, to częstotliwość nadzoru podczas przyszłego leczenia można zmniejszyć do raz na 6 mies.	I	C
Biomarkery sercowe		
U osób z grup dużego i bardzo dużego ryzyka przed leczeniem celowanym na receptor HER2 zaleca się wyjściowe oznaczenia stężenia NP i cTn	I	C
Tabela zaleceń 9 — wyjściowa ocena ryzyka i monitorowanie podczas leczenia fluoropirymidynami		
Przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym pomiar BP, EKG, ocenę profilu lipidowego, pomiar stężenia HbA1c oraz ocenę ryzyka w skali SCORE2/SCORE2-OP lub innej równoważnej skali	I	C
U pacjentów z wywiadami objawowej CVD przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
Tabela zaleceń 10 — wyjściowa ocena ryzyka i monitorowanie podczas leczenia inhibitorami VEGF		
Monitorowanie BP		
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF, bewacyzumabem lub ramucirumabem	I	C
Zaleca się codzienne pomiary BP przez pacjentów leczonych inhibitorami VEGF podczas pierwszego cyklu leczenia, po każdym zwiększeniu dawki inhibitora VEGF, a następnie co 2–3 tyg.	I	C
Monitorowanie EKG		
U pacjentów leczonych inhibitorami VEGF z grup umiarkowanego i dużego ryzyka wydłużenia QTc zaleca się monitorowanie QTc co miesiąc w ciągu pierwszych 3 mies., a następnie co 3–6 mies.	I	C
Echokardiografia		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka leczonych inhibitorem VEGF lub bewacyzumabem zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
Tabela zaleceń 11 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia TKI BCR-ABL drugiej i trzeciej generacji		
Zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów, którzy wymagają TKI BCR-ABL drugiej lub trzeciej generacji	I	C
U pacjentów leczonych nilotinibem lub ponatynibem zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6–12 miesięcy	I	C
U pacjentów, u których planuje się podawanie dasatynibu, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
Tabela zaleceń 12 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia inhibitorami BTK		
Monitorowanie BP		
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty u pacjentów leczonych inhibitorami BTK	I	B
Echokardiografia		
U pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których planuje się podawanie inhibitorów BTK, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
Zaleca się TTE u wszystkich pacjentów, u których w trakcie leczenia inhibitorem BTK wystąpiło AF	I	C

→

AF		
Podczas każdej wizyty klinicznej w trakcie leczenia inhibitorem BTK zaleca się przesiewowe poszukiwanie AF poprzez ocenę tętna lub rejestrację co najmniej 1-odprowadzeniowego EKG	I	C
Tabela zaleceń 13 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia szpiczaka plazmocytoowego		
Monitorowanie BP		
U pacjentów otrzymujących PI zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty	I	C
Biomarkery sercowe w surowicy		
U pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka zaleca się oznaczenie stężenia NP przed leczeniem za pomocą PI	I	C
U pacjentów z AL-CA zaleca się oznaczenia stężenia NP i cTn wyjściowo i co 3–6 mies.	I	B
TTE		
U wszystkich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których planuje się podawanie PI, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne, w tym ocenę w kierunku AL-CA	I	C
Profilaktyka VTE		
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym po przebytej VTE zaleca się terapeutyczne dawki LMWH	I	B
U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym z czynnikami ryzyka VTE (z wyłączeniem wcześniejszej VTE) zaleca się profilaktyczne dawki LMWH, co najmniej w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia	I	A
Tabela zaleceń 14 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas skojarzonego leczenia inhibitorami RAF i inhibitorami MEK		
Zaleca się pomiary BP podczas każdej wizyty klinicznej oraz cotygodniowe pomiary BP w trybie ambulatoryjnym w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia, a potem co miesiąc	I	C
U pacjentów leczonych kombinacją kobimetynibu i wemurafenibu zaleca się EKG po 2 i 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia, a potem co 3 mies.	I	C
U wszystkich pacjentów z grup dużego i bardzo dużego ryzyka, u których planuje się skojarzone leczenie inhibitorami RAF i inhibitorami MEK, zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
Tabela zaleceń 15 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas immunoterapii		
U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia za pomocą ICI zaleca się EKG oraz oznaczenie stężenia NP i cTn	I	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka przed rozpoczęciem leczenia za pomocą ICI zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy wymagają długoterminowego (>12 mies.) leczenia za pomocą ICI, zaleca się ocenę układu sercowo-naczyniowego co 6–12 mies.	I	C
Tabela zaleceń 16 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas terapii deprivacji androgenów w leczeniu raka prostaty		
U pacjentów bez uprzednio stwierdzonej CVD, u których stosuje się ADT, zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP	I	B
U pacjentów z grupy ryzyka wydłużenia QTc podczas ADT zaleca się wyjściową i seryjną ocenę EKG	I	B
W trakcie ADT zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego	I	B
Tabela zaleceń 17 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia hormonalnego z powodu raka piersi		
U pacjentek z rakiem piersi bez uprzednio stwierdzonej CVD, u których stosuje się leczenie hormonalne, zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP	I	C
U pacjentek z rakiem piersi z dużym 10-letnim ryzykiem śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD oszacowanym za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego	I	C
Tabela zaleceń 18 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia inhibitorami kinaz 4/6 zależnych od cyklin		
U wszystkich osób z chorobą nowotworową otrzymujących rybocyklib zaleca się monitorowanie QTc wyjściowo oraz po 14 i 28 dniach	I	A
U osób leczonych rybocyklibem zaleca się monitorowanie QTc po każdym zwiększeniu dawki leku	I	B

Tabela zaleceń 19 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie podczas leczenia inhibitorami kinazy chłoniaka anaplastycznego i inhibitorami receptora naskórkowego czynnika wzrostu		
U wszystkich pacjentów przed leczeniem inhibitorami ALK i inhibitorami EGFR zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego	I	C
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed rozpoczęciem podawania ozymertynibu zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	B
Tabela zaleceń 20 — wyjściowa ocena ryzyka oraz monitorowanie u pacjentów, u których stosuje się terapie wykorzystujące limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym i limfocyty naciekające guz		
U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CAR-T i TIL zaleca się wyjściowe EKG oraz oznaczenie stężenia NP i cTn	I	C
U wszystkich pacjentów z uprzednio stwierdzoną CVD przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CAR-T i TIL zaleca się wyjściowe badanie echokardiograficzne	I	C
U pacjentów, u których wystąpi CRS stopnia ≥ 2 . w klasyfikacji ASTCT, zaleca się oznaczenie stężenia NP i cTn oraz echokardiografię	I	C
Tabela zaleceń 21 — wyjściowa ocena ryzyka u pacjentów przed radioterapią na pole obejmujące serce		
Zaleca się wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i oszacowanie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP	I	B
Tabela zaleceń 22 — wyjściowa ocena ryzyka u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych		
U pacjentów poddawanych HSCT zaleca się wyjściową i seryjną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego (po 3 i 12 mies., a następnie co rok), w tym pomiar BP, EKG, ocenę profilu lipidowego i pomiar stężenia HbA1c	I	C
U wszystkich pacjentów przed HSCT zaleca się echokardiografię	I	C
Tabela zaleceń 23 — leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego i toksyczności sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zaleca się specjalistyczną ocenę układu sercowo-naczyniowego w celu optymalizacji diagnostyki i leczenia u pacjentów z chorobą nowotworową, u których w trakcie leczenia onkologicznego lub po nim stwierdzono nową toksyczność sercowo-naczyniową	I	C
Tabela zaleceń 24 — postępowanie w dysfunkcji serca podczas chemioterapii antracyklinami		
Objawowa CTRCD wywołana przez chemioterapię antracyklinami		
Zaleca się leczenie HF u pacjentów, u których w trakcie chemioterapii antracyklinami wystąpi objawowa CTRCD	I	B
Zaleca się przerwanie chemioterapii antracyklinami u pacjentów, u których wystąpi objawowa ciężka CTRCD	I	C
U pacjentów, u których wystąpi objawowa umiarkowana CTRCD, zaleca się czasowe przerwanie chemioterapii antracyklinami i multidyscyplinarne podejmowanie decyzji o powrocie do tego leczenia	I	C
U pacjentów, u których wystąpi łagodna objawowa CTRCD, zaleca się multidyscyplinarne podjęcie decyzji o przerwaniu lub kontynuacji chemioterapii antracyklinami	I	C
Bezobjawowa CTRCD wywołana przez chemioterapię antracyklinami		
U pacjentów, u których wystąpi bezobjawowa umiarkowana lub ciężka CTRCD, zaleca się czasowe przerwanie chemioterapii antracyklinami i rozpoczęcie leczenia HF	I	C
U wszystkich pacjentów z bezobjawową umiarkowaną lub ciężką CTRCD zaleca się multidyscyplinarne podejmowanie decyzji dotyczącej tego, kiedy powrócić do leczenia	I	C
U bezobjawowych pacjentów z LVEF $\geq 50\%$, u których nastąpił istotny spadek GLS bądź wzrost stężenia troponiny lub NP do wartości powyżej górnej granicy normy, zaleca się kontynuację chemioterapii antracyklinami	I	C
Tabela zaleceń 25 — postępowanie w dysfunkcji serca podczas leczenia celowanego na receptor HER2		
Objawowa CTRCD wywołana przez leczenie celowane na receptor HER2		
Zaleca się leczenie HF u osób, u których w trakcie leczenia celowanego na receptor HER2 wystąpi objawowa, umiarkowana do ciężkiej CTRCD z LVEF $< 50\%$	I	B
U osób, u których wystąpi objawowa umiarkowana lub ciężka CTRCD, zaleca się czasowe przerwanie leczenia celowanego na receptor HER2, a decyzja o powrocie do leczenia powinna być oparta na multidyscyplinarnej ocenie po poprawie czynności LV i ustąpieniu objawów	I	C
U osób, u których wystąpi łagodna objawowa CTRCD, zaleca się leczenie HF i multidyscyplinarne podjęcie decyzji o przerwaniu lub kontynuacji leczenia celowanego na receptor HER2	I	C
Bezobjawowa CTRCD wywołana przez leczenie celowane na receptor HER2		
U osób, u których wystąpi bezobjawowa ciężka CTRCD, zaleca się czasowe przerwanie leczenia celowanego na receptor HER2 i rozpoczęcie leczenia HF	I	C

→

U osób z bezobjawową ciężką CTRCD zaleca się multidyscyplinarne podejmowanie decyzji dotyczącej tego, kiedy powrócić do leczenia celowanego na receptor HER2	I	C
U osób, u których wystąpiła bezobjawowa łagodna (LVEF $\geq 50\%$) CTRCD, zaleca się kontynuację leczenia celowanego na receptor HER2 z częstszym monitorowaniem kardiologicznym	I	C
U osób, u których w trakcie leczenia celowanego na receptor HER2 wystąpiła bezobjawowa umiarkowana (LVEF 40%–49%) CTRCD, zaleca się stosowanie ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityków	I	C
Tabela zaleceń 26 — rozpoznawanie i leczenie zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych		
W celu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się oznaczenie stężenia cTn, EKG i obrazowanie serca (echokardiografia i CMR)	I	B
U pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się czasowe przerwanie leczenia za pomocą ICI do czasu potwierdzenia lub wykluczenia tego rozpoznania	I	C
U pacjentów z potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI	I	C
U wszystkich pacjentów z objawowym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się ciągłe monitorowanie EKG w celu wykrywania nowego bloku AV i tachyarytmii w ostrej fazie choroby	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową i potwierdzonym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się wczesne leczenie kortykosteroidami w dużej dawce	I	C
W leczeniu zapalenia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem ICI zaleca się kontynuację podawania kortykosteroidów w dużej dawce do czasu ustąpienia objawów, dysfunkcji skurczowej LV i zaburzeń przewodzenia oraz istotnego zmniejszenia stężenia cTn	I	C
U pacjentów z piorunującym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI zaleca się hospitalizację w ICU (poziom 3), dożylną terapię metyloprednizolonem oraz optymalne leczenie kardiologiczne, w tym mechaniczne wspomaganie krążenia (jeżeli jest ono wskazane)	I	C
Zaleca się multidyscyplinarną ocenę przed powrotem do leczenia za pomocą ICI u wybranych pacjentów z wcześniejszym niepowikłanym zapaleniem mięśnia sercowego związanym ze stosowaniem ICI	I	C
Tabela zaleceń 27 — rozpoznawanie i leczenie zespołu takotsubo u pacjentów z chorobą nowotworową		
Zaleca się angiografię wieńcową (koronarografię lub CCTA) w celu wykluczenia ACS	I	C
Zaleca się CMR w celu wykluczenia zapalenia mięśnia sercowego i MI	I	B
W ostrej fazie TTS nie zaleca się stosowania leków wydłużających odstęp QT	III	C
Tabela zaleceń 28 — postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zaleca się strategię inwazyjną u pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpił STEMI lub NSTEMI-ACS związany z dużym ryzykiem, a oczekiwana długość dalszego życia wynosi ≥ 6 mies.	I	B
Zaleca się czasowe przerwanie leczenia onkologicznego, jeżeli podejrzewa się, że leczenie onkologiczne mogło przyczynić się do wystąpienia ACS	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, małopłytkowością i ACS nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego, jeżeli liczba płytek wynosi $< 10\,000/\mu\text{l}$	III	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, małopłytkowością i ACS nie zaleca się stosowania kłopidogrelu, jeżeli liczba płytek wynosi $< 30\,000/\mu\text{l}$, a prasugrelu lub tikagreloru, jeżeli liczba płytek wynosi $< 50\,000/\mu\text{l}$	III	C
Tabela zaleceń 29 — postępowanie w przewlekłych zespołach wieńcowych u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zaleca się indywidualizację długości okresu DAPT po rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą nowotworową i CCS, w zależności od ryzyka zakrzepowego/niedokrwinnego i ryzyka krwawienia, rodzaju i stadium zaawansowania nowotworu, a także aktualnego leczenia onkologicznego	I	C
Tabela zaleceń 30 — leczenie wad zastawkowych serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
U pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio stwierdzoną ciężką VHD zaleca się postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS z 2021 roku dotyczącymi postępowania w VHD, z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową oraz preferencji pacjenta	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiła nowa VHD, zaleca się postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS z 2021 roku dotyczącymi postępowania w VHD, z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową oraz preferencji pacjenta	I	C

Tabela zaleceń 31 — postępowanie w migotaniu przedsionków u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zaleca się długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarom mózgu/incydom zakrzepowo-zatorowym w krążeniu systemowym u pacjentów z chorobą nowotworową, AF i ≥ 2 punktami (mężczyźni) lub ≥ 3 punktami (kobiety) w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc, zgodnie z wytycznymi ESC z 2020 roku dotyczącym rozpoznawania i leczenia AF	I	C
W trakcie obserwacji pacjentów z chorobą nowotworową i AF zaleca się dokonywanie ponownej oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia	I	C
Nie zaleca się leczenia przeciwplatekownego ani stosowania LMWH w dawkach profilaktycznych w celu zapobiegania udarom mózgu/incydom zakrzepowo-zatorowym w krążeniu systemowym w przebiegu AF u pacjentów z chorobą nowotworową	III	C
Tabela zaleceń 32 — postępowanie w przypadku wydłużenia skorygowanego odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Postępowanie w przypadku wydłużenia QTc u pacjentów z chorobą nowotworową		
U pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpi TdP lub utrwalona tachyarytmia komorowa, zaleca się odstawienie leczenia onkologicznego wydłużającego QTc	I	C
U pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe wydłużenie QTcF do ≥ 500 ms, zaleca się czasowe przerwanie leczenia onkologicznego wydłużającego QTc, a następnie należy powtarzać EKG co 24 godz. aż do ustąpienia wydłużenia QTcF	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową, u których wystąpi wydłużenie QTcF do ≥ 500 ms, zaleca się natychmiastowe odstawienie każdego leku, który mógł to spowodować, oraz skorygowanie zaburzeń elektrolitowych i innych czynników ryzyka	I	C
Zaleca się cotygodniowe monitorowanie EKG u bezobjawowych pacjentów z chorobą nowotworową i QTcF 480–500 ms, którzy otrzymują leczenie onkologiczne wydłużające QTc	I	C
Zaleca się rejestrację 12-odprowadzeniowego EKG po każdym zwiększeniu dawki leku onkologicznego wydłużającego QTc	I	C
Powrót do leczenia onkologicznego wydłużającego QTc		
Przed ponownym rozpoczęciem podawania leków wydłużających QTc u pacjentów, u których doszło do istotnego wydłużenia QTcF, zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie alternatywnych metod leczenia onkologicznego	I	C
Po ponownym rozpoczęciu leczenia onkologicznego wydłużającego QTc u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się cotygodniowe monitorowanie EKG w ciągu pierwszych 4–6 tyg., a następnie co miesiąc	I	C
Tabela zaleceń 33 — leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zalecenia ogólne		
Zaleca się skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego przez leczenie onkologiczne w celu zapobiegania przerwom w leczeniu onkologicznym i powikłaniom sercowo-naczyniowym	I	C
W trakcie leczenia onkologicznego zaleca się docelowe skurczowe BP < 140 mm Hg i rozkurczowe BP < 90 mm Hg	I	C
Jeżeli skurczowe BP wynosi ≥ 180 mm Hg lub rozkurczowe BP wynosi ≥ 110 mm Hg, zaleca się ocenę konkurencyjnych zagrożeń z tytułu ryzyka związanego z chorobą nowotworową i ryzyka sercowo-naczyniowego, a wszelkie leczenie onkologiczne związane z nadciśnieniem należy opóźnić lub czasowo wstrzymać, dopóki nie uzyska się obniżenia skurczowego BP do < 160 mm Hg, a rozkurczowego BP do < 100 mm Hg	I	C
Leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego przez leczenie onkologiczne		
Lekami hipotensyjnymi pierwszego rzutu zalecanymi w celu leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową są ACEI lub ARB	I	B
Antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny zaleca się jako leki hipotensyjne drugiego rzutu u pacjentów z chorobą nowotworową i niekontrolowanym BP	I	C
U pacjentów z chorobą nowotworową oraz skurczowym BP ≥ 160 mm Hg i rozkurczowym BP ≥ 100 mm Hg zaleca się skojarzone leczenie za pomocą ACEI lub ARB oraz antagonisty wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny	I	C
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą nowotworową nie zaleca się stosowania diltiazemu i werapamilu ze względu na ich interakcje lekowe	III	C
Tabela zaleceń 34 — leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne		
Zaleca się stosowanie apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu w leczeniu objawowej lub przypadkowo wykrytej VTE u pacjentów z chorobą nowotworową, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania tych leków	I	A
Zaleca się stosowanie LMWH w leczeniu objawowej lub przypadkowo wykrytej VTE u pacjentów z chorobą nowotworową i liczbą płytek $> 50\ 000/\mu\text{l}$	I	A
VTE związana z cewnikiem		
Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą nowotworową i VTE związaną z cewnikiem leczenie przeciwkrzepliwe prowadzić przez co najmniej 3 mies., kontynuując je dłużej, jeżeli cewnik pozostaje <i>in situ</i>	I	C

→

Tabela zaleceń 35 — profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia onkologicznego

U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych dużej otwartej lub laparoskopowej operacji w obrębie jamy brzusznej, u których ryzyko krwawienia jest małe, a ryzyko VTE duże, zaleca się przedłużoną profilaktykę za pomocą LMWH przez 4 tyg. po operacji	I	B
Profilaktyczne podawanie LMWH w celu pierwotnej prewencji VTE jest wskazane u hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową, a także w przypadku długotrwałego unieruchomienia lub ograniczonej mobilności, jeżeli nie ma krwawienia ani innych przeciwwskazań	I	B
Przed profilaktycznym zastosowaniem antykoagulacji w celu pierwotnej prewencji VTE zaleca się przedyskutowanie z pacjentem związanych z tym względnych korzyści i zagrożeń, rokowania w nowotworze, kosztu leku oraz długości okresu leczenia	I	C

Tabela zaleceń 36 — postępowanie w chorobie tętnic obwodowych podczas leczenia onkologicznego

U pacjentów, u których rozwinie się nowa objawowa PAD, zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie decyzji o kontynuacji lub przerwaniu odpowiedzialnego za to leczenia onkologicznego	I	C
---	---	---

Tabela zaleceń 37 — postępowanie w nadciśnieniu płucnym w trakcie leczenia onkologicznego

U pacjentów, u których dojdzie do objawowego lub bezobjawowego wzrostu szczytowej TRV do >3,4 m/s, zaleca się cewnikowanie prawej strony serca i przerwanie podawania dasatynibu	I	C
U pacjentów z potwierdzonym PAH wywołanym przez dasatynib lub nowym bezobjawowym wzrostem szczytowej TRV do >3,4 m/s zaleca się zastosowanie alternatywnego inhibitora BCR-ABL po spadku szczytowej TRV do <2,8 m/s	I	C

Tabela zaleceń 38 — postępowanie w chorobach osierdzia u pacjentów otrzymujących leczenie onkologiczne**Zalecenia ogólne**

W przypadku ostrego zapalenia osierdzia u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się diagnostykę i postępowanie zgodnie z wytycznymi ESC z 2015 roku dotyczącymi diagnostyki i leczenia chorób osierdzia, a przerwanie leczenia onkologicznego wymaga multidyscyplinarnego przedyskutowania tej kwestii	I	C
---	---	---

Rozpoznanie i leczenie zapalenia osierdzia związanego ze stosowaniem ICI

Zaleca się multimodalne obrazowanie układu sercowo-naczyniowego (echokardiografia, CMR ± CT), EKG oraz oznaczenie biomarkerów sercowych w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny hemodynamicznych następstw choroby osierdzia oraz wykluczenia towarzyszącego zapalenia mięśnia sercowego	I	C
U pacjentów z zapaleniem osierdzia związanego ze stosowaniem ICI zaleca się prednizolon i kolchicynę	I	C
U pacjentów z potwierdzonym zapaleniem osierdzia związanego ze stosowaniem ICI i umiarkowaną lub dużą ilością płynu w worku osierdziowym zaleca się przerwanie leczenia za pomocą ICI	I	C
Przed powrotem do leczenia za pomocą ICI zaleca się multidyscyplinarne przedyskutowanie tej kwestii	I	C

Tabela zaleceń 39 — ocena ryzyka sercowo-naczyniowego po zakończeniu leczenia onkologicznego

Zaleca się edukowanie i wspieranie pacjentów z chorobą nowotworową, aby mogli oni dokonywać właściwych wyborów zdrowego stylu życia	I	C
Zaleca się edukowanie pacjentów z chorobą nowotworową w kwestii rozpoznawania wczesnych objawów podmiotowych i przedmiotowych CVD	I	C
Zaleca się ocenę CVRF w ciągu pierwszego roku po leczeniu onkologicznym, a następnie zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku dotyczącym prewencji CVD w praktyce klinicznej	I	B
U bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka zaleca się echokardiografię i oznaczenie biomarkerów sercowych w surowicy po 3 i 12 mies. od zakończenia leczenia onkologicznego	I	B
Zaleca się, aby kierować do kardiologa pacjentów z chorobą nowotworową i nowymi objawami ze strony serca lub nowymi bezobjawowymi nieprawidłowościami stwierdzonymi w echokardiografii i/lub oznaczeniach biomarkerów sercowych w surowicy podczas oceny po zakończeniu leczenia onkologicznego	I	C
U pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiła ciężka CTRCD, zaleca się długoterminową kontynuację stosowania leków kardiologicznych	I	C
Zaleca się obserwację kardiologiczną i optymalizację leczenia u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego wystąpiło nadciśnienie związane ze stosowaniem TKI	I	C
Zaleca się obserwację kardiologiczną i optymalizację leczenia u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego rozwinął się jego toksyczny wpływ na naczynia	I	C
Zaleca się kontrolę EKG u pacjentów, u których podczas leczenia onkologicznego stwierdzono wydłużenie odstępu QT lub LQTS	I	C

Tabela zaleceń 40 — nadzór kardiologiczny u bezobjawowych osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym

Zaleca się, aby osoby dorosłe, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym i były leczone antracyklinami, mitoksantronem i/lub radioterapią na pole obejmujące serce, a także personel medyczny opiekujący się takimi osobami edukować w kwestii zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie	I	B
U osób dorosłych, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym i były leczone antracyklinami, mitoksantronem i/lub radioterapią na pole obejmujące serce, zaleca się coroczną przesiewową ocenę CVRF	I	C
U dorosłych kobiet, które przebyły chorobę nowotworową w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, zaleca się ocenę kardiologiczną przed ciążą lub w 1. trymestrze	I	C

Tabela zaleceń 41 — nadzór kardiologiczny u bezobjawowych osób, które przebyły chorobę nowotworową w wieku dorosłym

U osób po przebytej chorobie nowotworowej, u których zastosowano potencjalnie kardi toksyczny lek onkologiczny lub radioterapię, zaleca się coroczną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym EKG i oznaczenie peptydów natriuretycznych, oraz leczenie CVRF	I	B
W celu organizacji długoterminowej opieki zaleca się re-stratyfikację ryzyka toksyczności sercowo-naczyniowej po 5 latach od leczenia	I	C

Tabela zaleceń 42 — dorosłe osoby po przebytej chorobie nowotworowej, u których późno po kardi toksycznym leczeniu onkologicznym wystąpiła dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym

U dorosłych osób po przebytej chorobie nowotworowej z umiarkowaną bezobjawową CTRCD zaleca się ACEI/ARB i/lub beta-adrenolityki	I	C
---	---	---

Tabela zaleceń 43 — dorosłe osoby po przebytej chorobie nowotworowej z chorobą wieńcową**Bezobjawowa CAD wywołana przez radioterapię wykryta w trakcie nadzoru kardiologicznego**

U bezobjawowych pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z nową umiarkowaną lub ciężką CAD wywołaną przez radioterapię, którą wykryje się w CCTA, zaleca się nieinwazyjne badanie obciążeniowe w celu zaplanowania leczenia w zależności od stwierdzonego niedokrwienia	I	C
Zaleca się multidyscyplinarne zespołowe podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentów z CAD wywołaną przez radioterapię i indukowanym niedokrwieniem lub istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej	I	C

Objawowa CAD

Jeżeli rozważa się CABG u pacjentów po przebytej chorobie nowotworowej z CAD wywołaną przez radioterapię, zaleca się przedoperacyjną ocenę możliwości wykorzystania LIMA i RIMA, dostępu żylnego oraz gojenia się rany mostka	I	C
---	---	---

Tabela zaleceń 44 — dorosłe osoby po przebytej chorobie nowotworowej z wadami zastawkowymi serca

Zaleca się multidyscyplinarną zespołową ocenę w celu przedyskutowania i zdefiniowania ryzyka chirurgicznego u osób po przebytej chorobie nowotworowej z ciężką VHD	I	C
--	---	---

Tabela zaleceń 46 — monitorowanie kardiologiczne podczas ciąży u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej

U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z grupy dużego ryzyka zaleca się poradnictwo przed ciążą oraz prowadzenie ciąży i porodu przez multidyscyplinarną Kardiogrupę ds. postępowania w ciąży	I	C
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej z CTRCD w wywiadach, które rozważają ciążę, zaleca się wyjściową ocenę układu sercowo-naczyniowego obejmującą wywiad, badanie przedmiotowe, EKG, oznaczenie stężenia NP oraz echokardiografię	I	C
U kobiet po przebytej chorobie nowotworowej, które należą do grupy dużego ryzyka lub otrzymały potencjalnie kardi toksyczne leczenie onkologiczne, ale nie dokonano u nich oceny układu sercowo-naczyniowego przed ciążą, zaleca się ocenę układu sercowo-naczyniowego, w tym echokardiografię, po 12 tyg. ciąży	I	C

Tabela zaleceń 47 — ocena układu sercowo-naczyniowego i monitorowanie kardiologiczne u ciężarnych kobiet z chorobą nowotworową

Zaleca się, aby ciężarne kobiety z chorobą nowotworową, które wymagają kardi toksycznego leczenia onkologicznego, były prowadzone przez multidyscyplinarny zespół ekspertów (Kardiogrupę ds. postępowania w ciąży) w specjalistycznym ośrodku	I	C
Przed kardi toksycznym leczeniem onkologicznym u ciężarnych kobiet zaleca się ocenę kardiologiczną obejmującą badanie podmiotowe i przedmiotowe, EKG i echokardiografię	I	C

Tabela zaleceń 48 — zajęcie serca w przebiegu rakowiaka

Zaleca się echokardiografię w celu wykrywania zajęcia serca w przebiegu rakowiaka u wszystkich pacjentów z zespołem rakowiaka i zwiększonym stężeniem NP i/lub objawami klinicznymi zajęcia serca w przebiegu rakowiaka, a następnie powtarzanie badania echokardiograficznego w ramach nadzoru co 3 lub 6 mies. w zależności od ciężkości zajęcia serca i stanu klinicznego pacjenta	I	B
---	---	---

→

Przed każdym inwazyjnym lub chirurgicznym zabiegiem w obrębie serca zaleca się ocenę przez MDT dla określenia optymalnego leczenia zachowawczego w celu zapobiegania przełomowi rakowiaka	I	C
Zaleca się chirurgiczną wymianę zastawki u objawowych pacjentów z ciężką wadą zastawki trójdzielnej lub płucnej w przebiegu rakowiaka i oczekiwanym przeżyciem ≥ 12 mies.	I	C
Zaleca się chirurgiczną wymianę lub naprawę zastawki u objawowych pacjentów z ciężką wadą zastawki mitralnej lub aortalnej w przebiegu rakowiaka i oczekiwanym przeżyciem ≥ 12 mies.	I	C
Tabela zaleceń 49 — rozpoznawanie i monitorowanie zajęcia serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich		
Zaleca się echokardiografię oraz oznaczenie stężenia NP i cTN w celu rozpoznawania AL-CA u pacjentów z dyskrzającą komórek plazmatycznych	I	B
Zaleca się CMR u pacjentów z podejrzeniem AL-CA	I	A
Tabela zaleceń 50 — stratyfikacja ryzyka i monitorowanie u pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca poddawanych radioterapii		
Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się stratyfikację ryzyka z uwzględnieniem planowanego rodzaju promieniowania i jego energii, dawki pochłoniętej przez CIED, rodzaju urządzenia u pacjenta oraz zależności pacjenta od stymulacji	I	C
U pacjentów poddawanych radioterapii zaleca się kontrolę CIED u wszystkich pacjentów przed radioterapią oraz po jej zakończeniu, a także podczas radioterapii w zależności od indywidualnego ryzyka	I	C
U pacjentów z CIED poddawanych radioterapii, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i/lub dysfunkcji urządzenia, zaleca się monitorowanie EKG i/lub pulsosymetrię podczas każdej sesji radioterapii	I	C

*Klasa zaleceń; ^aPoziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ACS, ostry zespół wieńcowy; ADT, terapia deprivacji androgenów; AF, migotanie przedsionków; AL-CA, zajęcie serca w przebiegu amyloidozy łańcuchów lekkich; ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego; ARB, antagoniści receptora angiotensynowego; ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej; AV, przedsionkowo-komorowy; BCR-ABL, *breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*; BP, ciśnienie tętnicze; BTK, kinaza tyrozynowa Brutona; CABG, pomostowanie tętnic wieńcowych; CAD, choroba wieńcowa; CAR-T, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym; CCS, przewlekły zespół wieńcowy; CCTA, angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych; CHA₂DS₂-VASc (skala), zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt.), choroba naczyń, wiek 65–74 lat, płeć żeńska; CIED, wszczepialne urządzenie do elektroterapii serca; CMR, rezonans magnetyczny serca; CRS, zespół wyrzutu cytokin (burza cytokinowa); CT, tomografia komputerowa; cTn, troponina sercowa; CTRCD, dysfunkcja serca związana z leczeniem onkologicznym; CVD, choroba układu sercowo-naczyniowego; CVRF, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; DAPT, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne; EACTS, Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EKG, elektrokardiogram; ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; GLS, globalne odkształcenie podłużne; HbA1c, hemoglobina A1c; HER2, receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; HF, niewydolność serca; HSCT, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; ICI, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; ICU, oddział intensywnej opieki; LIMA, lewa tętnica piersiowa wewnętrzna; LMWH, heparyny drobnocząsteczkowe; LQTS, zespół wydłużonego odstępu QT; LV, lewa komora; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MDT, multidyscyplinarny zespół; MEK, kinazy aktywowane mitogenami; MI, zawał serca; NP, peptydy natriuretyczne; NSTEMI-ACS, ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PAD, choroba tętnic obwodowych; PAH, tętnicze nadciśnienie płucne; PI, inhibitory proteasomu; QTc, skorygowany odstęp QT; QTcF, odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericij; RAF, gwałtownie nasilający się włókniakomięsak; RIMA, prawa tętnica piersiowa wewnętrzna; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; STEMI, zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TdP, *Torsade de pointes*; TIL, limfocyty naciekające guz; TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej; TTE, echokardiografia przezklatkowa; TTS, zespół takotsubo; TRV, prędkość fali zwrotnej trójdzielnej; VEGF, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; VHD, wada zastawkowa serca; VTE, zylna choroba zakrzepowo-zatorowa

16. WSKAŹNIKI JAKOŚCI W KARDIOONKOLOGII

Wskaźniki jakości są narzędziami, które można wykorzystywać do oceny jakości opieki, w tym struktury opieki zdrowotnej, procesów leczniczych i klinicznych wyników leczenia [835]. Mogą one również posłużyć jako mechanizm zwiększania przestrzegania zaleceń zawartych w wytycznych poprzez powiązanie z nimi inicjatywy na rzecz poprawy jakości oraz ocenę świadczeniodawców [836, 837]. W związku z tym rola wskaźników jakości jako czynnika sprzyjającego poprawie jakości opieki i wyników leczenia CVD jest coraz bardziej dostrzegana przez władze medyczne, organizacje zawodowe, płatników oraz opinię publiczną [835].

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne rozumie potrzebę oceny i raportowania jakości opieki kardiologicznej oraz wyników tego leczenia, dlatego wypracowało metody rozwoju własnych wskaźników jakości w celu ilościowej oceny opieki i wyników leczenia CVD [835]. Te metody zostały wykorzystane do opracowania wskaźników jakości istotnych w kardiologii równolegle z przygotowywaniem niniejszych wytycznych, we współpracy z przed-

stawicielami pacjentów i ekspertami w tej dziedzinie. Te wskaźniki jakości, razem ze specyfikacją mierzonych parametrów i informacjami na temat procesu ich opracowywania, zostaną opublikowane w oddzielnym opracowaniu.

17. SUPLEMENT

Suplement (*Supplementary data*) jest dostępny na stronie internetowej czasopisma „European Heart Journal”.

18. OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE DOSTĘPNOŚCI DANYCH

Podczas przygotowywania niniejszych wytycznych nie wygenerowano ani nie przeanalizowano żadnych nowych danych.

19. INFORMACJA O AUTORACH

Afilacje autorów/członków Grupy Roboczej: Liam S. Couch, King's College London BHF Centre, the Rayne Institute, St Thomas' Hospital, King's College London, Londyn, Wielka Brytania; **Riccardo Asteggiano**, Cardiology, LARC (Laboratorio Analisi Ricerca Clinica), Turyn, Włochy, oraz School of Medicine, Insubria University, Varese, Włochy;

Marianne C. Aznar, Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, Wielka Brytania; **Jutta Bergler-Klein**, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria; **Giuseppe Boriani**, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Włochy; **Daniela Cardinale**, Cardiology Unit, European Institute of Oncology — I.R.C.C.S., Mediolan, Włochy; **Raul Cordoba**, Department of Hematology, Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madryt, Hiszpania, oraz Cancer Research Group, Health Research Institute IIS-FJD, Madryt, Hiszpania; **Bernard Cosyns**, Cardiology, Centrum voor Hart en Vaatziekten (CHVZ), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Bruksela, Belgia, oraz In Vivo Molecular and Cellular (ICMI) Center, Vrij Universiteit Brussel, Bruksela, Belgia; **David J. Cutter**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oksford, Wielka Brytania oraz Oxford Cancer Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oksford, Wielka Brytania; **Evandro de Azambuja**, Medical Oncology Department, Institut Jules Bordet, Bruksela, Belgia; **Rudolf A. de Boer**, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Holandia; **Susan F. Dent**, Department of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, Północna Karolina, Stany Zjednoczone; **Dimitrios Farmakis**, Medical School, University of Cyprus, Nikozja, Cypr; **Sofie A. Gevaert**, Cardiology, Ghent University Hospital, Gandawa, Belgia; **Diana A. Gorog**, Postgraduate Medicine, University of Hertfordshire, Hatfield, Wielka Brytania, National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania oraz Cardiology Department, East and North Hertfordshire NHS Trust, Stevenage, Wielka Brytania; **Joerg Herrmann**, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Stany Zjednoczone; **Daniel Lenihan**, Cardio-Oncology, International Cardio-Oncology Society, Tampa, Floryda, Stany Zjednoczone oraz Cardiology, Saint Francis Healthcare, Cape Girardeau, Missouri, Stany Zjednoczone; **Javid Moslehi**, Section of Cardio-Oncology & Immunology, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, Kalifornia, Stany Zjednoczone; **Brenda Moura**, Cardiology Department, Armed Forces Hospital, Porto, Portugalia, oraz Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugalia; **Sonja S. Salinger**, Clinic for Cardiovascular Disease, University Clinical Center, Nis, Serbia, oraz Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia; **Richard Stephens** (Wielka Brytania), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francja; **Thomas M. Suter**, Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Berno, Szwajcaria; **Sebastian Szmit**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Otwock, Polska oraz Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Transfusion Medicine, Warszawa, Polska; **Juan Tamargo**, Pharmacology and Toxicology, Universidad

Complutense, Madryt, Hiszpania; **Paaladinesh Thavendiranathan**, Department of Medicine, Division of Cardiology, Ted Rogers Program in Cardiotoxicity Prevention, Peter Munk Cardiac Center, Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Kanada; **Carlo G. Tocchetti**, Cardio-Oncology Unit, Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Neapol, Włochy, Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), Federico II University, Neapol, Włochy oraz Interdepartmental Center for Clinical and Translational Research (CIRCET), Federico II University, Neapol, Włochy; **Peter van der Meer**, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Holandia; **Helena J.H. van der Pal**, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Holandia.

20. DODATEK

Grupa ds. dokumentów naukowych ESC (*ESC Scientific Document Group*) obejmuje recenzentów dokumentu oraz recenzentów z ramienia krajowych towarzystw kardiologicznych należących do ESC.

Recenzenci dokumentu: Patrizio Lancellotti (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Belgia), Franck Thuny (Koordynator Recenzji z ramienia CPG; Francja), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Berthe Aleman (Holandia), Joachim Alexandre (Francja), Ana Barac (Stany Zjednoczone), Michael A. Borger (Niemcy), Ruben Casado-Arroyo (Belgia), Jennifer Cautela (Francja), Jolanta Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Alain Cohen-Solal (Francja), Kreena Dhiman (Wielka Brytania), Stéphane Ederhy (Francja), Thor Edvardsen (Norwegia), Laurent Fauchier (Francja), Michael Fradley (Stany Zjednoczone), Julia Grapsa (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Michael Heuser (Niemcy), Marc Humbert (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Thomas Kahan (Szwecja), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Bonnie Ky (Stany Zjednoczone), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Wielka Brytania), Marco Metra (Włochy), Richard Mindham (Wielka Brytania), Marie Moonen (Belgia), Tomas G. Neilan (Stany Zjednoczone), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Anna-Sonia Petronio (Włochy), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Joe-Elie Salem (Francja), Gianluigi Savarese (Szwecja), Marta Sitges (Hiszpania), Jurrien ten Berg (Holandia), Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania), Agnieszka Tycińska (Polska), Matthias Wilhelm (Szwajcaria), Jose Luis Zamorano (Hiszpania)

Krajowe towarzystwa kardiologiczne należące do ESC, które aktywnie uczestniczyły w procesie recenzowania „Wytycznych ESC 2022 dotyczących kardiologii”: **Algieria:** Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter P.

Rainer; **Azerbejdżan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Białoruś:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Uladzimir Andrushchuk; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Bernhard L. Gerber; **Bośnia i Hercegowina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirsad Selimović; **Bułgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Elena Kinova; **Chorwacja:** Croatian Cardiac Society, Jure Samardžić; **Cypr:** Cyprus Society of Cardiology, Evagoras Economides; **Czechy:** Czech Society of Cardiology, Radek Pudil; **Dania:** Danish Society of Cardiology, Kirsten M. Nielsen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Tarek A. Kafafy; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Riina Vettus; **Federacja Rosyjska:** Russian Society of Cardiology, Yury Vasyuk; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Suvi Tuohinen; **Francja:** French Society of Cardiology, Stéphane Ederhy; **Grecja:** Hellenic Society of Cardiology, Alexandros Briasoulis; **Gruzja:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Hiszpania:** Spanish Society of Cardiology, Ana Martin-Garcia; **Holandia:** Netherlands Society of Cardiology, Olivier Manintveld; **Irlandia:** Irish Cardiac Society, Yvonne Smyth; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Karl K. Andersen; **Izrael:** Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; **Kazachstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kirgistan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosowo:** Kosovo Society of Cardiology, Edita Pllana Pruthi; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Hadi Skouri; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Litwa:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luksemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Alessandra Iovino; **Łotwa:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Macedonia Północna:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice M. Moore; **Maroko:** Moroccan Society of Cardiology, Aatif Benyass; **Moldawia:** Moldavian Society of Cardiology, Daniela Bursacovschi; **Niemcy:** German Cardiac Society, Tienush Rassaf; **Norwegia:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Polska:** Polish Cardiac Society, Przemysław Leszek; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Manuela Fiuza; **Rumunia:** Romanian Society of Cardiology, Ruxandra Jurcut; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dragan Simic; **Słowacja:** Slovak Society of Cardiology, Miroslav Slanina; **Słowenia:** Slovenian Society of Cardiology, Luka Lipar; **Syryjska Republika Arabska:** Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Alayed; **Szwajcaria:** Swiss Society of Cardiology, Reto Kurmann; **Szwecja:** Swedish Society of Cardiology, Laila Hübber; **Tunezja:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turcja:** Turkish Society of Cardiology, Cafer Zorkun; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiologists, Elena Nesukay; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nigora Srojedinova; **Węgry:** Hungarian Society of Cardiology, Dániel Czuriga; **Wielka Brytania:** British Cardiovascular Society, Charlotte Manisty; **Włochy:** Italian Federation of Cardiology, Iris Parrini.

Komisja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych dotyczących Praktyki Klinicznej [ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee]: Colin Baigent (przewodniczący; Wielka Brytania), Magdy Abdelhamid (Egipt), Victor Aboyans (Francja), Sotiris Antoniou (Wielka Brytania), Elena Arbelo (Hiszpania), Riccardo Astegiano (Włochy), Andreas Baumbach (Wielka Brytania), Michael A. Borger (Niemcy), Jelena Čelutkienė (Litwa), Maja Cikes (Chorwacja), Jean-Philippe Collet (Francja), Volkmar Falk (Niemcy), Laurent Fauchier (Francja), Chris P. Gale (Wielka Brytania), Sigrun Halvorsen (Norwegia), Bernard Lung (Francja), Tiny Jaarsma (Szwecja), Aleksandra Konradi (Federacja Rosyjska), Konstantinos C. Koskinas (Szwajcaria), Dipak Kotecha (Wielka Brytania), Ulf Landmesser (Niemcy), Basil S. Lewis (Izrael), Ales Linhart (Republika Czeska), Maja-Lisa Løchen (Norwegia), Richard Mindham (Wielka Brytania), Jens Cosedis Nielsen (Dania), Steffen E. Petersen (Wielka Brytania), Eva Prescott (Dania), Amina Rakisheva (Kazachstan), Marta Sitges (Hiszpania) oraz Rhian M. Touyz (Kanada/Wielka Brytania).

Piśmiennictwo

- Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43(4): 280–299, doi: [10.1093/eurheartj/ehab674](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674), indexed in Pubmed: 34904661.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(9): 1287–1306, doi: [10.1016/j.mayocp.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013), indexed in Pubmed: 25192616.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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(3): 209–249, doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660), indexed in Pubmed: 33538338.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801, doi: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211), indexed in Pubmed: 27567406.
- Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019; 40(22): 1756–1763, doi: [10.1093/eurheartj/ehy453](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453), indexed in Pubmed: 30085070.
- Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, et al. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv.* 2019; 13(5): 759–772, doi: [10.1007/s11764-019-00795-5](https://doi.org/10.1007/s11764-019-00795-5), indexed in Pubmed: 31396878.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, 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(3): e123–e136, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70409-7), indexed in Pubmed: 25752563.
- van Kalsbeek RJ, Mulder RL, Skinner R, et al. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res.* 2021; 54: 1–15, doi: [10.1159/000514693](https://doi.org/10.1159/000514693), indexed in Pubmed: 33895743.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(8): 474–502, doi: [10.1038/s41569-020-0348-1](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1), indexed in Pubmed: 32231332.
- Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(8): 503–522, doi: [10.1038/s41569-020-0347-2](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0347-2), indexed in Pubmed: 32218531.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, 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(21): e997–e1012, doi: [10.1161/CIR.0000000000000679](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679), indexed in Pubmed: 30955352.
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(11): 1945–1960, doi: [10.1002/ehj.1920](https://doi.org/10.1002/ehj.1920), indexed in Pubmed: 32463967.
 13. Battisti NM, Andres MS, Lee KA, 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(1): 149–163, doi: [10.1007/s10549-021-06192-w](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06192-w), indexed in Pubmed: 33818652.
 14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: 34447992.
 15. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al. Diseased skeletal muscle: a non-cardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(17): 1819–1824, doi: [10.1016/j.jacc.2011.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.026), indexed in Pubmed: 21962825.
 16. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(14): 1540–1549, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070), indexed in Pubmed: 29622161.
 17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100216, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100216](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100216), indexed in Pubmed: 34271309.
 18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24): 3158–3176, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072), indexed in Pubmed: 30545455.
 19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
 20. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6): e003264, doi: [10.1161/JAHA.116.003264](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264), indexed in Pubmed: 27317349.
 21. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D, 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(8): 893–911, doi: [10.1200/JCO.2016.70.5400](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400), indexed in Pubmed: 27918725.
 22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020; 31(2): 171–190, doi: [10.1016/j.annonc.2019.10.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023), indexed in Pubmed: 31959335.
 23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, 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(7): 534–544, doi: [10.1177/1474515119856207](https://doi.org/10.1177/1474515119856207), indexed in Pubmed: 31234638.
 24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac 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(31): 3792–3799, doi: [10.1200/JCO.2011.40.0010](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0010), indexed in Pubmed: 22987084.
 25. Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(1): e000472, doi: [10.1161/JAHA.113.000472](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000472), indexed in Pubmed: 24584736.
 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(3): 176–180, doi: [10.3747/co.24.3349](https://doi.org/10.3747/co.24.3349), indexed in Pubmed: 28680277.
 27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, 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(3): 443–450, doi: [10.1007/s10549-007-9803-5](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9803-5), indexed in Pubmed: 17978870.
 28. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, 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(48): 3913–3920, doi: [10.1093/eurheartj/ehz460](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz460), indexed in Pubmed: 31318428.
 29. Kang Yu, Assuncao BL, Denduluri S, et al. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(2): 208–217, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.008), indexed in Pubmed: 32905430.
 30. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, 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(5): 438–448, doi: [10.1016/j.rec.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020), indexed in Pubmed: 33712348.
 31. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, 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, doi: [10.1093/eurjpc/zwaa034](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa034), indexed in Pubmed: 33624069.
 32. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019; 5(6): 864–871, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.6634](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6634), indexed in Pubmed: 30703192.
 33. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom — a five-year experience. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(12): 1721–1731, doi: [10.1002/ehf.1292](https://doi.org/10.1002/ehf.1292), indexed in Pubmed: 30191649.
 34. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104–1114, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406), indexed in Pubmed: 26976915.
 35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, 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(3): 296–302, doi: [10.1002/hon.2606](https://doi.org/10.1002/hon.2606), indexed in Pubmed: 30892724.
 36. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of Aging, cardiovascular disease, and Cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(4): 567–577, doi: [10.1016/j.jacc.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.007), indexed in Pubmed: 31345432.
 37. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019; 140(1): 31–41, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934), indexed in Pubmed: 30987448.
 38. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors: state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(4): 539–552, doi: [10.1016/j.jacc.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.006), indexed in Pubmed: 33364618.
 39. Katzke V, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J*. 2015; 21(2): 104–110, doi: [10.1097/ppo.000000000000101](https://doi.org/10.1097/ppo.000000000000101), indexed in Pubmed: 25815850.
 40. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(7): 2326, doi: [10.3390/ijerph17072326](https://doi.org/10.3390/ijerph17072326), indexed in Pubmed: 32235611.
 41. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(6): 460–479, doi: [10.3322/caac.21632](https://doi.org/10.3322/caac.21632), indexed in Pubmed: 32964460.
 42. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler*. 2020; 9(3): 334–348, doi: [10.12997/jla.2020.9.3.334](https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.334), indexed in Pubmed: 33024729.

43. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(12): 2290–2309, doi: [10.1002/ehfj.1985](https://doi.org/10.1002/ehfj.1985), indexed in Pubmed: 32809231.
44. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin.* 2015; 7(2): 341–355, doi: [10.1016/j.ccep.2015.03.013](https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.013), indexed in Pubmed: 26002398.
45. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e007724, doi: [10.1161/JAHA.117.007724](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724), indexed in Pubmed: 29217664.
46. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer.* 2008; 44(4): 494–500, doi: [10.1016/j.ejca.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.001), indexed in Pubmed: 18024014.
47. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18(6): 52, doi: [10.1007/s11886-016-0730-0](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0730-0), indexed in Pubmed: 27108362.
48. Curigliano G, Spitaleri G, de Braud F, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedscience.* 2009; 3: 130, doi: [10.3332/ecancer.2009.130](https://doi.org/10.3332/ecancer.2009.130), indexed in Pubmed: 22275999.
49. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J.* 2021; 42(38): 3915–3928, doi: [10.1093/eurheartj/ehab362](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362), indexed in Pubmed: 34370839.
50. Lentz R, Feinglass J, Ma S, et al. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(6): 1447–1453, doi: [10.1080/10428194.2018.1533129](https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1533129), indexed in Pubmed: 30730240.
51. Mato AR, Clasen S, Pickens P, 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): 1–2, doi: [10.1080/15384047.2017.1394554](https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394554), indexed in Pubmed: 29281559.
52. Singla A, Hogan W, Ansell S, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(8): 1233–1237, doi: [10.1016/j.bbmt.2013.05.019](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019), indexed in Pubmed: 23747600.
53. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, 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(11): 1966–1983, doi: [10.1002/ehfj.2017](https://doi.org/10.1002/ehfj.2017), indexed in Pubmed: 33006257.
54. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, 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 (EACV) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(9): 1504–1524, doi: [10.1002/ehfj.1957](https://doi.org/10.1002/ehfj.1957), indexed in Pubmed: 32621569.
55. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(2): 350–361, doi: [10.1002/ehfj.1631](https://doi.org/10.1002/ehfj.1631), indexed in Pubmed: 31721381.
56. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, 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(10): 1042–1049, doi: [10.1200/JCO.2010.30.3404](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.3404), indexed in Pubmed: 22370326.
57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351(2): 145–153, doi: [10.1056/NEJMoa035153](https://doi.org/10.1056/NEJMoa035153), indexed in Pubmed: 15247354.
58. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, 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(22): 32519–32531, doi: [10.18632/oncotarget.8685](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8685), indexed in Pubmed: 27081036.
59. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109(22): 2749–2754, doi: [10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC), indexed in Pubmed: 15148277.
60. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, 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(9): 1164–1172, doi: [10.1373/clinchem.2015.241232](https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241232), indexed in Pubmed: 26220066.
61. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(25): 3910–3916, doi: [10.1200/JCO.2009.27.3615](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3615), indexed in Pubmed: 20679614.
62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, 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(8): 878–884, doi: [10.1200/JCO.2015.65.7916](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7916), indexed in Pubmed: 28199174.
63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, 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(6): 715–731, doi: [10.1002/ehfj.1494](https://doi.org/10.1002/ehfj.1494), indexed in Pubmed: 31222929.
64. Feola M, Garrone O, Occelli M, 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(2): 194–198, doi: [10.1016/j.ijcard.2009.09.564](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.564), indexed in Pubmed: 19945181.
65. Dемиссеi BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(2): e014708, doi: [10.1161/JAHA.119.014708](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708), indexed in Pubmed: 31959034.
66. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(22): 1946–1955, doi: [10.1200/JCO.19.00231](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231), indexed in Pubmed: 31188726.
67. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015; 101(23): 1874–1880, doi: [10.1136/heartjnl-2015-307848](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848), indexed in Pubmed: 26416836.
68. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020; 41(18): 1720–1729, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa006](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006), indexed in Pubmed: 32016393.
69. Ky B, Putt M, Sawaya H, 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(8): 809–816, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.061), indexed in Pubmed: 24291281.
70. Giuffré S, Chiesa M, Cardinale DM, 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(5): 1418, doi: [10.3390/jcm9051418](https://doi.org/10.3390/jcm9051418), indexed in Pubmed: 32403263.
71. Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, et al. Baseline immunoglobulin E levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res.* 2016; 119(10): 1135–1144, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.309004](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309004), indexed in Pubmed: 27582370.
72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(8): 1173–1186, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.003), indexed in Pubmed: 30092972.
73. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, 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(12): 1301–1310, doi: [10.1093/ehjci/jex244](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244), indexed in Pubmed: 29045589.

74. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, 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(20): 2159–2165, doi: [10.1200/JCO.2013.53.9288](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9288), indexed in Pubmed: 24912899.
75. Santoro C, Arpino G, Esposito R, 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(8): 930–936, doi: [10.1093/ehjci/jex033](https://doi.org/10.1093/ehjci/jex033), indexed in Pubmed: 28379383.
76. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8): 1059–1068, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.01.015](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.015), indexed in Pubmed: 29550306.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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(3): 233–270, doi: [10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014), indexed in Pubmed: 25712077.
78. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. 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(1): 77–84, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035), indexed in Pubmed: 23199515.
79. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. 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(20): 1799–1808, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.037), indexed in Pubmed: 22575319.
80. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, 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(3): 292–301, doi: [10.1016/j.echo.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005), indexed in Pubmed: 24440110.
81. Jenkins C, Moir S, Chan J, et al. 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(1): 98–106, doi: [10.1093/eurheartj/ehh484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh484), indexed in Pubmed: 18997179.
82. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(3): 241–274, doi: [10.1016/j.echo.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013), indexed in Pubmed: 29502588.
83. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, et al. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14(5): 962–974, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.09.039](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039), indexed in Pubmed: 33248962.
84. Dobbins SJH, Mangion K, Berry C, et al. Cardiotoxicity and myocardial hyperperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(7): 1276–1277, doi: [10.1002/ehfj.1847](https://doi.org/10.1002/ehfj.1847), indexed in Pubmed: 32379945.
85. Mousavi N, Tan TC, Ali M, et al. 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(9): 977–984, doi: [10.1093/ehjci/jev113](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev113), indexed in Pubmed: 25925220.
86. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, 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(12): 1615–1633, doi: [10.1002/ehfj.1330](https://doi.org/10.1002/ehfj.1330), indexed in Pubmed: 30411833.
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(21): 1673–1680, doi: [10.1136/heartjnl-2014-305538](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538), indexed in Pubmed: 24860005.
88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, et al. Test-retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108(4): 355–365, doi: [10.1007/s00392-018-1363-7](https://doi.org/10.1007/s00392-018-1363-7), indexed in Pubmed: 30368567.
89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2020; 106(11): 817–823, doi: [10.1136/heartjnl-2019-316297](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316297), indexed in Pubmed: 32098808.
90. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, et al. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8): 1109–1118, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.003), indexed in Pubmed: 29778856.
91. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(3): 324–331, doi: [10.1093/ehjci/jet159](https://doi.org/10.1093/ehjci/jet159), indexed in Pubmed: 24057661.
92. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. 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(25 Pt A): 2751–2768, doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073), indexed in Pubmed: 24703918.
93. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, 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(10): 1007–1018, doi: [10.1001/jamacardio.2019.2952](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952), indexed in Pubmed: 31433450.
94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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(10): 1063–1093, doi: [10.1093/ehjci/jeu192](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192), indexed in Pubmed: 25239940.
95. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünü S, et al. 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(10): 1171–1181.e2, doi: [10.1016/j.echo.2015.06.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.06.011), indexed in Pubmed: 26209911.
96. Narayan HK, French B, Khan AM, et al. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(10): 1131–1141, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.024), indexed in Pubmed: 27085442.
97. Nagiub 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(1): 29–34, doi: [10.1097/CRD.0000000000000161](https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000161), indexed in Pubmed: 29045286.
98. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(1 Pt 2): 198–210, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.018), indexed in Pubmed: 31542526.
99. Phillips WJ, Johnson C, Law A, 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.01.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056), indexed in Pubmed: 30696608.
100. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, 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, et al. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: primer. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(5): 635–649, doi: [10.1016/j.jacc.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.010), indexed in Pubmed: 34988472.
102. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(4): 392–401, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020), indexed in Pubmed: 33220426.
103. Esmaeilzadeh M, Urzua Fresno CM, Somerset E, 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(3): 330–340, doi: [10.1001/jamacardio.2021.5881](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5881), indexed in Pubmed: 35138325.

104. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(8): 877–885, doi: [10.1016/j.jcmg.2012.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017), indexed in Pubmed: [23643285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643285/).
105. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, 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(6): e012459, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.121.012459](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012459), indexed in Pubmed: [34126756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126756/).
106. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, 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(11): 2085–2093, doi: [10.1007/s10554-019-01648-z](https://doi.org/10.1007/s10554-019-01648-z), indexed in Pubmed: [31197526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197526/).
107. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, 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(21): 3429–3436, doi: [10.1200/JCO.2009.26.7294](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7294), indexed in Pubmed: [20530277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530277/).
108. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, 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(1): 34, doi: [10.1186/s12968-017-0348-4](https://doi.org/10.1186/s12968-017-0348-4), indexed in Pubmed: [28335788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335788/).
109. Hoppeler H, Weibel ER. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol*. 1998; 201(Pt 8): 1051–1064, doi: [10.1242/jeb.201.8.1051](https://doi.org/10.1242/jeb.201.8.1051), indexed in Pubmed: [9510519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9510519/).
110. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, et al. 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(2): 228–233, doi: [10.1016/j.mayocp.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.003), indexed in Pubmed: [27938891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938891/).
111. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(19): 2283–2292, doi: [10.1016/j.jacc.2018.08.2166](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2166), indexed in Pubmed: [30384883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384883/).
112. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol*. 1990; 13(8): 555–565, doi: [10.1002/clc.4960130809](https://doi.org/10.1002/clc.4960130809), indexed in Pubmed: [2204507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2204507/).
113. Ross R, Blair SN, Arena R, 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(24): e653–e699, doi: [10.1161/CIR.0000000000000461](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461), indexed in Pubmed: [27881567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881567/).
114. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 272–278, doi: [10.1093/annonc/mdu250](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250), indexed in Pubmed: [25009011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009011/).
115. Gupta S, Rohatgi A, Ayers C, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011; 123(13): 1377–1383, doi: [10.1161/circulationaha.110.003236](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.003236), indexed in Pubmed: [21422392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422392/).
116. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, 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(1): e001495, doi: [10.1161/JAHA.114.001495](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001495), indexed in Pubmed: [25628408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628408/).
117. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, et al. 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(10): 750–758, doi: [10.1093/eurheartj/ehs097](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs097), indexed in Pubmed: [22555215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555215/).
118. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, et al. 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(4): 597–602, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000531](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000531), indexed in Pubmed: [24987054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24987054/).
119. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, et al. Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(11): 1242–1249, doi: [10.1177/2047487320930873](https://doi.org/10.1177/2047487320930873), indexed in Pubmed: [34551084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551084/).
120. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020; 6(4): 315–322, doi: [10.1093/eh-jqcco/qcaa015](https://doi.org/10.1093/eh-jqcco/qcaa015), indexed in Pubmed: [32167560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167560/).
121. Jones LM, Stoner L, Brown C, et al. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer*. 2019; 26(6): 729–737, doi: [10.1007/s12282-019-00975-2](https://doi.org/10.1007/s12282-019-00975-2), indexed in Pubmed: [31087274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087274/).
122. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, et al. The utility of exercise testing in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(9): 1397–1410, doi: [10.1016/j.jtho.2016.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.021), indexed in Pubmed: [27156441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156441/).
123. West MA, Lythgoe D, Barben CP, et al. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth*. 2014; 112(4): 665–671, doi: [10.1093/bja/aet408](https://doi.org/10.1093/bja/aet408), indexed in Pubmed: [24322573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322573/).
124. West MA, Parry MG, Lythgoe D, et al. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2014; 101(9): 1166–1172, doi: [10.1002/bjs.9551](https://doi.org/10.1002/bjs.9551), indexed in Pubmed: [24916313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916313/).
125. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022; 43(39): 3826–3924, doi: [10.1093/eurheartj/ehac270](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270), indexed in Pubmed: [36017553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017553/).
126. Aminkeng F, Bhavsar A, Visscher H, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nature Genetics*. 2015; 47(9): 1079–1084, doi: [10.1038/ng.3374](https://doi.org/10.1038/ng.3374).
127. Blanco JG, Sun CL, Landier 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(13): 1415–1421, doi: [10.1200/JCO.2011.34.8987](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8987), indexed in Pubmed: [22124095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124095/).
128. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112(24): 3754–3762, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576850), indexed in Pubmed: [16330681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330681/).
129. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1749–1755, doi: [10.1056/NEJMoa1609214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214), indexed in Pubmed: [27806233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806233/).
130. European Society of Cardiology. ESC CardioMed. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford 2018.
131. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016; 375(15): 1457–1467, doi: [10.1056/NEJMra1100265](https://doi.org/10.1056/NEJMra1100265), indexed in Pubmed: [27732808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732808/).
132. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5): 879–887, doi: [10.1002/ehf.1165](https://doi.org/10.1002/ehf.1165), indexed in Pubmed: [29464808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464808/).
133. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(7): 725–735, doi: [10.1177/2047487319874900](https://doi.org/10.1177/2047487319874900).
134. Ogunmoroti O, Michos ED, Aronis KN, et al. Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(10): 174–181, doi: [10.1161/JAHA.116.003954](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003954), indexed in Pubmed: [27792654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792654/).
135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(5): 675–677, doi: [10.1016/j.jacc.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.002), indexed in Pubmed: [34988475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34988475/).
136. Murray J, Bennett H, Bezak E, et al. 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(3): 463–472, doi: [10.1093/eurjpc/zwab006](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab006), indexed in Pubmed: [33693524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693524/).
137. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, et al. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*. 2018; 137(11): 1176–1191, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671), indexed in Pubmed: [29530893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530893/).
 138. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
 139. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/).
 140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
 141. Beavers CJ, Rodgers JoE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145(15): e811–e838, doi: [10.1161/CIR.0000000000001056](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001056), indexed in Pubmed: [35249373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249373/).
 142. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J*. 2019; 40(22): 1771–1777, doi: [10.1093/eurheartj/ehy365](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy365), indexed in Pubmed: [29982507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982507/).
 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(13): 2900–2909, doi: [10.1016/j.ejca.2013.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.030), indexed in Pubmed: [23706982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706982/).
 144. Wang SY, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24): 2504–2512, doi: [10.1016/j.jacc.2012.07.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.068), indexed in Pubmed: [23158536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158536/).
 145. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(23): 2355–2362, doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072), indexed in Pubmed: [23583763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583763/).
 146. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2281–2290, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049), indexed in Pubmed: [29540327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540327/).
 147. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018; 94: 126–137, doi: [10.1016/j.ejca.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005), indexed in Pubmed: [29567630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567630/).
 148. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(1): 81–89, doi: [10.1002/ejhf.196](https://doi.org/10.1002/ejhf.196), indexed in Pubmed: [25410653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410653/).
 149. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(9): 988–989, doi: [10.1016/j.jacc.2011.05.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025), indexed in Pubmed: [21851890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21851890/).
 150. Gulati G, Heck S, Ree A, 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(21): 1671–1680, doi: [10.1093/eurheartj/ehw022](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022), indexed in Pubmed: [26903532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903532/).
 151. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, 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(11): e006513, doi: [10.1161/JAHA.117.006513](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006513), indexed in Pubmed: [29118031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118031/).
 152. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(22): 2859–2868, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.495](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.495), indexed in Pubmed: [31171092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171092/).
 153. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 870–877, doi: [10.1200/JCO.2016.68.7830](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830), indexed in Pubmed: [27893331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893331/).
 154. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, 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(8): 1030–1037, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.1726](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726), indexed in Pubmed: [27348762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348762/).
 155. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(2): 477–486, doi: [10.1007/s11739-020-02508-8](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8), indexed in Pubmed: [33011930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011930/).
 156. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(3): 325–333, doi: [10.1007/s10741-018-9755-3](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9755-3), indexed in Pubmed: [30523513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523513/).
 157. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1): 54–65, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.006), indexed in Pubmed: [33083790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083790/).
 158. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1): 68–79, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003), indexed in Pubmed: [34396164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396164/).
 159. Li X, Li Y, Zhang T, 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, doi: [10.1016/j.phrs.2019.104577](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104577), indexed in Pubmed: [31790821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790821/).
 160. Fang K, Zhang Y, Liu W, et al. 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(1): 101–109, doi: [10.1007/s10741-019-09906-x](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09906-x), indexed in Pubmed: [31900787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900787/).
 161. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer*. 1990; 65(4): 870–873, doi: [10.1002/1097-0142\(19900215\)65:4<870::aid-cnrc2820650407>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900215)65:4<870::aid-cnrc2820650407>3.0.co;2-d), indexed in Pubmed: [2297656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297656/).
 162. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 127–145, doi: [10.1200/JCO.2008.17.2627](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2627), indexed in Pubmed: [19018081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018081/).
 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(9): 938–945, doi: [10.1016/j.jacc.2014.06.1167](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167), indexed in Pubmed: [25169180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25169180/).
 165. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(16): 2314–2320, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.031), indexed in Pubmed: [26343314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343314/).
 166. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15(4): 1333–1340, doi: [10.1200/JCO.1997.15.4.1333](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1333), indexed in Pubmed: [9193324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193324/).
 167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(9): CD003917, doi: [10.1002/14651858.cd003917.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd003917.pub4), indexed in Pubmed: [21678342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678342/).
 168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, et al. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf*. 2001; 24(12): 903–920, doi: [10.2165/00002018-200124120-00004](https://doi.org/10.2165/00002018-200124120-00004), indexed in Pubmed: [11735647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11735647/).
 169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(12): 949–960, doi: [10.1038/nrc2288](https://doi.org/10.1038/nrc2288), indexed in Pubmed: [18034185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034185/).

170. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 13, doi: [10.1038/s41572-019-0064-5](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5), indexed in Pubmed: [30792503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792503/).
171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol*. 2021; 7(6): 924–932, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.7468](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7468), indexed in Pubmed: [33662107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662107/).
172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(2): 216–227, doi: [10.1016/j.jtho.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002), indexed in Pubmed: [33278607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278607/).
173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(3): 360–380, doi: [10.1016/j.jacc.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.003), indexed in Pubmed: [34604797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604797/).
174. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, et al. It's PRIMETIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016; 28(9): 594–596, doi: [10.1016/j.clon.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.06.007), indexed in Pubmed: [27342951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27342951/).
175. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114(23): 2474–2481, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144), indexed in Pubmed: [17101852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101852/).
176. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, 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(2): e018393, doi: [10.1161/JAHA.119.018393](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.018393), indexed in Pubmed: [33401953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401953/).
177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol*. 2019; 35(2): 153–159, doi: [10.1016/j.cjca.2018.11.028](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.028), indexed in Pubmed: [30760421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760421/).
178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. 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(23): 2384–2390, doi: [10.1016/j.jacc.2012.07.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.067), indexed in Pubmed: [23141499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141499/).
179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2015; 31(3): 302–307, doi: [10.1016/j.cjca.2014.11.020](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.020), indexed in Pubmed: [25662284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662284/).
180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, 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(12): 1395–1405, doi: [10.1007/s10552-021-01487-1](https://doi.org/10.1007/s10552-021-01487-1), indexed in Pubmed: [34406595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406595/).
181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, et al. 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(16): 3731, doi: [10.3390/jcm10163731](https://doi.org/10.3390/jcm10163731), indexed in Pubmed: [34442027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34442027/).
182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(33): 4008–4014, doi: [10.1200/JCO.2016.68.3482](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3482), indexed in Pubmed: [27646948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646948/).
183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, et al. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20(12): e937–e943, doi: [10.1016/j.clml.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.07.003), indexed in Pubmed: [32868230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868230/).
184. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, et al. 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(3): 233–241, doi: [10.1177/1074248418821721](https://doi.org/10.1177/1074248418821721), indexed in Pubmed: [30599756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30599756/).
185. Shahid I, Yamani N, Ali A, 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, doi: [10.1016/j.amjcard.2021.07.001](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.07.001), indexed in Pubmed: [34362551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362551/).
186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, et al. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017; 69(5): 279–285, doi: [10.1097/FJC.0000000000000470](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000470), indexed in Pubmed: [28141699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141699/).
187. Warrington L, Absolom K, Conner M, et al. Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res*. 2019; 21(1): e10875, doi: [10.2196/10875](https://doi.org/10.2196/10875), indexed in Pubmed: [30679145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679145/).
188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(6): 474–486, doi: [10.1016/j.rec.2016.12.041](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.041), indexed in Pubmed: [28330818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330818/).
189. Lynce F, Barac A, Geng X, 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(3): 595–603, doi: [10.1007/s10549-019-05191-2](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2), indexed in Pubmed: [30852761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852761/).
190. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(5): 898–906, doi: [10.1002/ehf.1049](https://doi.org/10.1002/ehf.1049), indexed in Pubmed: [29148208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29148208/).
191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, 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(22): e1054–e1091. Erratum in: *Circulation* 2017; 136: e345, doi: [10.1161/CIR.0000000000000490](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490), indexed in Pubmed: [28446515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28446515/).
192. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, et al. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(6): 559–569, doi: [10.1002/ehf.273](https://doi.org/10.1002/ehf.273), indexed in Pubmed: [25880523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880523/).
193. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018; 55(4): 246–263, doi: [10.1080/10408363.2018.1460576](https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1460576), indexed in Pubmed: [29663841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663841/).
194. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018; 8(15): 4155–4169, doi: [10.7150/thno.26055](https://doi.org/10.7150/thno.26055), indexed in Pubmed: [30128044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128044/).
195. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(12): 1455–1465, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.044), indexed in Pubmed: [32943164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943164/).
196. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, et al. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22(7): 67, doi: [10.1007/s11912-020-00930-x](https://doi.org/10.1007/s11912-020-00930-x), indexed in Pubmed: [32514994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32514994/).
197. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020; 13(3): 431–450, doi: [10.1007/s12265-020-10042-3](https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3), indexed in Pubmed: [32642841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642841/).
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(6): 487–495, doi: [10.1016/j.rec.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.004), indexed in Pubmed: [28189542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189542/).
199. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, 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): 1–10, doi: [10.1093/eurjhf/hfq213](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq213), indexed in Pubmed: [21169385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21169385/).
200. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, et al. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography*. 2020; 37(8): 1149–1158, doi: [10.1111/echo.14800](https://doi.org/10.1111/echo.14800), indexed in Pubmed: [33295662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295662/).
201. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, et al. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(5): 677–689, doi: [10.1016/j.jacc.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.011), indexed in Pubmed: [34396282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396282/).
202. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(5): 493–498, doi: [10.1016/j.echo.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008), indexed in Pubmed: [23562088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562088/).
203. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *Eur Heart J*. 2020; 41(Suppl 2), doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.3282](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3282).

204. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez-Cardona JA, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37(10): 3003–3017, doi: [10.1007/s10554-021-02271-7](https://doi.org/10.1007/s10554-021-02271-7), indexed in Pubmed: [33982196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982196/).
205. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, et al. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENCE cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 12223, doi: [10.1038/s41598-019-48685-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48685-1), indexed in Pubmed: [31434950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434950/).
206. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, et al. Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14(6): 1177–1188, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.024), indexed in Pubmed: [33454266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33454266/).
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/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(6): e137–e161, doi: [10.1161/cir.0000000000000509](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509), indexed in Pubmed: [28455343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455343/).
208. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131(22): 1981–1988, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777), indexed in Pubmed: [25948538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948538/).
209. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015; 116(3): 442–446, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.04.064](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.064), indexed in Pubmed: [26071994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071994/).
210. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, 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(2): 261–270, doi: [10.1007/s10549-019-05178-z](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05178-z), indexed in Pubmed: [31020471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31020471/).
211. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail*. 2016; 22(6): 433–438, doi: [10.1016/j.cardfail.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27079675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079675/).
212. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, et al. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(4): 1452–1466, doi: [10.1002/ehf2.12695](https://doi.org/10.1002/ehf2.12695), indexed in Pubmed: [32358917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358917/).
213. Jones M, O’Gorman P, Kelly C, et al. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem*. 2017; 54(1): 149–157, doi: [10.1177/0004563216650464](https://doi.org/10.1177/0004563216650464), indexed in Pubmed: [27170025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170025/).
214. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018; 18(7): 629–649, doi: [10.1080/14737140.2018.1477596](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1477596), indexed in Pubmed: [29781317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781317/).
215. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2(2): 127–137, doi: [10.1038/35052073](https://doi.org/10.1038/35052073), indexed in Pubmed: [11252954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252954/).
216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, 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(8): H1271–H1280, doi: [10.1152/ajpheart.00517.2014](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00517.2014), indexed in Pubmed: [26254336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254336/).
217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, et al. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(9): 1021–1038, doi: [10.1080/14740338.2017.1351541](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1351541), indexed in Pubmed: [28697311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697311/).
218. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 179(1): 161–171, doi: [10.1007/s10549-019-05453-z](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05453-z), indexed in Pubmed: [31605311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605311/).
219. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, 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(10): 1453–1460, doi: [10.1038/s41416-020-0786-x](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0786-x), indexed in Pubmed: [32203207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203207/).
220. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, 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(31): 7811–7819, doi: [10.1200/JCO.2005.02.4091](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4091), indexed in Pubmed: [16258083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258083/).
221. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383), indexed in Pubmed: [21991949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991949/).
222. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9555): 29–36, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60028-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60028-2), indexed in Pubmed: [17208639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208639/).
223. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1659–1672, doi: [10.1056/NEJMoa052306](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306), indexed in Pubmed: [16236737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236737/).
224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1673–1684, doi: [10.1056/nejmoa052122](https://doi.org/10.1056/nejmoa052122), indexed in Pubmed: [16236738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236738/).
225. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, 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(10075): 1195–1205, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2), indexed in Pubmed: [28215665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215665/).
226. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, 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(5): 509–514, doi: [10.1016/j.echo.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.02.001), indexed in Pubmed: [25772019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772019/).
227. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, et al. A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2020; 43(7): 510–516, doi: [10.1097/COC.0000000000000699](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000699), indexed in Pubmed: [32304433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304433/).
228. Yang Z, Wang W, Wang X, et al. Cardiotoxicity of epidermal growth factor receptor 2-targeted drugs for breast cancer. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 741451, doi: [10.3389/fphar.2021.741451](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.741451), indexed in Pubmed: [34790121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34790121/).
229. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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(38): 2949–3003, doi: [10.1093/eurheartj/ehd296](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd296), indexed in Pubmed: [23996286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996286/).
230. Padeqimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain: a single center approach. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(4): 650–654, doi: [10.1016/j.jaccoc.2020.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jaccoc.2020.06.012), indexed in Pubmed: [34396276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396276/).
231. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, et al. 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, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.009), indexed in Pubmed: [28286287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286287/).
232. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002; 13(5): 797–801, doi: [10.1093/annonc/mdf035](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf035), indexed in Pubmed: [12075751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12075751/).
233. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014; 15: 47, doi: [10.1186/2050-6511-15-47](https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-47), indexed in Pubmed: [25186061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186061/).
234. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, 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(2): e6–e33, doi: [10.1093/ehjci/jeab244](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244), indexed in Pubmed: [34751391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751391/).
235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10: 1758835918780140, doi: [10.1177/1758835918780140](https://doi.org/10.1177/1758835918780140), indexed in Pubmed: [29977352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977352/).

236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med.* 2013; 23(4): 104–113, doi: [10.1016/j.tcm.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.09.008), indexed in Pubmed: 23290365.
237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2280–2285, doi: [10.1200/JCO.2009.27.2757](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2757), indexed in Pubmed: 20351323.
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(5): 295–316, doi: [10.1007/s40264-013-0047-5](https://doi.org/10.1007/s40264-013-0047-5), indexed in Pubmed: 23620167.
239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017; 53: 120–127, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.002), indexed in Pubmed: 28104567.
240. Desai A, Noor A, Joshi S, et al. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology.* 2019; 5: 7, doi: [10.1186/s40959-019-0042-9](https://doi.org/10.1186/s40959-019-0042-9), indexed in Pubmed: 32154014.
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(15): 1687–1691, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230), indexed in Pubmed: 21986775.
242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019; 13: 1753944719843435, doi: [10.1177/1753944719843435](https://doi.org/10.1177/1753944719843435), indexed in Pubmed: 30995890.
243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med.* 2008; 358(1): 95–97, doi: [10.1056/NEJMc072330](https://doi.org/10.1056/NEJMc072330), indexed in Pubmed: 18172185.
244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer.* 2015; 121(2): 311–319, doi: [10.1002/cncr.28972](https://doi.org/10.1002/cncr.28972), indexed in Pubmed: 25236375.
245. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 94(2): 228–237, doi: [10.1016/j.critrevonc.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.008), indexed in Pubmed: 25577572.
246. Nholo QF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, 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(2): 267–276, doi: [10.1016/j.echo.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.09.019), indexed in Pubmed: 30459123.
247. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med.* 2011; 365(17): 1649–1650, doi: [10.1056/NEJMc1108849](https://doi.org/10.1056/NEJMc1108849), indexed in Pubmed: 22030001.
248. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension.* 2018; 71(2): e1–e8, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271), indexed in Pubmed: 29279311.
249. Zang J, Wu S, Tang L, 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(2): e30353, doi: [10.1371/journal.pone.0030353](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030353), indexed in Pubmed: 22363427.
250. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015; 112(2): 296–305, doi: [10.1038/bjc.2014.564](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.564), indexed in Pubmed: 25349964.
251. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7(4): 312–320, doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa037](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa037), indexed in Pubmed: 32353110.
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, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J.* 2012; 163(2): 156–163, doi: [10.1016/j.ahj.2011.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.10.018), indexed in Pubmed: 22305831.
255. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, 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(9): 596–604, doi: [10.1093/jnci/djq091](https://doi.org/10.1093/jnci/djq091), indexed in Pubmed: 20351338.
256. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017(1): 110–114, doi: [10.1182/asheducation-2017.1.110](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.110), indexed in Pubmed: 29222244.
257. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35): 4210–4218, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4718](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718), indexed in Pubmed: 26371140.
258. Li W, Croce K, Steensma DP, et al. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(10): 1160–1178, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.025), indexed in Pubmed: 26337996.
259. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(8): e005443, doi: [10.1161/CIRCEP.117.005443](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443), indexed in Pubmed: 28798022.
260. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new — an evolving avenue. *Circulation.* 2016; 133(13): 1272–1289, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347), indexed in Pubmed: 27022039.
261. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, et al. 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(4): 826, doi: [10.3390/cancers12040826](https://doi.org/10.3390/cancers12040826), indexed in Pubmed: 32235443.
262. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol.* 2018; 180(5): 666–679, doi: [10.1111/bjh.15080](https://doi.org/10.1111/bjh.15080), indexed in Pubmed: 29318593.
263. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(7): 1630–1639, doi: [10.1080/10428194.2016.1257795](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795), indexed in Pubmed: 27885886.
264. Dickerson T, Wiczor T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood.* 2019; 134(22): 1919–1928, doi: [10.1182/blood.2019000840](https://doi.org/10.1182/blood.2019000840), indexed in Pubmed: 31582362.
265. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica.* 2017; 102(10): 1796–1805, doi: [10.3324/haematol.2017.171041](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171041), indexed in Pubmed: 28751558.
266. López-Fernández T, Canales M, Farmakis D. Ibrutinib-associated atrial fibrillation: a practical approach. *Ann Hematol Oncol.* 2018; 5(4): 1203, doi: [10.26420/annhematol.2018.1203](https://doi.org/10.26420/annhematol.2018.1203).
267. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(13): 1667–1678, doi: [10.1016/j.jacc.2019.07.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056), indexed in Pubmed: 31558250.
268. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(31): 3453–3462, doi: [10.1200/JCO.21.00693](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693), indexed in Pubmed: 34464154.
269. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39(31): 3441–3452, doi: [10.1200/JCO.21.01210](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210), indexed in Pubmed: 34310172.
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, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica.* 2022; 107(6): 1335–1346, doi: [10.3324/haematol.2021.278901](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901), indexed in Pubmed: 34587719.
272. Sventenberg E, Tjong F, Goette A, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace.*

- 2022; 24(6): 979–1005, doi: [10.1093/europace/euac038](https://doi.org/10.1093/europace/euac038), indexed in Pubmed: [35368065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368065/).
273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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(5): 373–498, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612), indexed in Pubmed: [32860505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/).
274. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014; 124(25): 3829–3830, doi: [10.1182/blood-2014-10-604272](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272), indexed in Pubmed: [25498454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498454/).
275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(12): 2914–2916, doi: [10.3109/10428194.2016.1169408](https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1169408), indexed in Pubmed: [27087288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087288/).
276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020; 95(5): 548–567, doi: [10.1002/ajh.25791](https://doi.org/10.1002/ajh.25791), indexed in Pubmed: [32212178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212178/).
277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28(5): 1122–1128, doi: [10.1038/leu.2013.313](https://doi.org/10.1038/leu.2013.313), indexed in Pubmed: [24157580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157580/).
278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction — Alzheimer’s disease of the heart? *N Engl J Med*. 2013; 368(5): 455–464, doi: [10.1056/NEJMra1106180](https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180), indexed in Pubmed: [23363499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23363499/).
279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 142–152, doi: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321), indexed in Pubmed: [25482145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482145/).
280. Chari A, Stewart AK, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv*. 2018; 2(13): 1633–1644, doi: [10.1182/bloodadvances.2017015545](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015545), indexed in Pubmed: [29991494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991494/).
281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-Associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3): e174519, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.4519](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519), indexed in Pubmed: [29285538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285538/).
282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016; 37(4): 378–385, doi: [10.1093/eurheartj/ehv614](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv614), indexed in Pubmed: [26586780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586780/).
283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, 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, doi: [10.1016/j.ejphar.2018.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.014), indexed in Pubmed: [30201379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201379/).
284. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013; 98(11): 1753–1761, doi: [10.3324/haematol.2013.089334](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334), indexed in Pubmed: [23935022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23935022/).
285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. *Am J Med*. 1977; 62(5): 677–686, doi: [10.1016/0002-9343\(77\)90870-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90870-1), indexed in Pubmed: [871125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/871125/).
286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*. 2020; 126(4): 808–813, doi: [10.1002/cncr.32601](https://doi.org/10.1002/cncr.32601), indexed in Pubmed: [31721140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721140/).
287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007; 116(21): 2420–2426, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697763), indexed in Pubmed: [17984380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17984380/).
288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, et al. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(7): 1764–1766, doi: [10.1080/10428194.2017.1393674](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393674), indexed in Pubmed: [29087234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29087234/).
289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, et al. ‘Real-life’ experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma — analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol*. 2016; 97(1): 25–32, doi: [10.1111/ejh.12677](https://doi.org/10.1111/ejh.12677), indexed in Pubmed: [26331915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331915/).
290. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, 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(4): 512–526, doi: [10.1002/ehfj.2140](https://doi.org/10.1002/ehfj.2140), indexed in Pubmed: [33826207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826207/).
291. Feng DL, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009; 119(18): 2490–2497, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014), indexed in Pubmed: [19414641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414641/).
292. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125(3): 449–456, doi: [10.1182/blood-2014-05-576256](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-576256), indexed in Pubmed: [25398935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398935/).
293. Wang M, Martin T, Bensinger W, 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(18): 3122–3128, doi: [10.1182/blood-2013-07-511170](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-511170), indexed in Pubmed: [24014245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014245/).
294. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, 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(2): 271–275, doi: [10.1111/bjh.14970](https://doi.org/10.1111/bjh.14970), indexed in Pubmed: [29048105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048105/).
295. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol*. 2017; 3(7): 980–988, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.3350](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3350), indexed in Pubmed: [27632640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27632640/).
296. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2007; 22(2): 414–423, doi: [10.1038/sj.leu.2405062](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405062), indexed in Pubmed: [18094721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18094721/).
297. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(13): 1733–1734, doi: [10.1016/j.jacc.2019.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.035), indexed in Pubmed: [30947929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947929/).
298. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021; 5(4): 927–974, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003442](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442), indexed in Pubmed: [33570602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570602/).
299. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5): 496–520, doi: [10.1200/JCO.19.01461](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461), indexed in Pubmed: [31381464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/).
300. Piedra K, Peterson T, Tan C, 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(1): 105–109, doi: [10.1111/bjh.17772](https://doi.org/10.1111/bjh.17772), indexed in Pubmed: [34396516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396516/).
301. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol*. 2020; 190(4): 555–561, doi: [10.1111/bjh.16653](https://doi.org/10.1111/bjh.16653), indexed in Pubmed: [32314352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314352/).
302. Swan D, Rocci A, Bradbury C, et al. Venous thromboembolism in multiple myeloma - choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol*. 2018; 183(4): 538–556, doi: [10.1111/bjh.15684](https://doi.org/10.1111/bjh.15684), indexed in Pubmed: [30450656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450656/).
303. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, et al. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(8): 1981–1985, doi: [10.1080/10428194.2017.1403020](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1403020), indexed in Pubmed: [29308691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29308691/).
304. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, 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(8): 986–993, doi: [10.1200/JCO.2010.31.6844](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844), indexed in Pubmed: [21282540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282540/).
305. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012; 119(4): 933–939, doi: [10.1182/blood-2011-03-344333](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-344333), indexed in Pubmed: [21835953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835953/).

306. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, et al. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res.* 2016; 145: 119–125, doi: [10.1016/j.thromres.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.08.008), indexed in Pubmed: [27536894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536894/).
307. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, et al. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol.* 2018; 55(4): 182–184, doi: [10.1053/j.seminhematol.2017.08.002](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.08.002), indexed in Pubmed: [30502844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502844/).
308. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(8): e198890, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.8890](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8890), indexed in Pubmed: [31397860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397860/).
309. Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: state-of-the-art review. *JACC CardioOncol.* 2022; 4(1): 1–18, doi: [10.1016/j.jacc.2022.01.096](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.096), indexed in Pubmed: [35492830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35492830/).
310. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 107–114, doi: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421), indexed in Pubmed: [22663011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22663011/).
311. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
312. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, 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(9992): 444–451, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
313. Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2018; 192: 65–73, doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.06.017](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.017), indexed in Pubmed: [29964124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29964124/).
314. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer.* 2019; 119: 97–106, doi: [10.1016/j.ejca.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.016), indexed in Pubmed: [31437754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437754/).
315. Banks M, Crowell K, Proctor A, et al. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol.* 2017; 17(4): 487–493, doi: [10.1007/s12012-017-9425-z](https://doi.org/10.1007/s12012-017-9425-z), indexed in Pubmed: [28861837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861837/).
316. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 854–868, doi: [10.1093/cvr/cvz026](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz026), indexed in Pubmed: [30715219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715219/).
317. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 158–168, doi: [10.1056/NEJMra1703481](https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481), indexed in Pubmed: [29320654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320654/).
318. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2020; 142(24): 2299–2311, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981), indexed in Pubmed: [33003973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003973/).
319. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(10): 1739–1747, doi: [10.1002/ehf.2289](https://doi.org/10.1002/ehf.2289), indexed in Pubmed: [34196077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196077/).
320. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): 1579–1589, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30608-9), indexed in Pubmed: [30442497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442497/).
321. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000261, doi: [10.1136/jitc-2019-000261](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000261), indexed in Pubmed: [31988143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988143/).
322. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J.* 2021; 42(16): 1621–1631, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa884](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa884), indexed in Pubmed: [33291147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291147/).
323. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021; 42(48): 4964–4977, doi: [10.1093/eurheartj/ehab618](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab618), indexed in Pubmed: [34529770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529770/).
324. Zamami Y, Niimura T, Okada N, et al. Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *JAMA Oncol.* 2019; 5(11): 1635–1637, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.3113](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3113), indexed in Pubmed: [31436802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436802/).
325. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: primer. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(1): 35–47, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012), indexed in Pubmed: [33842895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842895/).
326. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): e447–e458, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1), indexed in Pubmed: [30191849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191849/).
327. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, et al. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol.* 2021; 322: 177–182, doi: [10.1016/j.ijcard.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.024), indexed in Pubmed: [32800916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800916/).
328. Naing A, Infante J, Goel 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(1): 225, doi: [10.1186/s40425-019-0665-2](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0665-2), indexed in Pubmed: [31439037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439037/).
329. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(8): 102586, doi: [10.1016/j.autrev.2020.102586](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102586), indexed in Pubmed: [32535094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535094/).
330. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation.* 2018; 138(7): 743–745, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898), indexed in Pubmed: [30359135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30359135/).
331. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation.* 2019; 140(2): 80–91, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497), indexed in Pubmed: [31390169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390169/).
332. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol.* 2021; 6(11): 1329–1337, doi: [10.1001/jamacardio.2021.2241](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2241), indexed in Pubmed: [34232253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232253/).
333. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, et al. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase III JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(17): 1929–1938, doi: [10.1200/JCO.21.01806](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01806), indexed in Pubmed: [35239416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35239416/).
334. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(5): 467–478, doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049), indexed in Pubmed: [32029128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029128/).
335. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation.* 2020; 142(24): 2312–2315, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051753](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051753), indexed in Pubmed: [33315491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315491/).
336. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(4): 254–267, doi: [10.1038/s41571-022-00600-w](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w), indexed in Pubmed: [35082367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082367/).
337. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107516, doi: [10.1371/journal.pone.0107516](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107516), indexed in Pubmed: [25264674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264674/).
338. Bhatia N, Santos M, Jones LW, 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(5): 537–541, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519), indexed in Pubmed: [26831435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831435/).
339. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, 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 Genom Precis Med.* 2021; 14(3): e000082, doi: [10.1161/HCG.0000000000000082](https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082), indexed in Pubmed: 33896190.
340. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 878–894, doi: [10.1093/cvr/cvz020](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz020), indexed in Pubmed: 30698686.
 341. Saad F, Shore ND, Shore ND, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2187–2196, doi: [10.1056/NEJMoa2004325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325), indexed in Pubmed: 32469183.
 342. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, 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(1): 44–53, doi: [10.1016/j.eururo.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.002), indexed in Pubmed: 32605859.
 343. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation.* 2021; 144(16): 1295–1307, doi: [10.1161/circulationaha.121.056810](https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056810).
 344. Wilk M, Waško-Grabowska A, Skoneczna I, et al. 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, doi: [10.3389/fonc.2021.664741](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.664741), indexed in Pubmed: 33869068.
 345. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, et al. Hypogonadism as a reversible cause of Torsades de Pointes in men. *Circulation.* 2018; 138(1): 110–113, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282), indexed in Pubmed: 29967236.
 346. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, et al. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther.* 2016; 167: 38–47, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.005), indexed in Pubmed: 27452340.
 347. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, et al. Androgenic effects on ventricular repolarization: a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation.* 2019; 140(13): 1070–1080, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162), indexed in Pubmed: 31378084.
 348. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, et al. Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(5): e017267, doi: [10.1161/JAHA.120.017267](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017267), indexed in Pubmed: 33599136.
 349. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, 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(3): e41–e55, doi: [10.1161/CIR.0000000000000986](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000986), indexed in Pubmed: 34134525.
 350. Olsson H, Petri N, Erichsen L, et al. 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(9): 873–879, doi: [10.1007/s40261-017-0547-7](https://doi.org/10.1007/s40261-017-0547-7), indexed in Pubmed: 28660498.
 351. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, 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(9324): 2131–2139, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)09088-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09088-8), indexed in Pubmed: 12090977.
 352. ARIMIDEX® (anastrozole). Highlights of Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.
 353. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(26): 2747–2757, doi: [10.1056/nejmoa052258](https://doi.org/10.1056/nejmoa052258), indexed in Pubmed: 16382061.
 354. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(17): 1299–1309, doi: [10.1093/jnci/djr242](https://doi.org/10.1093/jnci/djr242), indexed in Pubmed: 21743022.
 355. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, 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(1): 31–39, doi: [10.1093/jnci/djx141](https://doi.org/10.1093/jnci/djx141), indexed in Pubmed: 28922781.
 356. Curigliano G, de Azambuja E, Lenihan D, et al. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2019; 24(11): e1034–e1043, doi: [10.1634/theoncologist.2018-0773](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0773), indexed in Pubmed: 31064888.
 357. KISQALI (ribociclib). 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, et al. Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications. *BioDrugs.* 2019; 33(6): 613–620, doi: [10.1007/s40259-019-00382-1](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00382-1), indexed in Pubmed: 31529317.
 361. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: 27717303.
 362. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: 29804902.
 363. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: 27959613.
 364. Cristofaniilli M, Turner N, Bondarenko I, 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, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: 26947331.
 365. Slamon DJ, Neven P, Chia S, 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(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: 29860922.
 366. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2018; 29(3): 271–280, doi: [10.1097/CAD.0000000000000589](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000589), indexed in Pubmed: 29360661.
 367. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765), indexed in Pubmed: 31166679.
 368. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 514–524, doi: [10.1056/nejmoa1911149](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149), indexed in Pubmed: 31826360.
 369. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015; 38(2): 129–152, doi: [10.1007/s40264-014-0258-4](https://doi.org/10.1007/s40264-014-0258-4), indexed in Pubmed: 25577497.
 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(1): 13–28, doi: [10.3892/or.2020.7851](https://doi.org/10.3892/or.2020.7851), indexed in Pubmed: 33200229.
 371. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, et al. Clinical approach to cardiovascular toxicity of oral antineoplastic agents: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(21): 2693–2716, doi: [10.1016/j.jacc.2021.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.009), indexed in Pubmed: 34045027.
 372. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018–2029, doi: [10.1056/nejmoa2027187](https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187).
 373. Thein KZ, Swarup S, Ball S, 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, doi: [10.1093/annonc/mdy292.011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.011).

374. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib-induced cardiotoxicity: a retrospective review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol.* 2019; 1(2): 172–178, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.006), indexed in Pubmed: 34396179.
375. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, et al. Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(1): 1–10, doi: [10.1016/j.jacc.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.003), indexed in Pubmed: 34396203.
376. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, et al. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 328–337, doi: [10.1200/JCO.20.01171](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01171), indexed in Pubmed: 33356419.
377. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(4): e123–e127, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.12.756](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756), indexed in Pubmed: 30586620.
378. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(25): 3099–3108, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.038), indexed in Pubmed: 31856966.
379. Goldman A, Maor E, Bomze D, et al. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(18): 1800–1813, doi: [10.1016/j.jacc.2021.08.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.044), indexed in Pubmed: 34711339.
380. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, et al. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother.* 2021; 44(2): 86–89, doi: [10.1097/CJI.0000000000000341](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000341), indexed in Pubmed: 33044384.
381. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, et al. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity? *JACC CardioOncol.* 2020; 2(1): 97–109, doi: [10.1016/j.jacc.2020.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.011), indexed in Pubmed: 34396213.
382. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, et al. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a retrospective study. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(2): 193–203, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.012), indexed in Pubmed: 32776016.
383. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, et al. Cardiac events associated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T): a VigiBase perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(19): 2521–2523, doi: [10.1016/j.jacc.2020.02.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.070), indexed in Pubmed: 32408984.
384. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation.* 2020; 142(17): 1687–1690, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048100](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048100), indexed in Pubmed: 33104402.
385. Lee JB, Vasic D, Kang H, et al. State-of-art of cellular therapy for acute leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4590, doi: [10.3390/ijms22094590](https://doi.org/10.3390/ijms22094590), indexed in Pubmed: 33925571.
386. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(6): e002435, doi: [10.1136/jitc-2021-002435](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435), indexed in Pubmed: 34172516.
387. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(7): 435–453, doi: [10.1038/s41571-021-00474-4](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00474-4), indexed in Pubmed: 33608690.
388. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e001511, doi: [10.1136/jitc-2020-001511](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001511), indexed in Pubmed: 33335028.
389. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11): 987–998, doi: [10.1056/NEJMoa1209825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825), indexed in Pubmed: 23484825.
390. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(3): 235–243, doi: [10.1200/JCO.2015.63.4444](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444), indexed in Pubmed: 26573075.
391. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(4): djv008, doi: [10.1093/jnci/djv008](https://doi.org/10.1093/jnci/djv008), indexed in Pubmed: 25713164.
392. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(3): 343–359, doi: [10.1016/j.jacc.2021.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.007), indexed in Pubmed: 34604796.
393. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(18): e021686, doi: [10.1161/JAHA.121.021686](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021686), indexed in Pubmed: 34482706.
394. Carlson LE, Watt GP, Tonorez ES, et al. Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer: the WE-CARE study. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(3): 381–392, doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.008), indexed in Pubmed: 34604798.
395. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, 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(1): 29, doi: [10.1186/s13014-019-1234-z](https://doi.org/10.1186/s13014-019-1234-z), indexed in Pubmed: 30732640.
396. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol.* 2020; 10(3): e147–e154, doi: [10.1016/j.prro.2019.09.015](https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.09.015), indexed in Pubmed: 31586483.
397. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* 2015; 2(11): e492–e502, doi: [10.1016/S2352-3026\(15\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00153-2), indexed in Pubmed: 26686259.
398. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, 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 Biol Phys.* 2021; 110(5): 1473–1479, doi: [10.1016/j.ijrobp.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.005), indexed in Pubmed: 33713743.
399. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, 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, doi: [10.1136/bmj.b4606](https://doi.org/10.1136/bmj.b4606), indexed in Pubmed: 19996459.
400. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(6): 1007–1017, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.1180](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1180), indexed in Pubmed: 25915855.
401. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(3): 595–604, doi: [10.1016/j.ijrobp.2018.10.025](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.025), indexed in Pubmed: 30385276.
402. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, 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(31): 2835–2845, doi: [10.1200/JCO.19.00964](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964), indexed in Pubmed: 31498753.
403. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(17): 1598–1607, doi: [10.1056/NEJMoa1408648](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648), indexed in Pubmed: 25901426.
404. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. 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(3): 266–273, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5), indexed in Pubmed: 25637340.
405. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, et al. 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(4): 573–574, doi: [10.1016/j.adro.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.009), indexed in Pubmed: 32292838.
406. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol.* 2015; 54(1): 60–66, doi: [10.3109/0284186X.2014.932435](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.932435), indexed in Pubmed: 25025999.
407. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, et al. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol.*

- 2016; 55(8): 1053–1056, doi: [10.3109/0284186X.2016.1142115](https://doi.org/10.3109/0284186X.2016.1142115), indexed in Pubmed: [26935017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935017/).
408. Dabaja BS, Hoppe BS, Plataras JP, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood*. 2018; 132(1635): 1646–1385. Erratum in: *Blood*. 2019; 133: 1384–1385, doi: [10.1182/blood-2018-03-837633](https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-837633), indexed in Pubmed: [30108066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108066/).
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(4): 854–869, doi: [10.1007/s11239-020-02344-9](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02344-9), indexed in Pubmed: [33230704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230704/).
410. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, et al. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2020; 56(3): 544–551, doi: [10.1038/s41409-020-01080-1](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01080-1).
411. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–2919, doi: [10.1182/blood-2005-05-2004](https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004), indexed in Pubmed: [15994282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994282/).
412. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007; 110(9): 3463–3471, doi: [10.1182/blood-2006-10-054080](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054080), indexed in Pubmed: [17664354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664354/).
413. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol*. 2021; 106(1): 32–39, doi: [10.1111/ejh.13482](https://doi.org/10.1111/ejh.13482), indexed in Pubmed: [32599663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599663/).
414. Duléry R, Mohty R, Labopin M, et al. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(2): 250–259, doi: [10.1016/j.jacc.2021.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.011), indexed in Pubmed: [34396331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396331/).
415. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, et al. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(6): 51, doi: [10.1007/s11864-021-00850-3](https://doi.org/10.1007/s11864-021-00850-3), indexed in Pubmed: [33939030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939030/).
416. Ohmoto A, Fujii S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(11): 2637–2643, doi: [10.1038/s41409-021-01427-2](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01427-2), indexed in Pubmed: [34381168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381168/).
417. Takatsuka H, Nakajima T, Nomura K, 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(5): 351–354, doi: [10.1080/10245330600774991](https://doi.org/10.1080/10245330600774991), indexed in Pubmed: [17607585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17607585/).
418. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26(3): 309–313, doi: [10.1038/sj.bmt.1702507](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702507), indexed in Pubmed: [10967571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10967571/).
419. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, et al. Cardiac biomarkers during cancer therapy: practical applications for cardio-oncology. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(5): 791–794, doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014), indexed in Pubmed: [34396295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396295/).
420. Mohammed J, Smith SR, Burns L, et al. Role of physical therapy before and after hematopoietic stem cell transplantation: white paper report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(6): e191–e198, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.01.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.018).
421. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, 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(30): 4649–4657, doi: [10.1200/JCO.2010.29.9362](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.9362), indexed in Pubmed: [20855830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855830/).
422. Herrmann J. Cardiovascular toxicity with cisplatin in patients with testicular cancer: looking for something heavier than heavy metal. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(3): 456–459, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.007), indexed in Pubmed: [34396252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396252/).
423. Cerchione C, Peleteiro Raíndo A, Mosquera Orgueira A, et al. Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14(9): 851–865, doi: [10.1080/17474086.2021.1969911](https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1969911), indexed in Pubmed: [34424108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424108/).
424. Dong H, Yao L, Wang M, 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; 9(11): 7034–7043, doi: [10.21037/tcr-20-1869](https://doi.org/10.21037/tcr-20-1869), indexed in Pubmed: [35117309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117309/).
425. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3): 213–220, doi: [10.1016/j.jacc.2009.03.095](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095), indexed in Pubmed: [20117401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117401/).
426. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 610–621, doi: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510), indexed in Pubmed: [31825192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825192/).
427. Hussain Y, Drill E, Dang CT, et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 175(1): 239–246, doi: [10.1007/s10549-019-05139-6](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05139-6), indexed in Pubmed: [30721443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721443/).
428. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(1): 1–10, doi: [10.1016/j.jacc.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.004), indexed in Pubmed: [34396157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396157/).
429. Omland T, Heck SL, Gulati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity: state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2022; 4(1): 19–37, doi: [10.1016/j.jacc.2022.01.101](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.101), indexed in Pubmed: [35492815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35492815/).
430. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, 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(21): 3416–3421, doi: [10.1200/JCO.2009.23.6950](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6950), indexed in Pubmed: [20530275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530275/).
431. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 7820–7826, doi: [10.1200/JCO.2005.13.300](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300), indexed in Pubmed: [16258084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258084/).
432. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006; 24(25): 4107–4115, doi: [10.1200/JCO.2005.04.9551](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9551), indexed in Pubmed: [16908934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908934/).
433. Khoury K, Lynce F, Barac A, 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(3): 863–868, doi: [10.1007/s10549-020-06053-y](https://doi.org/10.1007/s10549-020-06053-y), indexed in Pubmed: [33400034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400034/).
434. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(16): 1755–1764, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037), indexed in Pubmed: [29567210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567210/).
435. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation*. 2021; 144(18): 1521–1523. Erratum in: *Circulation* 2021;144: e490, doi: [10.1101/2021.02.28.21252516](https://doi.org/10.1101/2021.02.28.21252516), indexed in Pubmed: [34723640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34723640/).
436. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation*. 2020; 141(24): 2031–2034, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703), indexed in Pubmed: [32539614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539614/).
437. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(10): e003594, doi: [10.1136/jitc-2021-003594](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003594), indexed in Pubmed: [34686542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686542/).
438. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 614997, doi: [10.3389/fcvm.2021.614997](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.614997), indexed in Pubmed: [33718446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718446/).
439. Chen Y, Jia Y, Liu Q, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(7): 8512–8517, doi: [10.21037/apm-20-2620](https://doi.org/10.21037/apm-20-2620), indexed in Pubmed: [34263614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34263614/).
440. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(10): 1725–1735, doi: [10.1002/ejhf.2265](https://doi.org/10.1002/ejhf.2265), indexed in Pubmed: [34114291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34114291/).

441. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655–720, doi: [10.1093/eurheartj/ehz467](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467), indexed in Pubmed: 31504425.
442. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, 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(40): 3997–4126, doi: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262), indexed in Pubmed: 36017572.
443. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42(35): 3427–3520, doi: [10.1093/eurheartj/ehab364](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364), indexed in Pubmed: 34455430.
444. Adler Y, Charron P, Imazio M, 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(42): 2921–2964, doi: [10.1093/eurheartj/ehv318](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318), indexed in Pubmed: 26320112.
445. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(11): e007405, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405), indexed in Pubmed: 33176455.
446. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(1): 157–161, doi: [10.1016/j.jacc.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.001), indexed in Pubmed: 34396318.
447. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. 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 (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107(25): 3133–3140, doi: [10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2), indexed in Pubmed: 12796126.
448. Cautela J, Zerious H, Gaubert M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2): e001887, doi: [10.1136/jitc-2020-001887](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001887), indexed in Pubmed: 33298621.
449. Dolladille C, Ederhy S, Sassi M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020; 6(6): 865–871, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0726](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0726), indexed in Pubmed: 32297899.
450. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, et al. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther*. 2016; 23(6): e1925–e1928, doi: [10.1097/MJT.0000000000000430](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000430), indexed in Pubmed: 26885708.
451. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(16): 4534–4539, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0540](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0540), indexed in Pubmed: 28611199.
452. Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(13): 1714–1727, doi: [10.1016/j.jacc.2019.07.079](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.079), indexed in Pubmed: 31558256.
453. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, et al. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(12): 1503–1516, doi: [10.1016/j.jacc.2021.01.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.050), indexed in Pubmed: 33766256.
454. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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(17): 1714–1768, doi: [10.1200/jco.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385), indexed in Pubmed: 29442540.
455. Guha A, Addison D, Jain P, et al. Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor t cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(12): 2211–2216, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.08.036](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.036), indexed in Pubmed: 32966880.
456. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med*. 1990; 227(4): 259–266, doi: [10.1111/j.1365-2796.1990.tb00155.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00155.x), indexed in Pubmed: 2182758.
457. Tonorezos ES, Stillwell EE, Calloway JJ, et al. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(9): 1212–1216, doi: [10.1038/bmt.2015.127](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.127), indexed in Pubmed: 26030046.
458. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, 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(14): 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575), indexed in Pubmed: 32860058.
459. Abo S, Ritchie D, Denehy L, et al. A hospital and home-based exercise program to address functional decline in people following allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2018; 26(6): 1727–1736, doi: [10.1007/s00520-017-4016-x](https://doi.org/10.1007/s00520-017-4016-x), indexed in Pubmed: 29243166.
460. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(3): 27, doi: [10.1007/s11912-018-0681-2](https://doi.org/10.1007/s11912-018-0681-2), indexed in Pubmed: 29525828.
461. Keen C, Skilbeck J, Ross H, 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(3): e021333, doi: [10.1136/bmjopen-2017-021333](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021333), indexed in Pubmed: 29525775.
462. Desai R, Desai A, Abbas SA, 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, doi: [10.1016/j.ijcard.2020.02.036](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.036), indexed in Pubmed: 32087939.
463. Sattler K, El-Battrawy I, Gietzen T, et al. Prevalence of cancer in takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017; 238(7): 159–165, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.02.093](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.093), indexed in Pubmed: 28318661.
464. Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome — a joint scientific statement from the HFATTS 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(2): 274–286, doi: [10.1002/ejhf.2368](https://doi.org/10.1002/ejhf.2368), indexed in Pubmed: 34655287.
465. Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome — a joint scientific statement from the HFATTS 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(2): 257–273, doi: [10.1002/ejhf.2400](https://doi.org/10.1002/ejhf.2400), indexed in Pubmed: 34907620.
466. Couch LS, Fiedler J, Chick G, et al. Circulating microRNAs predispose to takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res*. 2022; 118(7): 1758–1770, doi: [10.1093/cvr/cvab210](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab210), indexed in Pubmed: 34155498.
467. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2047–2062, doi: [10.1093/eurheartj/ehy077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077), indexed in Pubmed: 29850820.
468. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2032–2046, doi: [10.1093/eurheartj/ehy076](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076), indexed in Pubmed: 29850871.
469. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, 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(1): 8–27, doi: [10.1002/ejhf.424](https://doi.org/10.1002/ejhf.424), indexed in Pubmed: 26548803.
470. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(32): 13076–13081, doi: [10.1073/pnas.1200419109](https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109), indexed in Pubmed: 22826226.
471. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(2): 200–210, doi: [10.1007/s00392-020-01719-5](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01719-5), indexed in Pubmed: 32743679.
472. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, et al. 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: e100–e102, doi: [10.5114/amsad.2017.72531](https://doi.org/10.5114/amsad.2017.72531), indexed in Pubmed: [29379889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379889/).
473. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, 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(4): 509–515, doi: [10.1007/s11523-018-0579-9](https://doi.org/10.1007/s11523-018-0579-9), indexed in Pubmed: [30006825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006825/).
 474. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, 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(7): 631–638, doi: [10.1177/2048872617706501](https://doi.org/10.1177/2048872617706501), indexed in Pubmed: [28593789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28593789/).
 475. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, 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(23): 2183–2193, doi: [10.1093/eurheartj/ehz851](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz851), indexed in Pubmed: [31800032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800032/).
 476. Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013; 112(12): 1867–1872, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.08.019](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.019), indexed in Pubmed: [24063839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24063839/).
 477. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, et al. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncol.* 2019; 1(2): 145–155, doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.001), indexed in Pubmed: [34396175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396175/).
 478. Potts JE, Ilescu CA, LopezMattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J.* 2019; 40(22): 1790–1800, doi: [10.1093/eurheartj/ehy769](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy769), indexed in Pubmed: [30500952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500952/).
 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(2): 471–479, doi: [10.1007/s00432-015-2056-5](https://doi.org/10.1007/s00432-015-2056-5), indexed in Pubmed: [26498773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498773/).
 480. Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, et al. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann Transl Med.* 2017; 5(24): 482, doi: [10.21037/atm.2017.11.29](https://doi.org/10.21037/atm.2017.11.29), indexed in Pubmed: [29299444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299444/).
 481. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol.* 2012; 35(7): 443–450, doi: [10.1002/clc.22007](https://doi.org/10.1002/clc.22007), indexed in Pubmed: [22588943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588943/).
 482. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, 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(8): 947–959, doi: [10.1093/ehjacc/zuab056](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056), indexed in Pubmed: [34453829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453829/).
 483. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, 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(8): 829–839, doi: [10.1093/ehjacc/zuaa032](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa032), indexed in Pubmed: [33587752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33587752/).
 484. Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87(5): E202–E223, doi: [10.1002/ccd.26379](https://doi.org/10.1002/ccd.26379), indexed in Pubmed: [26756277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756277/).
 485. Ilescu CA, Cilिंगiroglu M, Giza DE, 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, doi: [10.1016/j.ahj.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.015), indexed in Pubmed: [29223438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223438/).
 486. Ilescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol.* 2018; 122(9): 1465–1470, doi: [10.1016/j.amjcard.2018.07.033](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.033), indexed in Pubmed: [30180958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180958/).
 487. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer.* 2003; 88(10): 1507–1509, doi: [10.1038/sj.bjc.6600967](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600967), indexed in Pubmed: [12771913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771913/).
 488. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, et al. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol.* 2012; 110(11): 1623–1626, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.07.026](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.026), indexed in Pubmed: [22939579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22939579/).
 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(2): 157–161, doi: [10.1007/s002800050877](https://doi.org/10.1007/s002800050877), indexed in Pubmed: [9923822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9923822/).
 490. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2552–2565, doi: [10.1016/j.jacc.2017.09.1095](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1095), indexed in Pubmed: [29145955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145955/).
 491. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(13): e579–e602, doi: [10.1161/CIR.0000000000000641](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000641), indexed in Pubmed: [30786722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786722/).
 492. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(24): 2231–2247, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050), indexed in Pubmed: [19520246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520246/).
 493. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016; 118(6): 1008–1020, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.303633](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303633), indexed in Pubmed: [26987914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987914/).
 494. Novo G, Di Lisi D, Bronte E, et al. Cardiovascular toxicity in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world single-center experience. *Oncology.* 2020; 98(7): 445–451, doi: [10.1159/000505486](https://doi.org/10.1159/000505486), indexed in Pubmed: [32348984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348984/).
 495. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020; 18(1): 25–32, doi: [10.1080/14779072.2020.1718493](https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1718493), indexed in Pubmed: [31951772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951772/).
 496. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, 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(10): 1019–1034, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa1032](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1032), indexed in Pubmed: [33681960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681960/).
 497. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(16): 1399–1409, doi: [10.1016/j.jacc.2008.12.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.055), indexed in Pubmed: [19371823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371823/).
 498. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2019; 140(3): 240–261, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167), indexed in Pubmed: [31116032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116032/).
 499. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017; 19(7): 53, doi: [10.1007/s11936-017-0550-6](https://doi.org/10.1007/s11936-017-0550-6), indexed in Pubmed: [28547673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547673/).
 500. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003; 290(21): 2831–2837, doi: [10.1001/jama.290.21.2831](https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2831), indexed in Pubmed: [14657067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657067/).
 501. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol.* 2017; 35(34): 3837–3843, doi: [10.1200/JCO.2017.72.4211](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4211), indexed in Pubmed: [28922087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922087/).
 502. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012; 23(4): 897–902, doi: [10.1093/annonc/mdr348](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr348), indexed in Pubmed: [21828361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828361/).
 503. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, et al. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2019; 10(1): 37–42, doi: [10.3892/mco.2018.1764](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1764), indexed in Pubmed: [30655975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655975/).
 504. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol.* 2016; 118(4): 572–577, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.05.052](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.052), indexed in Pubmed: [27324159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324159/).

505. Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, et al. Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case Rep*. 2018; 4(1): 139, doi: [10.1186/s40792-018-0548-7](https://doi.org/10.1186/s40792-018-0548-7), indexed in Pubmed: 30511270.
506. Landes U, Iakobishvili Z, Wronsky D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(1): 78–86, doi: [10.1016/j.jcin.2018.10.026](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.026), indexed in Pubmed: 30621982.
507. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43(7): 561–632, doi: [10.1093/eurheartj/ehab395](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395), indexed in Pubmed: 34453165.
508. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 72(9): 749–759, doi: [10.1016/j.rec.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.019), indexed in Pubmed: 31405794.
509. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(10): 945–953, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026), indexed in Pubmed: 24361314.
510. Yun JP, Choi EK, Han KD, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(2): 221–232, doi: [10.1016/j.jacc.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.006), indexed in Pubmed: 34396327.
511. Guha A, Fradley MG, Dent SF, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43(4): 300–312, doi: [10.1093/eurheartj/ehab745](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab745), indexed in Pubmed: 34791213.
512. Hu YF, Liu CJ, Chang Ph, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013; 165(2): 355–357, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.036), indexed in Pubmed: 22989607.
513. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(11): 1336–1349, doi: [10.1016/j.jacc.2019.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.017), indexed in Pubmed: 30898209.
514. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: Under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med*. 2019; 59: 27–33, doi: [10.1016/j.ejim.2018.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.012), indexed in Pubmed: 30385084.
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(1): 81–83, doi: [10.1016/j.mayocp.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009), indexed in Pubmed: 26602599.
516. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2018; 189: 89–103, doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.009), indexed in Pubmed: 29698683.
517. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, et al. Practical management of fibrinogen in the real life: Focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematological Oncology*. 2018; 36(4): 624–632, doi: [10.1002/hon.2503](https://doi.org/10.1002/hon.2503).
518. Tang CP, Lip GYH, McCormack T, et al. Management of cardiovascular complications of bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol*. 2022; 196(1): 70–78, doi: [10.1111/bjh.17788](https://doi.org/10.1111/bjh.17788), indexed in Pubmed: 34498258.
519. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer*. 2021; 127(12): 2122–2129, doi: [10.1002/cncr.33470](https://doi.org/10.1002/cncr.33470), indexed in Pubmed: 33631041.
520. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, 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(3): 270–278, doi: [10.1055/s-0040-1716408](https://doi.org/10.1055/s-0040-1716408), indexed in Pubmed: 32838473.
521. Boriani G, Bonini N, Albini A, et al. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol Pol*. 2020; 78(11): 1088–1098, doi: [10.33963/KP.15638](https://doi.org/10.33963/KP.15638), indexed in Pubmed: 33021354.
522. Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumonectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26(4): 385–389, doi: [10.1111/jce.12619](https://doi.org/10.1111/jce.12619), indexed in Pubmed: 25588757.
523. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018; 154(5): 1121–1201, doi: [10.1016/j.chest.2018.07.040](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040), indexed in Pubmed: 30144419.
524. Proietti M, Lane DA, Boriani G, et al. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol*. 2019; 35(5): 619–633, doi: [10.1016/j.cjca.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.009), indexed in Pubmed: 31030864.
525. Boriani G, Lee G, Parrini I, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(6): 611–621, doi: [10.1093/eurjpc/zwaa054](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa054), indexed in Pubmed: 33624005.
526. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, 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(6): 651–658, doi: [10.1177/2047487318759858](https://doi.org/10.1177/2047487318759858), indexed in Pubmed: 29482441.
527. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(6): 608–610, doi: [10.1093/eurjpc/zwaa087](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa087), indexed in Pubmed: 33624110.
528. Cohen A, Donal E, Delgado V, 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(6): e24–e57, doi: [10.1093/ehjci/jeab008](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab008), indexed in Pubmed: 33709114.
529. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(1): 202–204, doi: [10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x), indexed in Pubmed: 19878532.
530. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 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(10): 1612–1676, doi: [10.1093/europace/euab065](https://doi.org/10.1093/europace/euab065), indexed in Pubmed: 33895845.
531. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKEF AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5(2): 145–152, doi: [10.1093/ehjqcco/qcy040](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy040), indexed in Pubmed: 30219887.
532. Melloni C, Dunning A, Granger CB, 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(12): 1440–1448. e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.06.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.026), indexed in Pubmed: 28739198.
533. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, 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(16): e008987, doi: [10.1161/JAHA.118.008987](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008987), indexed in Pubmed: 30369307.
534. Sawant AC, Kumar A, McCray W, 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(9): 706–709, doi: [10.11909/j.issn.1671-5411.2019.09.006](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.09.006), indexed in Pubmed: 31645857.
535. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv*. 2018; 2(3): 200–209, doi: [10.1182/bloodadvances.2017010694](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010694), indexed in Pubmed: 29378726.
536. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(2): 419–429, doi: [10.1007/s11239-020-02304-3](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3), indexed in Pubmed: 33044735.
537. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(3): 411–424, doi: [10.1016/j.jacc.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.004), indexed in Pubmed: 34604802.
538. Lin YS, Kuan FC, Chao TF, et al. Mortality associated with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cancer patients: Dabigatran versus rivaroxaban. *Cancer Med*. 2021; 10(20): 7079–7088, doi: [10.1002/cam4.4241](https://doi.org/10.1002/cam4.4241), indexed in Pubmed: 34464520.
539. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, et al. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients

- with cancer. *Am J Cardiol.* 2021; 141: 154–157, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.003), indexed in Pubmed: [33279485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279485/).
540. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically 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(1): 7–8, doi: [10.1093/europace/euy110](https://doi.org/10.1093/europace/euy110), indexed in Pubmed: [29905786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905786/).
541. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(17): 2027–2036, doi: [10.1016/j.jacc.2018.07.088](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.088), indexed in Pubmed: [30336826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336826/).
542. Enriquez A, Biagi J, Redfearn D, et al. Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter-defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3(1): 50–56, doi: [10.1016/j.jacep.2016.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.03.001), indexed in Pubmed: [29759695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759695/).
543. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016; 594(9): 2459–2468, doi: [10.1113/JP270526](https://doi.org/10.1113/JP270526), indexed in Pubmed: [26660066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660066/).
544. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, 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(10): e190–e252, doi: [10.1016/j.hrthm.2017.10.035](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.035), indexed in Pubmed: [29097320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097320/).
545. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993; 88(2): 782–784, doi: [10.1161/01.cir.88.2.782](https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782), indexed in Pubmed: [8339437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339437/).
546. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 142(15): e214–e233, doi: [10.1161/CIR.0000000000000905](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000905), indexed in Pubmed: [32929996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929996/).
547. AZCERT. [CredibleMeds.org](https://crediblemeds.org) n.d.
548. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, et al. 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, doi: [10.1016/j.ctrv.2017.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.009), indexed in Pubmed: [29304463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304463/).
549. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical 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, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145(6): 1527–1557, doi: [10.1007/s00432-019-02927-x](https://doi.org/10.1007/s00432-019-02927-x), indexed in Pubmed: [31028541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028541/).
551. Cirne F, Zhou S, Kappel C, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2021; 161: 9–17, doi: [10.1016/j.jungcan.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jungcan.2021.08.014), indexed in Pubmed: [34492553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34492553/).
552. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin.* 2019; 15(4): 487–495, doi: [10.1016/j.hfc.2019.06.010](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.010), indexed in Pubmed: [31472884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472884/).
553. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM, 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(11): 791–799, doi: [10.1016/j.jash.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009), indexed in Pubmed: [25455004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455004/).
554. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.* 2009; 20(9): 1535–1542, doi: [10.1093/annonc/mdp025](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp025), indexed in Pubmed: [19474115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474115/).
555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, et al. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2017; 15(3): 384–390.e3, doi: [10.1016/j.clgc.2016.12.016](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.016), indexed in Pubmed: [28089721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089721/).
556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015; 26(6): 1128–1133, doi: [10.1093/annonc/mdv147](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv147), indexed in Pubmed: [25795198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795198/).
557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(11): 2471–2479, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2332](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2332), indexed in Pubmed: [25724518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724518/).
558. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(3): 632–634, doi: [10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x), indexed in Pubmed: [17319909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17319909/).
559. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res.* 2016; 145: 27–33, doi: [10.1016/j.thromres.2016.06.033](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.033), indexed in Pubmed: [27442716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442716/).
560. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1404–1413, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021), indexed in Pubmed: [23146958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23146958/).
561. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011; 117(7): 1334–1349, doi: [10.1002/cncr.25714](https://doi.org/10.1002/cncr.25714), indexed in Pubmed: [21425133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425133/).
562. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, et al. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 2020; 120(4): 702–713, doi: [10.1055/s-0040-1708481](https://doi.org/10.1055/s-0040-1708481), indexed in Pubmed: [32289865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289865/).
563. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, 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(10): 2622–2628, doi: [10.1111/jth.15001](https://doi.org/10.1111/jth.15001), indexed in Pubmed: [32654348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654348/).
564. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(29): 4839–4847, doi: [10.1200/JCO.2009.22.3271](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271), indexed in Pubmed: [19720906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720906/).
565. Li X, Hu Y, Lin P, et al. Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thromb Haemost.* 2021; 121(6): 834–844, doi: [10.1055/a-1355-3549](https://doi.org/10.1055/a-1355-3549), indexed in Pubmed: [33450779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450779/).
566. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 543–603, doi: [10.1183/13993003.01647-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019), indexed in Pubmed: [31473594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473594/).
567. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, 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(8): 1248–1263, doi: [10.1093/eurjpc/zwab088](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088), indexed in Pubmed: [34254133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34254133/).
568. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(8): 926–938, doi: [10.1016/j.jacc.2017.06.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047), indexed in Pubmed: [28818202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818202/).
569. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018; 72(2): 89–93, doi: [10.1016/j.jjcc.2018.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.011), indexed in Pubmed: [29588087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588087/).
570. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23): 2876–2884, doi: [10.1200/JCO.2011.40.3584](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584), indexed in Pubmed: [22802310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802310/).
571. Hooks M, Okasha O, Velangi PS, et al. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ehjci/jeaa244](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa244), indexed in Pubmed: [33026088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026088/).
572. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, 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(2): 146–153, doi: [10.1056/NEJMoa025313](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025313), indexed in Pubmed: [12853587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/).

573. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006; 119(12): 1062–1072, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.02.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.022), indexed in Pubmed: 17145251.
574. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. 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 Hemost.* 2006; 12(4): 389–396, doi: [10.1177/1076029606293692](https://doi.org/10.1177/1076029606293692), indexed in Pubmed: 17000884.
575. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, 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(15): 1729–1735, doi: [10.1001/archinte.162.15.1729](https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1729), indexed in Pubmed: 12153376.
576. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(7): 677–686, doi: [10.1001/jama.2015.9243](https://doi.org/10.1001/jama.2015.9243), indexed in Pubmed: 26284719.
577. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 372–378, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.10.166](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.166), indexed in Pubmed: 26539960.
578. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948), indexed in Pubmed: 29231094.
579. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: 29746227.
580. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2019; 18(2): 411–421, doi: [10.1111/jth.14662](https://doi.org/10.1111/jth.14662), indexed in Pubmed: 31630479.
581. Mahé I, Agnelli G, Ay C, et al. Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1599–1607, doi: [10.1056/NEJMoa1915103](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103), indexed in Pubmed: 32223112.
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(6): 897–907, doi: [10.1093/annonc/mdz111](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz111), indexed in Pubmed: 30918939.
583. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost.* 2021; 121(5): 616–624, doi: [10.1055/s-0040-1720975](https://doi.org/10.1055/s-0040-1720975), indexed in Pubmed: 33202447.
584. Cohen A, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a U.S. claims data analysis. *Thromb Haemost.* 2021; 121(3): 383–395, doi: [10.1055/s-0040-1718728](https://doi.org/10.1055/s-0040-1718728), indexed in Pubmed: 33171521.
585. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, 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(7): 1128–1136, doi: [10.1055/s-0040-1712098](https://doi.org/10.1055/s-0040-1712098), indexed in Pubmed: 32365386.
586. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(3): 428–440, doi: [10.1016/j.jacc.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.001), indexed in Pubmed: 34396250.
587. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood.* 2019; 133(4): 291–298, doi: [10.1182/blood-2018-08-835595](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-835595), indexed in Pubmed: 30478093.
588. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. 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(17): 2405–2409, doi: [10.1200/JCO.2010.34.0984](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0984), indexed in Pubmed: 21555690.
589. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thrombosis Res.* 2017; 157: 90–96, doi: [10.1016/j.thromres.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.07.004), indexed in Pubmed: 28719850.
590. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(6): 1028–1035, doi: [10.1111/jth.12923](https://doi.org/10.1111/jth.12923), indexed in Pubmed: 25827941.
591. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, 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(4): e25–e197, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018), indexed in Pubmed: 33342586.
592. Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, et al. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5): 1167, doi: [10.3390/cancers12051167](https://doi.org/10.3390/cancers12051167), indexed in Pubmed: 32384641.
593. Xin Z, Liu F, Du Y, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(5): 2970–2981, doi: [10.21037/apm-20-47](https://doi.org/10.21037/apm-20-47), indexed in Pubmed: 32787358.
594. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–e581, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30336-5), indexed in Pubmed: 31492632.
595. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346(13): 975–980, doi: [10.1056/NEJMoa012385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012385), indexed in Pubmed: 11919306.
596. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10): 4902–4907, doi: [10.1182/blood-2007-10-116327](https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327), indexed in Pubmed: 18216292.
597. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS–cancer-associated thrombosis study. *Oncologist.* 2017; 22(10): 1222–1231, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0414](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414), indexed in Pubmed: 28550032.
598. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, 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(10): 943–949, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70232-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70232-3), indexed in Pubmed: 19726226.
599. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(7): 601–609, doi: [10.1056/NEJMoa1108898](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108898), indexed in Pubmed: 22335737.
600. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(2): CD008500, doi: [10.1002/14651858.CD008500.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008500.pub2), indexed in Pubmed: 22336844.
601. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: 30511879.
602. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 720–728, doi: [10.1056/NEJMoa1814630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630), indexed in Pubmed: 30786186.
603. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, et al. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019; 94(7): 780–785, doi: [10.1002/ajh.25494](https://doi.org/10.1002/ajh.25494), indexed in Pubmed: 31006890.
604. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res.* 2016; 140(Suppl 1): S93–S98, doi: [10.1016/S0049-3848\(16\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30106-2), indexed in Pubmed: 27067987.
605. Roule V, Verdier L, Blanchart K, 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(1): 38, doi: [10.1186/s12872-020-01352-0](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01352-0), indexed in Pubmed: 32000685.
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(4): 706–715, doi: [10.1053/j.gastro.2017.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031), indexed in Pubmed: 28257716.
607. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213–260, doi: [10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419), indexed in Pubmed: 28886622.
608. Baran DA, Grines CL, Bailey S, 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(1): 29–37, doi: [10.1002/ccd.28329](https://doi.org/10.1002/ccd.28329), indexed in Pubmed: 31104355.
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(2): 129–133, doi: [10.1200/jop.2017.028902](https://doi.org/10.1200/jop.2017.028902), indexed in Pubmed: 29182492.
610. Al-Samkari H, Connors JM, et al. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3770–3779, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000369](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000369), indexed in Pubmed: 31770442.
611. Parr SK, Liang J, Schadler KL, et al. Anticancer therapy-related increases in arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(14): e015598, doi: [10.1161/JAHA.119.015598](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015598), indexed in Pubmed: 32648507.
612. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, et al. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 327, doi: [10.1186/s12885-017-3313-6](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3313-6), indexed in Pubmed: 28499411.
613. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol.* 2011; 86(7): 533–539, doi: [10.1002/ajh.22037](https://doi.org/10.1002/ajh.22037), indexed in Pubmed: 21538470.
614. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani 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, doi: [10.1016/j.leukres.2016.07.007](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.07.007), indexed in Pubmed: 27505637.
615. Valent P, Hadzjususufovic E, Scherthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood.* 2015; 125(6): 901–906, doi: [10.1182/blood-2014-09-594432](https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-594432), indexed in Pubmed: 25525119.
616. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125(17): 2128–2137, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921), indexed in Pubmed: 22451584.
617. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol.* 2015; 185(2): 356–371, doi: [10.1016/j.ajpath.2014.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.021), indexed in Pubmed: 25497573.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J.* 2021; 57(1): 2002208, doi: [10.1183/13993003.02208-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.02208-2020), indexed in Pubmed: 32675214.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, et al. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(151): 180065, doi: [10.1183/16000617.0065-2018](https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2018), indexed in Pubmed: 30728162.
620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022; 43(38): 3618–3731, doi: [10.1093/eurheartj/ehac237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237), indexed in Pubmed: 36017548.
621. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 362(24): 2260–2270, doi: [10.1056/nejmoa1002315](https://doi.org/10.1056/nejmoa1002315), indexed in Pubmed: 20525995.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM, et al. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart.* 2020; 106(8): 569–574, doi: [10.1136/heartjnl-2019-315852](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315852), indexed in Pubmed: 31980441.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(13): 1551–1561, doi: [10.1016/j.jacc.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.003), indexed in Pubmed: 32972532.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(6): e002771, doi: [10.1136/jitc-2021-002771](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002771), indexed in Pubmed: 34145031.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(10): 3041–3053, doi: [10.1007/s00262-021-02938-z](https://doi.org/10.1007/s00262-021-02938-z), indexed in Pubmed: 33877385.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol.* 2016; 117(4): 664–669, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.11.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.023), indexed in Pubmed: 26718232.
627. Saab J, Hoda RS, Narula N, et al. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125(2): 128–137, doi: [10.1002/cncy.21790](https://doi.org/10.1002/cncy.21790), indexed in Pubmed: 28207201.
628. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiotomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol.* 2013; 112(8): 1235–1239, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.05.066](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.066), indexed in Pubmed: 23827405.
629. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019; 123(8): 1351–1357, doi: [10.1016/j.amjcard.2019.01.013](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.013), indexed in Pubmed: 30765065.
630. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, et al. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol.* 2018; 7: 11, doi: [10.1186/s40164-018-0104-y](https://doi.org/10.1186/s40164-018-0104-y), indexed in Pubmed: 29761026.
631. Dixon SB, Howell CR, Lu Lu, 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.* 2020; 127(3): 458–466, doi: [10.1002/cncr.33292](https://doi.org/10.1002/cncr.33292), indexed in Pubmed: 33108003.
632. Hershman D, Till C, Shen S, 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(26): 2710–2717, doi: [10.1200/jco.2017.77.4414](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.4414), indexed in Pubmed: 29584550.
633. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, et al. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(8): 1202–1203, doi: [10.1016/j.jcmg.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.011), indexed in Pubmed: 29454779.
634. Cho H, Lee S, Sim SH, 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(2): 333–343, doi: [10.1007/s10549-020-05703-5](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05703-5), indexed in Pubmed: 32468335.
635. Smarż K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, 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. *Kardiol Pol.* 2019; 77(7–8): 730–756, doi: [10.33963/KP.14889](https://doi.org/10.33963/KP.14889), indexed in Pubmed: 31290480.
636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2297–2305, doi: [10.1200/JCO.2017.77.5809](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809), indexed in Pubmed: 29894274.
637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JP, et al. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; 6(2): 115–124, doi: [10.1002/jcsm.12042](https://doi.org/10.1002/jcsm.12042), indexed in Pubmed: 26136187.

638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, et al. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: A meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020; 29(4): e13267, doi: [10.1111/ecc.13267](https://doi.org/10.1111/ecc.13267), indexed in Pubmed: 32469144.
639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, 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(5): 710–714, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0038](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0038), indexed in Pubmed: 30920602.
640. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, et al. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer*. 2018; 118(10): 1313–1321, doi: [10.1038/s41416-018-0044-7](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0044-7), indexed in Pubmed: 29736007.
641. Mijwel J, Jervaeus A, Bolam KA, et al. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv*. 2019; 13(2): 244–256, doi: [10.1007/s11764-019-00747-z](https://doi.org/10.1007/s11764-019-00747-z), indexed in Pubmed: 30912010.
642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, et al. High-Intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sports Med Open*. 2021; 7(1): 49, doi: [10.1186/s40798-021-00344-4](https://doi.org/10.1186/s40798-021-00344-4), indexed in Pubmed: 34279765.
643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(25): 2739–2746, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.059), indexed in Pubmed: 26112199.
644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2011–2019, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61865-0), indexed in Pubmed: 18083403.
645. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008; 112(11): 2500–2508, doi: [10.1002/cncr.23460](https://doi.org/10.1002/cncr.23460), indexed in Pubmed: 18386829.
646. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, et al. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(1): 145–149, doi: [10.1016/j.jacc.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.002), indexed in Pubmed: 34396315.
647. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO-CARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1): 35–47, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5), indexed in Pubmed: 24314616.
648. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007; 297(24): 2705–2715, doi: [10.1001/jama.297.24.2705](https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2705), indexed in Pubmed: 17595271.
649. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol*. 2018; 36(21): 2135–2144, doi: [10.1200/JCO.2017.76.3920](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3920), indexed in Pubmed: 29874141.
650. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation*. 2017; 135(10): 951–963, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024811](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024811), indexed in Pubmed: 28082386.
651. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002; 13(4): 503–512, doi: [10.1093/annonc/mdf118](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf118), indexed in Pubmed: 12056699.
652. Bates JE, Howell RM, Liu Qi, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(13): 1090–1101, doi: [10.1200/JCO.18.01764](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01764), indexed in Pubmed: 30860946.
653. van Dalen EC, Mulder RL, Suh 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, doi: [10.1016/j.ejca.2021.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.021), indexed in Pubmed: 34450551.
654. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(1): 62–72, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.013), indexed in Pubmed: 34396306.
655. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3673–3680, doi: [10.1200/JCO.2013.49.3205](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205), indexed in Pubmed: 24002505.
656. Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012; 120(23): 4505–4512, doi: [10.1182/blood-2012-06-437178](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437178), indexed in Pubmed: 23034279.
657. Carpenter K, Scavotto M, McGovern A, et al. Early parental knowledge of late effect risks in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 69(2): e29473, doi: [10.1002/pbc.29473](https://doi.org/10.1002/pbc.29473), indexed in Pubmed: 34842331.
658. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019; 40(48): 3898–3900, doi: [10.1093/eurheartj/ehz781](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz781), indexed in Pubmed: 31761931.
659. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019; 40(48): 3889–3897, doi: [10.1093/eurheartj/ehz766](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766), indexed in Pubmed: 31761945.
660. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 2011, doi: [10.1038/s41467-020-15639-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15639-5), indexed in Pubmed: 32332714.
661. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, 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(10): 1447–1453, doi: [10.1002/ehfj.1168](https://doi.org/10.1002/ehfj.1168), indexed in Pubmed: 29493047.
662. Jacobse JN, Stegink LC, Sonke GS, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(2): 338–346, doi: [10.1002/ehfj.1610](https://doi.org/10.1002/ehfj.1610), indexed in Pubmed: 31696625.
663. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018; 7(9): 4801–4813, doi: [10.1002/cam4.1572](https://doi.org/10.1002/cam4.1572), indexed in Pubmed: 30112841.
664. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. 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(8): 557–565, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5), indexed in Pubmed: 16054566.
665. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Long-term cause-specific mortality in hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(6): 760–769, doi: [10.1093/jnci/djaa194](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa194), indexed in Pubmed: 33351090.
666. Armenian SH, Yang D, Teh JB, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv*. 2018; 2(14): 1756–1764, doi: [10.1182/bloodadvances.2018019117](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019117), indexed in Pubmed: 30037802.
667. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, 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(9897): 1021–1028, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6), indexed in Pubmed: 23871490.
668. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(6): 581–587, doi: [10.1200/JCO.2015.61.8413](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8413), indexed in Pubmed: 26392097.
669. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3808–3815, doi: [10.1200/JCO.2006.10.4976](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4976), indexed in Pubmed: 17664460.
670. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, 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(9): 1013–1032, doi: [10.1016/j.echo.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.005), indexed in Pubmed: 23998694.
671. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, 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(7): 1239–1246, doi: [10.1002/ehfj.1758](https://doi.org/10.1002/ehfj.1758), indexed in Pubmed: 32078215.

672. Cao Z, Xu C, Yang H, et al. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(5): 663–674, doi: [10.1016/j.jacc.2021.09.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.016), indexed in Pubmed: 34988474.
673. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, 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(2): 168–174, doi: [10.1111/jcpt.12124](https://doi.org/10.1111/jcpt.12124), indexed in Pubmed: 24384030.
674. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(19): 3159–3165, doi: [10.1200/JCO.2007.14.1242](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1242), indexed in Pubmed: 18591554.
675. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. 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(10): 685–691, doi: [10.1056/NEJM199209033271003](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271003), indexed in Pubmed: 1463530.
676. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(10): 669–677, doi: [10.1056/NEJM199209033271001](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001), indexed in Pubmed: 1386652.
677. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357(9266): 1385–1390, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)04560-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04560-8), indexed in Pubmed: 11356434.
678. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, 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(7): e008110, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008110](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008110), indexed in Pubmed: 34187164.
679. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl 7): vii155–vii166, doi: [10.1093/annonc/mds293](https://doi.org/10.1093/annonc/mds293), indexed in Pubmed: 22997448.
680. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 45(1): 55–75, doi: [10.1016/S1040-8428\(01\)00227-X](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00227-X), indexed in Pubmed: 12482572.
681. Taylor C, Correa C, Duane FK, 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(15): 1641–1649, doi: [10.1200/JCO.2016.72.0722](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0722), indexed in Pubmed: 28319436.
682. Reed GW, Masri A, Griffin BP, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9(6): e003483, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483), indexed in Pubmed: 27313281.
683. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(12): 1412–1420, doi: [10.1016/j.jcin.2014.05.035](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.05.035), indexed in Pubmed: 25459527.
684. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, et al. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart.* 2018; 104(20): 1647–1653, doi: [10.1136/heartjnl-2017-312123](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312123), indexed in Pubmed: 29764968.
685. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10(4): 537–544, doi: [10.6004/jnccn.2012.0051](https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0051), indexed in Pubmed: 22491050.
686. Sudhakar R. Response to treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol.* 2012; 35(10): 646, doi: [10.1002/clc.22041](https://doi.org/10.1002/clc.22041), indexed in Pubmed: 22886635.
687. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med.* 2013; 368(6): 574–577, doi: [10.1056/nejmc1214827](https://doi.org/10.1056/nejmc1214827), indexed in Pubmed: 23388012.
688. Han XJ, Li JQ, Khannanova Z, et al. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med.* 2019; 5(4): 221–233, doi: [10.1016/j.cdtm.2019.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.12.007), indexed in Pubmed: 32055781.
689. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(12): 1585–1664, doi: [10.5603/kp.2018.0228](https://doi.org/10.5603/kp.2018.0228).
690. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation.* 2013; 127(14): 1476–1485, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435), indexed in Pubmed: 23569119.
691. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart.* 2016; 102(4): 269–276, doi: [10.1136/heartjnl-2015-308765](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308765), indexed in Pubmed: 26661320.
692. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(36): 2739–2791, doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391), indexed in Pubmed: 28886619.
693. Lind A, Totzeck M, Mahabadi AA, et al. Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center study. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(5): 735–743, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008), indexed in Pubmed: 34396288.
694. Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, et al. Transcatheter compared with surgical aortic valve replacement in patients with previous chest-directed radiation therapy. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(3): 397–407, doi: [10.1016/j.jacc.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.005), indexed in Pubmed: 34604800.
695. Guha A, Dey AK, Omer S, et al. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol.* 2020; 125(9): 1355–1360, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.01.047](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.047), indexed in Pubmed: 32171440.
696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; 13(22): 2658–2666, doi: [10.1016/j.jcin.2020.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.08.010), indexed in Pubmed: 33213751.
697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology.* 2020; 6: 8, doi: [10.1186/s40959-020-00062-y](https://doi.org/10.1186/s40959-020-00062-y), indexed in Pubmed: 32685198.
698. Hadzijušević E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia.* 2017; 31(11): 2388–2397, doi: [10.1038/leu.2017.245](https://doi.org/10.1038/leu.2017.245), indexed in Pubmed: 28757617.
699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, et al. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1995; 31(13-14): 2229–2238, doi: [10.1016/0959-8049\(95\)00460-2](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00460-2), indexed in Pubmed: 8652248.
700. Stelwagen J, Lubberts S, Stegink LC, 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(11): 1599–1607, doi: [10.1038/s41416-020-01049-3](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01049-3), indexed in Pubmed: 32921790.
701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, 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(4): 616–627, doi: [10.1016/j.jcin.2014.12.233](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.12.233), indexed in Pubmed: 25907089.
702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, 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(6): 1045–1051, doi: [10.1016/S0741-5214\(99\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(99)70042-X), indexed in Pubmed: 10587388.
703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol.* 2018; 80: 9–15, doi: [10.1016/j.oraloncology.2018.02.021](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.02.021), indexed in Pubmed: 29706194.
704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21(9): 97, doi: [10.1007/s11886-019-1192-y](https://doi.org/10.1007/s11886-019-1192-y), indexed in Pubmed: 31352541.
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(1): 10–18, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.08.071](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.071), indexed in Pubmed: 17189062.
706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, 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(1): 70–79, doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.022), indexed in Pubmed: 28816165.
707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemo-

- radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(3): 707–714, doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.10.056](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.056), indexed in Pubmed: [18191334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191334/).
708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S77–S85, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.04.093](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.093), indexed in Pubmed: [20171522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171522/).
709. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(1): 76–92, doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.021).
710. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 2016; 83(12): 914–922, doi: [10.3949/ccjm.83a.15104](https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15104), indexed in Pubmed: [27938516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938516/).
711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, et al. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(3): 826–831, doi: [10.1016/j.athoracsur.2004.04.008](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.008), indexed in Pubmed: [15337000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337000/).
712. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart.* 2009; 95(3): 252–258, doi: [10.1136/hrt.2008.149088](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.149088), indexed in Pubmed: [19144884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144884/).
713. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2002; 10(7): 523–528, doi: [10.1007/s00520-002-0376-x](https://doi.org/10.1007/s00520-002-0376-x), indexed in Pubmed: [12324806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12324806/).
714. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardiooncology.* 2020; 6: 11, doi: [10.1186/s40959-020-00065-9](https://doi.org/10.1186/s40959-020-00065-9), indexed in Pubmed: [32742722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742722/).
715. Gibson TM, Li Z, Green DM, 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(12): 1705–1713, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-17-0510](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0510), indexed in Pubmed: [29167278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167278/).
716. Friedman DN, Tonorez ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91(2): 118–127, doi: [10.1159/000495698](https://doi.org/10.1159/000495698), indexed in Pubmed: [30650414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650414/).
717. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol.* 2011; 50(2): 167–178, doi: [10.3109/0284186X.2010.529822](https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.529822), indexed in Pubmed: [21091401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091401/).
718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol.* 2002; 20(4): 1128–1143, doi: [10.1200/JCO.2002.20.4.1128](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1128), indexed in Pubmed: [11844838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844838/).
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(3): 627–635, doi: [10.1007/s10549-010-0990-0](https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0), indexed in Pubmed: [20571870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571870/).
720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(26): 4066–4073, doi: [10.1200/JCO.2009.26.8797](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8797), indexed in Pubmed: [20644082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20644082/).
721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer.* 2007; 109(4): 675–684, doi: [10.1002/cncr.22443](https://doi.org/10.1002/cncr.22443), indexed in Pubmed: [17211863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17211863/).
722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, et al. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control.* 2010; 17(1): 52–57, doi: [10.1177/107327481001700107](https://doi.org/10.1177/107327481001700107), indexed in Pubmed: [20010519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010519/).
723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(7): 1370–1378, doi: [10.1200/JCO.2005.01.079](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.079), indexed in Pubmed: [15684320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684320/).
724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, 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(25): 4109–4115, doi: [10.1200/JCO.2007.15.6687](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.6687), indexed in Pubmed: [18757324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757324/).
725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, et al. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36): 9295–9303, doi: [10.1200/JCO.2005.02.0198](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.0198), indexed in Pubmed: [16361628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361628/).
726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, et al. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(6): 919–926, doi: [10.1200/JCO.2008.19.4035](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.4035), indexed in Pubmed: [19114692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114692/).
727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA.* 2007; 298(7): 754–764, doi: [10.1001/jama.298.7.754](https://doi.org/10.1001/jama.298.7.754), indexed in Pubmed: [17699009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699009/).
728. Yang J, Li C, Shen Y, et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: A meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(14): e19596, doi: [10.1097/MD.00000000000019596](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019596), indexed in Pubmed: [32243380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243380/).
729. Kim J, Choi EA, Han YE, 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(3): 434–440, doi: [10.1016/j.numecd.2019.11.002](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.11.002), indexed in Pubmed: [31831365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831365/).
730. Ren QW, Yu SY, Teng THK, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(32): 3049–3059, doi: [10.1093/eurheartj/ehab325](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab325), indexed in Pubmed: [34157723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34157723/).
731. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. 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(2): 340–347, doi: [10.1200/JCO.2009.23.2488](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2488), indexed in Pubmed: [19949016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949016/).
732. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010; 4(2): 87–100, doi: [10.1007/s11764-009-0110-5](https://doi.org/10.1007/s11764-009-0110-5), indexed in Pubmed: [20052559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052559/).
733. Campia U, Barac A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016; 18(7): 44, doi: [10.1007/s11936-016-0465-7](https://doi.org/10.1007/s11936-016-0465-7), indexed in Pubmed: [27181399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181399/).
734. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, 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(32): 3643–3650, doi: [10.1200/JCO.2014.56.7511](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7511), indexed in Pubmed: [25311213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311213/).
735. Scott JM, Li N, Liu Q, et al. Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4(10): 1352–1358, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.2254](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2254), indexed in Pubmed: [29862412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862412/).
736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(4): 243–274, doi: [10.3322/caac.21142](https://doi.org/10.3322/caac.21142), indexed in Pubmed: [22539238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539238/).
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(5): 594–595, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.040), indexed in Pubmed: [28153113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153113/).
739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, et al. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(2): 153–162, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.007), indexed in Pubmed: [34396225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396225/).
740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, et al. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8): 1046, doi: [10.3390/cancers11081046](https://doi.org/10.3390/cancers11081046), indexed in Pubmed: [31344922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344922/).
741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: [30165544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/).
742. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(23): e884–e903, doi: [10.1161/CIR.0000000000000772](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000772), indexed in Pubmed: [32362133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362133/).
743. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. 2015.
744. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(4): 441–452, doi: [10.1016/j.jtho.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.009), indexed in Pubmed: [26725181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725181/).
745. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).*

- 2016; 17(1): 37–43, doi: [10.2459/JCM.0000000000000059](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000059), indexed in Pubmed: [25022931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022931/).
746. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, et al. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(2): 202–227, doi: [10.1016/j.jacc.2018.05.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.026), indexed in Pubmed: [29976295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976295/).
747. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac tumors: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(2): 293–311, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.009), indexed in Pubmed: [34396236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396236/).
748. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(8): 1412–1419, doi: [10.1016/j.jacc.2003.09.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.065), indexed in Pubmed: [15093876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093876/).
749. Thiene G, Rizzo S, Marra M, et al. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. *ESC CardioMed*. 2018: 1607–1612, doi: [10.1093/med/9780198784906.003.0386](https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0386).
750. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography*. 2012; 29(2): 207–219, doi: [10.1111/j.1540-8175.2011.01627.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01627.x), indexed in Pubmed: [22283202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22283202/).
751. Beroukhi RS, Prakash A, Buechel ER, et al. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(10): 1044–1054, doi: [10.1016/j.jacc.2011.05.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.027), indexed in Pubmed: [21867841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21867841/).
752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012; 53(6): 856–863, doi: [10.2967/jnumed.111.095364](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.095364), indexed in Pubmed: [22577239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577239/).
753. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014; 7: 9281, doi: [10.1007/s12410-014-9281-1](https://doi.org/10.1007/s12410-014-9281-1), indexed in Pubmed: [25018846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018846/).
754. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, et al. Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(11): 2400–2411, doi: [10.1016/j.jcmg.2020.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.021), indexed in Pubmed: [32563654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563654/).
755. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2005; 6(4): 219–228, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70093-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70093-0), indexed in Pubmed: [15811617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811617/).
756. Szmít S, Zagrodzka M, Kurzyńska M, et al. 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(1): 67–71, doi: [10.1159/000213049](https://doi.org/10.1159/000213049), indexed in Pubmed: [19372677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372677/).
757. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24(Suppl 6): vi160–vi170, doi: [10.1093/annonc/mdt199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199), indexed in Pubmed: [23813932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813932/).
758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(6): 1054–1066, doi: [10.1007/s12094-020-02491-8](https://doi.org/10.1007/s12094-020-02491-8), indexed in Pubmed: [33191439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191439/).
759. Silverstein J, Post A, Chien A, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(9): 545–557, doi: [10.1200/op.20.00077](https://doi.org/10.1200/op.20.00077), indexed in Pubmed: [32910882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910882/).
760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1601–1612, doi: [10.1093/annonc/mdz228](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228), indexed in Pubmed: [31435648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435648/).
761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood*. 2020; 136(19): 2118–2124, doi: [10.1182/blood.2019000961](https://doi.org/10.1182/blood.2019000961), indexed in Pubmed: [32797210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32797210/).
762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, 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, doi: [10.1186/1532-429X-16-1](https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-1), indexed in Pubmed: [24387349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387349/).
763. Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(3): 289–297, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.111.970012](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.970012), indexed in Pubmed: [22455877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22455877/).
764. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in pregnancy: part 2. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(9): 90, doi: [10.1007/s11886-016-0761-6](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0761-6), indexed in Pubmed: [27457084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457084/).
765. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, et al. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-troponin T. *Open Heart*. 2020; 7(2): e001293, doi: [10.1136/openhrt-2020-001293](https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001293), indexed in Pubmed: [33077550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077550/).
766. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(15): 1247–1253, doi: [10.1016/j.jacc.2010.02.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.076), indexed in Pubmed: [20883932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883932/).
767. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005; 143(10): 697–706, doi: [10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006), indexed in Pubmed: [16287790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287790/).
768. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ*. 2013; 347: f6099, doi: [10.1136/bmj.f6099](https://doi.org/10.1136/bmj.f6099), indexed in Pubmed: [24201164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201164/).
769. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012; 156(3): 366–373, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x), indexed in Pubmed: [22145820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145820/).
770. Hase EA, Barros VI, Igai AM, et al. 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, doi: [10.6061/clinics/2018/e368](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e368), indexed in Pubmed: [30365820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365820/).
771. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart*. 2004; 90(10): 1224–1228, doi: [10.1136/hrt.2004.040329](https://doi.org/10.1136/hrt.2004.040329), indexed in Pubmed: [15367531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367531/).
772. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(10): 1288–1304, doi: [10.1016/j.jacc.2016.12.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.030), indexed in Pubmed: [28279296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279296/).
773. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, et al. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *In J Cardiol*. 2014; 173(1): 29–32, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.02.037](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.037), indexed in Pubmed: [24636550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636550/).
774. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, et al. Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(1): 222–227, doi: [10.1002/ehf2.12396](https://doi.org/10.1002/ehf2.12396), indexed in Pubmed: [30620449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620449/).
775. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 525–534, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30110-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30110-9), indexed in Pubmed: [28238592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238592/).
776. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007; 116(24): 2860–2865, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701367](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701367), indexed in Pubmed: [18071089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18071089/).
777. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer J, et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer*. 2004; 90(11): 2073–2079, doi: [10.1038/sj.bjc.6601816](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601816), indexed in Pubmed: [15150565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150565/).
778. Dobson R, Burgess MI, Banks M, 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(9): e73679, doi: [10.1371/journal.pone.0073679](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073679), indexed in Pubmed: [24069222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069222/).
779. Korse CM, Taal BG, de Groot CA, et al. 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(26): 4293–4299, doi: [10.1200/JCO.2008.18.7047](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7047), indexed in Pubmed: [19667278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667278/).
780. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2008; 102(7): 938–942, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.05.047](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.047), indexed in Pubmed: [18805126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18805126/).
781. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017; 35(1): 14–23, doi: [10.1200/JCO.2016.69.2780](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2780), indexed in Pubmed: [27918724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918724/).

782. Dumoulein M, Verslype C, van Cutsem E, et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol.* 2010; 65(2): 261–264, doi: [10.2143/AC.65.2.2047065](https://doi.org/10.2143/AC.65.2.2047065), indexed in Pubmed: 20458839.
783. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158(1): 99–107.e2, doi: [10.1016/j.jtcvs.2018.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.025), indexed in Pubmed: 30527716.
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(3): 467–471, doi: [10.1093/icvts/ivs212](https://doi.org/10.1093/icvts/ivs212), indexed in Pubmed: 22691379.
785. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(20): 2189–2196, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.014), indexed in Pubmed: 26564596.
786. Sunjic I, Shin D, Sunjic KM, et al. Incidence of atrioventricular block after valve replacement in carcinoid heart disease. *Cardiol Res.* 2020; 11(1): 56–60, doi: [10.14740/cr986](https://doi.org/10.14740/cr986), indexed in Pubmed: 32095197.
787. Kuntze T, Owais T, Secknus MA, et al. Results of contemporary valve surgery in patients with carcinoid heart disease. *J Heart Valve Dis.* 2016; 25(3): 356–363, indexed in Pubmed: 27989047.
788. Luthra S, Olevano C, Richens T, et al. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. *JACC Case Rep.* 2020; 2(4): 533–536, doi: [10.1016/j.jaccas.2019.11.089](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.089), indexed in Pubmed: 34317287.
789. Zacks JS, Lavine R. Avoiding a repeat sternotomy in recurrent carcinoid heart disease. *JACC Case Rep.* 2020; 2(4): 537–538, doi: [10.1016/j.jaccas.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.03.001), indexed in Pubmed: 34317288.
790. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(1): 103–111, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.109.886846](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.886846), indexed in Pubmed: 19920029.
791. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993; 87(4): 1188–1196, doi: [10.1161/01.cir.87.4.1188](https://doi.org/10.1161/01.cir.87.4.1188), indexed in Pubmed: 7681733.
792. Palladini G, Milani P, Merlini G, et al. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020; 136(23): 2620–2627, doi: [10.1182/blood.2020006913](https://doi.org/10.1182/blood.2020006913), indexed in Pubmed: 33270858.
793. Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and Oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol.* 2019; 1(1): 117–130, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.002), indexed in Pubmed: 34396169.
794. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood.* 2013; 121(26): 5124–5130, doi: [10.1182/blood-2013-01-453001](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-453001), indexed in Pubmed: 23670179.
795. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017; 135(14): 1357–1377, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438), indexed in Pubmed: 28373528.
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, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30(9): 989–995, doi: [10.1200/JCO.2011.38.5724](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724), indexed in Pubmed: 22331953.
798. Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, et al. Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(1): 56–66, doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.006), indexed in Pubmed: 33283202.
799. Mohan M, Buros A, Mathur P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol.* 2017; 92(8): 739–745, doi: [10.1002/ajh.24756](https://doi.org/10.1002/ajh.24756), indexed in Pubmed: 28383130.
800. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart.* 2017; 103(14): 1065–1072, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310704](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310704), indexed in Pubmed: 28456755.
801. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020; 21(8): 833–844, doi: [10.1093/ehjci/jeaa063](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa063), indexed in Pubmed: 32393965.
802. Lee Chuy K, Drill E, Yang JiC, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(2): 223–231, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.012), indexed in Pubmed: 33117993.
803. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, et al. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(5): 1041–1051, doi: [10.1002/ehf2.12511](https://doi.org/10.1002/ehf2.12511), indexed in Pubmed: 31487121.
804. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(1 Pt 1): 69–80, doi: [10.1016/j.jcmg.2019.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026), indexed in Pubmed: 31202744.
805. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012; 26(11): 2317–2325, doi: [10.1038/leu.2012.100](https://doi.org/10.1038/leu.2012.100), indexed in Pubmed: 22475872.
806. Eckhert E, Witteles R, Kaufman G, et al. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol.* 2018; 186(1): 144–146, doi: [10.1111/bjh.15717](https://doi.org/10.1111/bjh.15717), indexed in Pubmed: 30569572.
807. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019; 141(2): 93–106, doi: [10.1159/000495455](https://doi.org/10.1159/000495455), indexed in Pubmed: 30650422.
808. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020; 6(4): 351–361, doi: [10.1016/j.jacep.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.01.004), indexed in Pubmed: 32327068.
809. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5): 589–597, doi: [10.1016/j.jacc.2018.10.079](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.079), indexed in Pubmed: 30732713.
810. Tahir UA, Doros G, Kim JS, et al. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 8552, doi: [10.1038/s41598-019-44912-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44912-x), indexed in Pubmed: 31189919.
811. Khanna S, Lo P, Cho K, et al. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020; 14: 1179546820963055, doi: [10.1177/1179546820963055](https://doi.org/10.1177/1179546820963055), indexed in Pubmed: 33088185.
812. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28): 3252–3260, doi: [10.1200/JCO.20.01285](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285), indexed in Pubmed: 32730181.
813. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020; 136(1): 71–80, doi: [10.1182/blood.2019004460](https://doi.org/10.1182/blood.2019004460), indexed in Pubmed: 32244252.
814. Huang X, Ren G, Chen W, et al. The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid.* 2020; 28(2): 75–83, doi: [10.1080/13506129.2020.1835635](https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835635), indexed in Pubmed: 33084412.
815. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, et al. A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(11): 958–966, doi: [10.1016/j.jchf.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.07.007), indexed in Pubmed: 31606365.
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(3): 438–448, doi: [10.1016/j.jacbst.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jacbst.2019.02.002), indexed in Pubmed: 31312767.
817. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(1): 46–58, doi: [10.1056/NEJMoa2028631](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631), indexed in Pubmed: 34192431.
818. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2017; 7(3): e546, doi: [10.1038/bcj.2017.26](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.26), indexed in Pubmed: 28338670.
819. Shen KN, Fu WJ, Wu Yu, et al. Doxycycline combined with bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized

- controlled trial. *Circulation*. 2022; 145(1): 8–17, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055953](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055953), indexed in Pubmed: [34503349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503349/).
820. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, 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(9): 1057–1064, doi: [10.1093/ehjci/jew298](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew298), indexed in Pubmed: [27965280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965280/).
821. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012; 87(5): 465–471, doi: [10.1002/ajh.23141](https://doi.org/10.1002/ajh.23141), indexed in Pubmed: [22389105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389105/).
822. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004; 22(18): 3751–3757, doi: [10.1200/JCO.2004.03.029](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.029), indexed in Pubmed: [15365071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365071/).
823. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, 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(3): 343–356, doi: [10.1111/pace.12572](https://doi.org/10.1111/pace.12572), indexed in Pubmed: [25601489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601489/).
824. Miften M, Mihailidis D, Kry S, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203[†]. *Medical Physics*. 2019; 46(12): e757–e788, doi: [10.1002/mp.13838](https://doi.org/10.1002/mp.13838), indexed in Pubmed: [31571229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571229/).
825. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NvRO). Radiat Oncol*. 2012; 7: 198, doi: [10.1186/1748-717X-7-198](https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-198), indexed in Pubmed: [23176563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23176563/).
826. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, 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(7): e97–e153, doi: [10.1016/j.hrthm.2017.04.025](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.025), indexed in Pubmed: [28502708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502708/).
827. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, et al. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace*. 2016; 18(4): 479–491, doi: [10.1093/europace/euv135](https://doi.org/10.1093/europace/euv135), indexed in Pubmed: [26041870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041870/).
828. Grant JD, Jensen GL, Tang C, et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol*. 2015; 1(5): 624–632, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1787](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1787), indexed in Pubmed: [26181143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181143/).
829. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*. 2018; 255: 175–183, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.12.061](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.061), indexed in Pubmed: [29310933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310933/).
830. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(3): 570–575, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.010), indexed in Pubmed: [24074931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074931/).
831. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, et al. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol*. 2020; 128: 196–201, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.04.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.045), indexed in Pubmed: [32650920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650920/).
832. Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, 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(1): e6, doi: [10.2196/resprot.3407](https://doi.org/10.2196/resprot.3407), indexed in Pubmed: [25575019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575019/).
833. Murphy P, Levine A, Lerma T, et al. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2021; 29(1): 169–177, doi: [10.1007/s00520-020-05422-z](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05422-z), indexed in Pubmed: [32328773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328773/).
834. Asteggiano R, Abovans V, Lee G, et al. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 205–206, doi: [10.1093/eurheartj/ehz935](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz935), indexed in Pubmed: [31909424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909424/).
835. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, 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(1): 4–13, doi: [10.1093/ehjqcco/qcaa069](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069), indexed in Pubmed: [32845314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845314/).
836. Guthrie B, Roland M, Minchin M, et al. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med*. 2018; 379(10): 948–957, doi: [10.1056/NEJMsa1801495](https://doi.org/10.1056/NEJMsa1801495), indexed in Pubmed: [30184445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184445/).
837. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 252–263, doi: [10.1056/NEJMsa1813621](https://doi.org/10.1056/NEJMsa1813621), indexed in Pubmed: [31314969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314969/).