ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2022) **43**, 4229–4361
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

Европейски препоръки 2022 по кардио-онкология в колаборация с Европейската хематологична асоциация (EHA) и Международното кардио-онкологично дружество (МК-ОД)

Разработено от работната група по кардио-онкология на Европейското дружество по кардиология (ESC).

Автори/членове на работната група: Alexander R. Lyon*† (Председател) (Великобритания), Teresa López-Fernández*† (Председател) (Испания), Liam S. Couch (Координатор на работната група) (Великобритания), Riccardo Asteggiano (Италия), Marianne C. Aznar[1] (Великобритания), Jutta Bergler-Klein (Австрия), Giuseppe Boriani (Италия), Daniela Cardinale (Италия), Raul Cordoba[2] (Испания), Bernard Cosyns (Белгия), David J. Cutter (Великобритания),[3] Evandro de Azambuja (Белгия), Rudolf A. de Boer (Нидерландия), Susan F. Dent (Съединени Американски щати), Dimitrios Farmakis (Кипър), Sofie A. Gevaert[3] (Белгия), Diana A. Gorog (Великобритания), Joerg Herrmann[3] (Съединени Американски щати), Daniel Lenihan[3] (Съединени

* Автори-кореспонденти:

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: tlfernandez8@gmail.com;

† Двамата председатели допринесоха еднакво за документа и са съвместни кореспондиращи автори.

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: изброени в Информация за авторите.

[1] Представител на ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Европейско дружество по терапевтична радиология и онкология);
[2] Представител на EHA (European Hematology Association, Европейската хематологична асоциация);
[3] представител на IC-OS (International Cardio-Oncology Society, Международно кардио-онкологично дружество);

Комитет на ESC за насоки за клинична практика (CPG): изброени в Приложението.

Комитети на под-специалности на ESC участвали в разработването на този документ:

Асоциации: 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).

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

Работни групи: Вродени сърдечни болести при възрастни, Белодробна циркулация, Функция на дясната камера, Тромбоза.

Пациентски форум
Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) е публикувано само за лична и образователна употреба. Не е разрешена търговска употреба. Нито една част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC. Разрешение може да бъде получено при подаване на писмено искане до Oxford University Press, издател на *European Heart Journal*, и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представляват възгледите на ESC и са изготвени след внимателно разглеждане на научните и медицинските знания и наличните доказателства към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Препоръките на ESC и всякакви други официални насоки или препоръки, публикувани от съответните органи за обществено здравеопазване, особено свързани с доброто прилагане на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло под внимание Препоръките на ESC, когато използват клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това, препоръките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с този пациент и, когато е подходящо и/или необходимо, с болногледача на пациента. Насоките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани насоки или препоръки, публикувани от компетентните органи по обществено здравеопазване, с цел управление на случая на всеки пациент в светлината на научно приетите в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения данни . Отговорност на здравния специалист е и да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия към момента на предписване.

Тази статия беше публикувана едновременно с разрешение в *European Heart Journal* и *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.*

© Европейското кардиологично дружество и Европейското респираторно дружество 2022 г. Всички права запазени. Статиите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики в съответствие със стила на конкретното списание. Всеки цитат може да се използва при цитиране на тази статия. За разрешения, моля, изпратете имейл на: journals.permissions@oup.com.

Американски щати), Javid Moslehi (Съединени Американски щати), Brenda Moura (Португалия), Sonja S. Salinger (Сърбия), Richard Stephens (Великобритания), Thomas M. Suter (Швейцария), Sebastian Szmit (Полша), Juan Tamargo (Испания), Paaladinesh Thavendiranathan (Канада), Carlo G. Tocchetti (Италия), Peter van der Meer (Нидерландия), Helena J.H. van der Pal (Нидерландия), and ESC Scientific Document Group.

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• AstraZeneca • teva • BAYER • NOVARTIS • Pfizer • Boehringer Ingelheim •

Рецензенти на документите: Patrizio Lancellotti (CPG координатор на рецензиите) (Белгия), Franck Thuny (CPG координатор на рецензиите) (Франция), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Berthe Aleman[1] (Нидерландия), Joachim Alexandre (Франция), Ana Barac[3] (Съединени американски щати), Michael A. Borger (Германия), Ruben Casado-Arroyo (Белгия), Jennifer Cautela (Франция), Jolanta Čelutkienė (Литва), Maja Cikes (Хърватия), Alain Cohen-Solal (Франция), Kreena Dhiman (Великобритания), Stéphane Ederhy (Франция), Thor Edvardsen (Норвегия), Laurent Fauchier (Франция), Michael Fradley[3] (Съединени американски щати), Julia Grapsa (Великобритания), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Michael Heuser[2] (Германия), Marc Humbert (Франция), Tiny Jaarsma (Швеция), Thomas Kahan (Швеция), Aleksandra Konradi (Руска федерация), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Dipak Kotecha (Великобритания), Bonnie Ky[3] (Съединени американски щати), Ulf Landmesser (Германия), Basil S. Lewis (Израел), Ales Linhart (Чехия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Великобритания), Marco Metra (Италия), Richard Mindham (Великобритания), Marie Moonen (Белгия), Tomas G. Neilan (Съединени американски щати), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Anna-Sonia Petronio (Италия), Eva Prescott (Дания), Amina Rakisheva (Казахстан), Joe-Elie Salem (Франция), Gianluigi Savarese (Швеция), Marta Sitges (Испания), Jurrien ten Berg (Нидерландияs), Rhian M. Touyz (Канада/Великобритания), Agnieszka Tycinska (Полша), Matthias Wilhelm (Швейцария), and Jose Luis Zamorano (Испания).

Всички експерти, участващи в разработването на тези насоки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines.

SD **Вижте *European Heart Journal* онлайн за допълнителни данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които осигуряват основата на препоръките.**

Редактор: проф. д-р Елена Кинова, дм, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, МУ – София.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 26 август 2022 г.

Ключови думи Препоръки (Насоки) • андрогенна депривационна терапия • антрациклин, предсърдно мъждене, аритмии • биомаркери • рак • преживели рак • карциноиден синдром • амилоидна сърдечна лековерижна амилоидоза • сърдечен магнитен резонанс • сърдечен тумор • кардио-онкология • кардиотоксичност • коронарна артериална болест • химиотерапия • ехокардиография • флуоропиримидин • сърдечна недостатъчност • трансплантация на хематопоетични стволови клетки • хормонална терапия • хипертония • имунотерапия • исхемична болест на сърцето • миокардит • перикардно заболяване • пулмонална хипертония • тромбоза • стратификация на риска • трастузумаб • клапно сърдечно заболяване • инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGFi) • венозен тромбоемболизъм • перикардна болест • протеазомни инхибитори • удължаване на QTc • лъчетерапия • стрейн

Съдържание

Съкращения и акроними 6
1. Предисловие 11
2. Въведение 12
   2.1. Рак и сърдечносъдови нужди на пациенти с рак 15
   2.2. Роля на кардио-онкологичните услуги 16
   2.3. Общи принципи на кардио-онкологията 17
3. Дефиниции на сърдечносъдовата токсичност, свързана с лечението на рака 17
4. Стратификация на риска от сърдечносъдова токсичност преди противоракова терапия 19
   4.1. Общ подход към риска от сърдечносъдова токсичност при пациенти с рак 19
   4.2. История и клинично изследване 24
   4.3. Електрокардиограма 24
   4.4. Сърдечни серумни биомаркери 26
   4.5. Сърдечносъдови образни методики 26
   4.6. Оценка на кардиопулмоналните възможности 28
   4.7. Оценка на сърдечносъдовия риск преди операция за рак 29

4.8. Генетично изследване ... 29
5. Профилактика и проследяване на сърдечносъдови усложнения по време на онкологична терапия ... 29
5.1. Основни принципи ... 29
5.2. Стратегии за първична превенция ... 31
5.2.1. Първична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с терапията за рак, по време на антрациклинова химиотерапия ... 31
5.2.2. Първична профилактика на индуцираната от радиация сърдечносъдова токсичност ... 32
5.3. Стратегии за вторична превенция ... 32
5.4. Сърдечносъдово проследяване по време на терапии за рак ... 32
5.4.1. Серумни сърдечни биомаркери ... 32
5.4.2. Сърдечно изобразяване ... 32
5.5. Протоколи за мониториране на сърдечносъдовата токсичност, свързана с лечението за рак ... 34
5.5.1. Антрациклинова химиотерапия ... 34
5.5.2. HER2-насочени терапии ... 34
5.5.3. Флуоропиримидини ... 36
5.5.4. Инхибитори на васкуларния ендотелен растежен фактор ... 36
5.5.5. Многоцелеви киназни инхибитори, насочени към BCR-ABL ... 39
5.5.6. Тирозин-киназни инхибитори Bruton ... 42
5.5.7. Терапии за мултиплен миелом ... 42
5.5.8. Фибросарком с бърза еволюция и лечение с митоген-активиран екстрацелуларен сигнално-регулиран киназен инхибитор ... 46
5.5.9. Имунни чекпоинт инхибитори ... 47
5.5.10. Терапии за намаляване на нивата на андроген при рак на простатата ... 49
5.5.11. Ендокринни терапии за рак на гърдата ... 49
5.5.12. Инхибитори на циклин-зависима киназа 4/6 ... 51
5.5.13. Инхибитори на киназата на анапластичния лимфом ... 51
5.5.14. Рецепторни инхибитори на епидермалния растежен фактор ... 52
5.5.15. Химерни антигенни рецепторни Т-клетъчни и тумор-инфилтриращи лимфоцити терапии ... 53
5.5.16. Лъчетерапия ... 53
5.5.17. Трансплантация на хематопоетични стволови клетки ... 55
5.5.18. Други ракови лечения ... 56
6. Диагностика и лечение на остра и подостра сърдечносъдова токсичност при пациенти, получаващи противораково лечение ... 57
6.1. Сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак ... 57
6.1.1. Сърдечна дисфункция, свързана с антрациклинова химиотерапия ... 57
6.1.2. Терапия насочена към човешки епидермален рецептор 2, свързана със сърдечна дисфункция ... 59
6.1.3. Миокардит свързан с инхибитор на имунната контролна точка и невъзпалителна сърдечна недостатъчност ... 61
6.1.4. Терапии с химерични антигенни рецепторни Т-клетъчни и тумор–инфилтриращи лимфоцити и сърдечна дисфункция ... 64
6.1.5. Сърдечна недостатъчност по време на трансплантация на хематопоетични стволови клетки ... 66
6.1.6. Синдром на Такоцубо и рак ... 66
6.2. Коронарна артериална болест ... 66
6.2.1. Остри коронарни синдроми ... 66
6.2.2. Хронични коронарни синдроми ... 68
6.3. Клапна сърдечна болест ... 68
6.4. Сърдечни аритмии ... 68
6.4.1. Предсърдно мъждене ... 68
6.4.2. Дълъг коригиран QT интервал и камерни аритмии ... 73
6.4.3. Брадиаритмии ... 75
6.5. Артериална хипертония ... 75
6.6. Тромбоза и тромбоемболични инциденти ... 78
6.6.1. Венозна тромбоемболия ... 78
6.6.2. Артериален тромбоемболизъм ... 79
6.6.3. Интракардиална тромбоза ... 80
6.6.4. Антикоагулантна терапия ... 80
6.7. Хеморагични усложнения ... 81
6.7.1. Високорискови пациенти ... 81
6.7.2. Антитромбоцитна терапия ... 81
6.7.3. Лечение на хеморагията ... 82
6.8. Периферна артериална болест ... 82
6.9. Пулмонална хипертония ... 82
6.10. Перикардни заболявания ... 83
6.10.1. Перикардит ... 83
6.10.2. Перикарден излив ... 84
7. Оценка на сърдечносъдовия риск след завършване на раковото лечение ... 84
7.1. Оценка на сърдечносъдовата система през първата година след кардиотоксичната противоракова терапия ... 84
7.2. Кои преживели рак се нуждаят от сърдечносъдово наблюдение през първата година след раково лечение? ... 85
7.3. Поведение сърдечна дисфункция свързана с раковата терапия към момента на завършване на терапията ... 87
7.4. Кардиопулмонална работна проба и фитнес по време на оценката в края на терапията ... 87
7.5. Роля на сърдечната рехабилитация ... 88
8. Дългосрочно проследяване и хронични сърдечносъдови усложнения при преживели рак ... 88
8.1. Преживели рак ... 88
8.1.1. Възрастни преживели рак в детска и юношеска възраст ... 88
8.1.2. Възрастни преживели рак ... 89
8.2. Миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност ... 91
8.3. Коронарна артериална болест ... 91
8.4. Клапна сърдечна болест ... 92
8.5. Периферна артериална болест и инсулт ... 93
8.6. Перикардни усложнения ... 93
8.7. Аритмии и автономна болест ... 93
8.8. Метаболитен синдром, липидни нарушения, захарен диабет и хипертония ... 94
8.9. Бременност при преживели рак ... 94
8.10. Белодробна хипертония ... 95
9. Специални популации ... 95
9.1. Сърдечни тумори ... 95
9.2. Бременни пациенти с рак ... 96
9.2.1. Левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност ... 98
9.2.2. Венозен тромбоемболизъм и белодробен емболизъм ... 98
9.3. Карциноидно клапно сърдечно заболяване ... 98
9.4. Амилоидна леко-верижна сърдечна амилоидоза ... 100
9.5. Имплантируеми електронни сърдечни устройства ... 102
10. Информация за пациента, комуникация и самоконтрол ... 106

11. Ролята на научните дружества в популяризирането и развитието на кардио-онкологията в съвременната медицина ... 106
12. Ключови послания ... 107
13. Бъдещи нужди ... 107
14. Пропуски в доказателствата ... 108
15. Послания „Какво да правим" и „какво да не правим" от Препоръките ... 109
16. Качествени показатели по кардио-онкология ... 116
17. Допълнителни данни ... 116
18. Декларация за наличност на данни ... 116
19. Информация за авторите ... 116
20. Приложение ... 116
21. Източници ... 117

Таблици на препоръките

Препоръки Таблица 1 – Препоръки за общ подход към категоризацията на риска от сърдечносъдова токсичност ... 22

Препоръки Таблица 2 – Препоръки за първоначална електрокардиографска оценка ... 24

Препоръка Таблица 3 – Препоръка за изследване на сърдечния биомаркер преди потенциално кардиотоксични терапии ... 26

Препоръки Таблица 4 – Препоръки за варианти на сърдечно образно изследване при пациенти с рак ... 28

Препоръки Таблица 5 – Препоръки за първична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с раковата терапия ... 31

Препоръка Таблица 6 – Препоръка за вторична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с терапията за рак ... 32

Препоръки Таблица 7 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на антрациклинова химиотерапия и през първите 12 месеца след терапията ... 34

Препоръки Таблица 8 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на флуоропиримидинова терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2, и през първите 12 месеца след терапията ... 36

Препоръки Таблица 9 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на флуоропиримидинова терапия ... 36

Препоръки Таблица 10 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране при приемане на инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор ... 39

Препоръки Таблица 11 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на кластърен регион в точката на прекъсване от второ и трето поколение – тирозин киназни инхибитори на онкогенния локус по Abelson ... 40

Препоръки Таблица 12 – Препоръки за изходна оценка на риска и наблюдение по време на терапията с инхибитор на тирозин киназа на Bruton ... 42

Препоръки Таблица 13 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на терапии за мултиплен миелом ... 43

Препоръки Таблица 14 – Препоръки за базова оценка на риска и мониториране по време на комбинирана терапия с инхибитори на бързо акцелериращ фибросарком (RAF) и митоген-активиран екстрацелуларен сигнал-регулиран киназен (MEK) инхибитор ... 47

Таблица с препоръки 15 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на имунотерапия ... 48

Препоръки Таблица 16 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на андроген-депривационна терапия за рак на простатата ... 49

Препоръки Таблица 17 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на ендокринна терапия за рак на гърдата ... 51

Препоръки Таблица 18 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на терапия с инхибитор на циклин-зависима киназа 4/6 ... 51

Препоръки Таблица 19 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на прием на анапластична лимфомна киназа и инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор ... 53

Препоръки Таблица 20 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране при пациенти, получаващи терапии химерен антигенен рецептор на Т-клетка и тумор-инфилтриращи лимфоцити ... 53

Препоръки Таблица 21 – Препоръки за базална оценка на риска на пациенти преди лъчетерапия до обем, който включва сърцето ... 55

Препоръки Таблица 22 – Препоръки за базална оценка на риска при пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки ... 55

Препоръка Таблица 23 – Препоръка за управление на сърдечносъдови заболявания и сърдечносъдова токсичност, свързана с терапията на рак при пациенти, получаващи противораково лечение ... 57

Препоръки Таблица 24 – Препоръки за лечение на свързаната с лечение на рак сърдечна дисфункция по време на антрациклинова химиотерапия ... 59

Препоръки Таблица 25 – Препоръки за поведение при свързана с раково лечение сърдечна дисфункция по време на терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2 ... 61

Препоръки Таблица 26 – Препоръки за диагностика и лечение на миокардит, свързан с инхибитор на имунната контролна точка ... 64

Препоръки Таблица 27 – Препоръки за диагностика и лечение на синдрома на Такоцубо при пациенти с рак ... 66

Препоръки Таблица 28 – Препоръки за лечение на остри коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение ... 67

Препоръки Таблица 29 – Препоръки за лечение на хронични коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение ... 68

Препоръки Таблица 30 – Препоръки за лечение на клапно сърдечно заболяване при пациенти, получаващи противораково лечение ... 68

Препоръки Таблица 31 – Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти, получаващи противораково лечение ... 72

Препоръки Таблица 32 – Препоръки за лечение на удължен коригиран QT интервал и камерни аритмии при пациенти, получаващи противораково лечение ... 75

Препоръки Таблица 33 – Препоръки за лечение на артериална хипертония при пациенти, получаващи противораково лечение ... 77

Препоръки Таблица 34 – Препоръки за лечение на венозен тромбоемболизъм при пациенти получаващи противораково лечение....80
Препоръки Таблица 35 – Препоръки за профилактика на венозна тромбоемболия по време на противораково лечение....81
Препоръки Таблица 36 – Препоръки за лечение на периферно артериално заболяване по време на противораково лечение....82
Препоръки Таблица 37 – Препоръки за лечение на белодробна хипертония по време на противораково лечение....83
Препоръки Таблица 38 – Препоръки за лечение на перикардни заболявания при пациенти, получаващи противораково лечение....84
Препоръки Таблица 39 – Препоръки за оценка на сърдечносъдовия риск в края на раковото лечение....87
Препоръки Таблица 40 – Препоръки за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст....88
Препоръки Таблица 41 – Препоръки за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни преживели рак....90
Препоръки Таблица 42 – Препоръки при възрастни преживели рак лица, които развиват сърдечна дисфункция свързана с ракова терапия късно след кардиотоксична терапия за рак....91
Препоръки Таблица 43 – Препоръки за преживели рак възрастни с коронарна артериална болест....92
Препоръки Таблица 44 – Препоръки за преживели рак възрастни с клапно сърдечно заболяване....92
Препоръки Таблица 45 – Препоръки за перикардни усложнения при преживели рак възрастни....93
Препоръки Таблица 46 – Препоръки за сърдечносъдово мониториране по време на бременност при преживели рак....94
Препоръки Таблица 47 – Препоръки за сърдечносъдова оценка и наблюдение на бременни жени с рак....98
Препоръки Таблица 48 – Препоръки за карциноидни клапни сърдечни заболявания....99
Препоръки Таблица 49 – Препоръки за диагностика и лечение на амилоидна леко- верижна сърдечна амилоидоза....100
Препоръки Таблица 50 – Препоръки за стратификация на риска и мониториране на пациенти със сърдечни имплантируеми електронни устройства, подложени на лъчетерапия....105

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове препоръки....11
Таблица 2. Доказателствени нива....12
Таблица 3. Дефиниции за сърдечносъдова токсичност, свързана с противораково лечение....17
Таблица 4. Асоциация за сърдечна недостатъчност – Международно кардио-онкологично дружество, изходна стратификация на риска от сърдечносъдова токсичност....21
Таблица 5. Еквивалентна антрациклинова доза....22
Таблица 6. Фактори, които биха могли да повлияят периоперативния риск по време на операция за рак и превантивните стратегии....29
Таблица 7. Ракови лечения, които предразполагат към остър коронарен синдром....66
Таблица 8. Рискови фактори за индуцирано от лекарството удължаване на QT и torsade de pointes....73
Таблица 9. Класификация на коригираното удължаване на QT интервала, предизвикано от терапия с лекарства за рак....73
Таблица 10. Рискови фактори за бъдещи сърдечносъдови заболявания при оценката на сърдечносъдовия риск в края на противораковата терапия....85
Таблица 11. Рискови категории при безсимптомни възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст....88
Таблица 12. Рискови категории при безсимптомни възрастни преживели рак....89
Таблица 13. Стратегии за лечение и показания за хирургия при симптомни и безсимптомни пациенти с доброкачествени и злокачествени сърдечни тумори....97

Списък на фигурите

Фигура 1. Видео 1 Централна илюстрация: Динамика на риска от сърдечносъдова токсичност при пациенти с рак по време на техния терапевтичен континуум....13
Фигура 2. Път на сърдечно-онкологичните грижи....14
Фигура 3. Списък за оценка на риска от начална СС токсичност....15
Фигура 4. Степенуване на риска на риска от сърдечно-съдова токсичност, свързана с раковата терапия и тежестта на заболяването....16
Фигура 5. Базална оценка на риска от сърдечносъдова токсичност преди противоракова терапия....20
Фигура 6. Общ кардио-онкологичен подход след оценка на риска от сърдечносъдова токсичност от Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society....23
Фигура 7. Препоръки за базов скрининг за пациенти с рак, лекувани с потенциално кардиотоксични лекарства....25
Фигура 8. Препоръчителни параметри на трансторакалната ехокардиография и ядрено-магнитния резонанс за оценка на пациенти с рак....27
Фигура 9. Превенция на сърдечносъдова токсичност, свързана с първична и вторична терапия на рак....30
Фигура 10. Мониториране на сърдечносъдова токсичност при пациенти, получаващи химиотерапия с антрациклин....33
Фигура 11. Проследяване на сърдечносъдовата токсичност при пациенти, получаващи терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2....35
Фигура 12. Сърдечносъдова токсичност, свързана с инхибиторите на съдовия ендотелен растежен фактор....37
Фигура 13. Проследяване на сърдечносъдовата токсичност при пациенти, получаващи инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор....38
Фигура 14. Кластърен регион на точката на прекъсване – онкогенен локус на Abelson свързана с инхибитор на тирозин киназа сърдечносъдова токсичност....14
Фигура 15. Кластърна област на точката на прекъсване от второ и трето поколение – протокол за наблюдение на тирозин киназните инхибитори на онкогенния локус на Abelson....41
Фигура 16. Сърдечносъдова токсичност, свързана с лекарства за множествен миелом....43

Фигура 17. Сърдечносъдово мониториране при пациенти с мултиплен миелом, получаващи протеазомни инхибитори 44
Фигура 18. Рискови фактори за венозни тромбоемболични събития при пациенти с мултиплен миелом 45
Фигура 19. Бързо развиващ се фибросарком и митоген–активиран екстрацелуларен сигнално-регулиран киназен инхибитор – свързан със сърдечносъдова токсичност 46
Фигура 20. Сърдечносъдово проследяване при пациенти, лекувани с инхибитори на имунната контролна точка 48
Фигура 21. Сърдечносъдова токсичност, свързана с андрогенна депривационна терапия 50
Фигура 22. Кардиоваскуларна токсичност, свързана с киназа на анапластичния лимфом и инхибитор на рецептор на епидермален растежен фактор 52
Фигура 23. Средна сърдечна доза лъчетерапия и съответният риск от сърдечносъдова токсичност 54
Фигура 24. Рискови фактори и сърдечносъдово проследяване при пациенти, насочени за трансплантация на хематопоетични стволови клетки 56
Фигура 25. Лечение на свързана с антрациклинова химиотерапия сърдечна дисфункция 58
Фигура 26. Лечение на сърдечната дисфункция, във връзка с терапията с човешкия епидермален рецептор 2 60
Фигура 27. Директна и индиректна сърдечносъдова токсичност, свързана с инхибитора на имунната контролна точка 62
Фигура 28. Диагноза и лечение на миокардит, свързан с инхибитора на имунната контролна точка 63
Фигура 29. Диагностика и лечение при свързан с рак синдром на Такоцубо 65
Фигура 30. Патофизиология на предсърдно мъждене, свързано с рак 69
Фигура 31. Структуриран подход към антикоагулацията за ПМ при пациенти с рак 71
Фигура 32. Мониториране на коригирания QT интервал преди и по време на лечение с противоракови лекарства удължаващи коригирания QT интервал 74
Фигура 33. Препоръчителен праг за лечение на безсимптомна хипертония при различни клинични сценарии 76
Фигура 34. Лечение на артериална хипертония при пациенти с рак 77
Фигура 35. Рискови фактори за венозен тромбоемболизъм при пациенти с рак 78
Фигура 36. Структуриран подход към антикоагулацията за венозен тромбоемболизъм при пациенти с активен рак 79
Фигура 37. Лечение на свързана с терапия на рак сърдечна дисфункция след терапия на рак 86
Фигура 38. Дългосрочно проследяване при преживели рак 90
Фигура 39. Локализация на първични и вторични сърдечни тумори 95
Фигура 40. Диагностичен алгоритъм за сърдечни маси 96
Фигура 41. Протокол за сърдечно мониториране при бременни жени, получаващи химиотерапия на базата на антрациклин 97
Фигура 42. Карциноидна болест на сърцето: клинични характеристики и диагностични тестове 99
Фигура 43. Неинвазивна диагностика на сърдечна амилоидоза на амилоидна лека верига 101
Фигура 44. Стратификация на риска при пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, подложени на лъчетерапия 102
Фигура 45. Лечение при пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, разположено в лъча на лъчетерапията 103
Фигура 46. Лечение на пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, разположено извън обема на лъчетерапевтично лечение 104
Фигура 47. Информация за пациента, комуникация и самоконтрол 105
Фигура 48. Ролята на научните дружества в насърчаването и развитието на кардио-онкологията 106

Съкращения и акроними

2D	Two-dimensional Двуизмерен
3D	Three-dimensional Триизмерен
5-FU	5-fluorouracil 5-флуороурацил
5HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid 5-хидроксииндолоцетна киселина
a’	Late diastolic velocity of mitral annulus obtained by tissue Doppler imaging Късна диастолна скорост на митралния анулус, получена чрез тъканно доплерово изобразяване
ABC	Atrial fibrillation Better Care Предсърдно мъждене – по-добра грижа
ABI	Ankle–brachial index Глезенно-брахиален индекс
AC	Anthracycline chemotherapy Антрациклинова химиотерапия
ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitors Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
ОКС	Остри коронарни синдроми
ACS	Acute coronary syndromes
ADT	Androgen deprivation therapy Андрогенна депривационна терапия
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation Действие при диабет и съдови заболявания: контролирана оценка на Preterax и Diamicron-MR
ПМ	Предсърдно мъждене
AF	Atrial fibrillation
AI	Aromatase inhibitors Инхибитори на ароматазата
AL-CA	Amyloid light-chain cardiac amyloidosis Амилоидна лековерижна сърдечна амилоидоза
ALK	Anaplastic lymphoma kinase Анапластична лимфомна киназа
ANS	Autonomic nervous system Автономна нервна система
ARB	Angiotensin receptor blockers Ангиотензин рецепторни блокери

ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Апиксабан за редукция на инсулта и други тромбоемболични събития при предсърдно мъждене
ACCC3	Атеросклеротични сърдечносъдови заболявания
ASCC3	AtheroSclerotic Cardiovascular Disease
ASPIRE	Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон спрямо леналидомид и дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивиращ множествен миелом
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy Американско дружество за трансплантация и клетъчна терапия
ATAC	'Arimidex' and Tamoxifen Alone or in Combination „Аримидекс" и тамоксифен самостоятелно или в комбинация
ATE	Arterial thromboembolism Артериален тромбоемболизъм
AV	Atrioventricular Атриовентрикуларен
BB	Beta-blockers Бета-блокери
BC	Breast cancer Рак на гърдата
BCR-ABL	Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus Клъстерна точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson
BIG	Breast International Group Международна група по гърдата
BLEED	Increased bleeding risk Повишен хеморагичен риск
BMI	Body mass index Индекс на телесна маса
BNP	B-type natriuretic peptide B-тип натриуретичен пептид
AH	Артериално налягане
BTK	Bruton tyrosine kinase Тирозин киназа на Bruton
C	Chemotherapy cycle Химиотерапевтичен цикъл
CABG	Coronary artery bypass graft Аорто-коронарен байпас
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CARDIOTOX	CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies СЪРДЕЧНОсъдова ТОКСИЧНОСТ, предизвикана от терапии, свързани с рака
CAR-T	Chimeric antigen receptor T cell Химерна антигенна рецепторна Т клетка
KA	Калциеви антагонисти
CCB	Calcium channel blockers
CCS	Chronic coronary syndromes Хронични коронарни синдроми
CCTA	Coronary computed tomography angiography Коронарна компютър-томографска ангиография
CCU	Coronary care unit Коронарно отделение
CDK	Cyclin-dependent kinase Циклин-зависима киназа
CHA_2DS_2-VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (2 points)–Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female) Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт (2 точки) – Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женски пол)
CIED	Cardiac implantable electronic device Сърдечно инплантируемо електронно устройство
CML	Chronic myeloid leukaemia Хронична миелоидна левкемия
CMR	Cardiac magnetic resonance Сърдечен магнитен резонанс
COMPASS-CAT	Prospective COmparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and AwareneSS in real-life patients–Cancer Associated Thrombosis Проспективно сравнение на методи за оценка на тромбо-емболичния риск с клинични възприятия и осведоменост при пациенти в реалния живот – свързана с рак тромбоза
CPET	Cardiopulmonary exercise testing Кардиопулмонален тест с натоварване
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет по практически препоръки
CrCl	Creatinine clearance Креатининов клирънс
CRF	Cardiorespiratory fitness Кардиореспираторен фитнес
CRS	Cytokine release syndrome Синдром на освобождаване на цитокини
CS	Cancer survivors Преживели рак
CT	Computed tomography Компютърна томография
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 Цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан антиген-4
cTn	Cardiac troponin Сърдечен тропонин
CTRCD	Cancer therapy-related cardiac dysfunction Сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак
CTR-CVT	Cancer therapy-related cardiovascular toxicity Сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението на рак
CC	Сърдечносъдов,а,о,и
CV	Cardiovascular
CC3	Сърдечносъдови заболявания
CVD	Cardiovascular disease

CVRF	Cardiovascular risk factors Сърдечносъдови рискови фактори
DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия
DASISION	DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukaemia patients Проучване на ДАСатиниб срещу Иматиниб при Нелекувани пациенти с хронична миелоидна левкемия
DL	Dyslipidaemia Дислипидемия
ЗД	Захарен диабет
DM	Diabetes mellitus
DNR	Do not resuscitate Не реанимирайте
DVT	Deep vein thrombosis Дълбока венозна тромбоза
E	Mitral inflow early diastolic velocity obtained by pulsed wave Ранна диастолна скорост на митралния кръвоток, получена чрез импулсна вълна
e’	Early diastolic velocity of the mitral annulus obtained by tissue Doppler imaging Ранна диастолна скорост на митралния анулус, получена чрез изобраняване на тъканния Доплер
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия
EBC	Early breast cancer Ранен рак на гърдата
ЕКГ	Електрокардиограма
ECG	Electrocardiogram
Echo	Echocardiography Ехокардиография
ECV	Extracellular volume fraction Извънклетъчна обемна фракция
eGFR	Estimated glomerular filtration rate Изчислена скорост на гломерулна филтрация
EGFR	Epidermal growth factor receptor Рецептор на епидермалния растежен фактор
EMA	European Medicines Agency Европейска агенция по лекарствата
EMB	Endomyocardial biopsy Ендомиокардна биопсия
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 Ефективна антикоагулация със следващо поколение фактор Ха при предсърдно мъждене-тромболиза при инфаркт на миокарда 48
ENOXACAN	Enoxaparin and Cancer Еноксапарин и рак
EoL	End of life Края на живота
ERS	European Respiratory Society Европейско респираторно дружество
ESC	European Society of Cardiology Европейско дружество по кардиология
ESC-CCO	European Society of Cardiology Council of Cardio-Oncology Съвет по кардио-онкология на Европейското дружество по кардиология
ESH	European Society of Hypertension Европейско дружество по хипертония
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск
FAC	Fractional area change Фракционна промяна на площта
FDA	Food and Drug Administration Администрация по храните и лекарствата
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 FMS-подобна тирозин киназа 3
FWLS	Free wall longitudinal strain Надлъжна деформация на свободната стена
GI	Gastrointestinal Гастро-интестинален/а,о,и
GLS	Global longitudinal strain Глобален надлъжен стрейн
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone Гонадотропин-освобождаващ хормон
GU	Genitourinary Пикочно-полов,а,о,и
GVHD	Graft vs. host disease Болест на графта спрямо гостоприемника
Gy	Gray Грей
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol Хипертония, Нарушена бъбречна и чернодробна функция, Инсулт, Хеморагия, Лабилно международно нормализирано отношение, Възрастни хора, Наркотици или Алкохол
HbA1c	Glycated haemoglobin Гликиран хемоглобин
HDU	High-dependency unit Звено за висока степен на зависимост
HER2	Human epidermal receptor 2 Човешки епидермален рецептор 2
CH	Сърдечна недостатъчност
HF	Heart failure
HFA	Heart Failure Association Асоциация за сърдечна недостатъчност
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с леко намалена фракция на изтласкване
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
HG	Hyperglycaemia Хипергликемия

HIIT	High-intensity interval training Високоинтензивни интервални тренировки
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation Трансплантация на хематопоетични стволови клетки
hs-cTn	High-sensitivity cardiac troponin Високочувствителен сърдечен тропонин
ХТ	Хипертония
HTN	Hypertension
ICD	Implantable cardioverter defibrillator Имплантируем кардиовертер дефибрилатор
ICI	Immune checkpoint inhibitors Инхибитори на имунната контролна точка
ICOS	International Cardio-Oncology Society Международно кардио-онкологично дружество
ICU	Intensive care unit Интензивно отделение
ИБС	Исхемична болест на сърцето
IHD	Ischaemic heart disease
IMiD	Immunomodulatory drugs Имуномодулиращи лекарства
i.v.	Intravenous Интравенозно
IVC	Inferior vena cava Долна празна вена
МКП	Междукамерна преграда
IVS	Intraventricular septum
ЛП	Ляво предсърдие, Левопредсърден,а,о,и
LA	Left atrial
LAA	Left atrial appendage Левопредсърдно ухо
LGE	Late gadolinium enhancement Късно гадолиниево усилване
LIMA	Left internal mammary artery Лява вътрешна артерия мамария
LMWH	Low-molecular-weight heparins Хепарини с ниско молекулно тегло
LQTS	Long QT syndrome Дълъг QT синдром
LS	Longitudinal strain Надлъжен стрейн
ЛК	Лява камера, Левокамерен,а,о,и
LV	Left ventricular
LVD	Left ventricular dysfunction Левокамерна дисфункция
LVEDD	Left ventricular end diastolic diameter Краен диастоличен диаметър на лявата камера
LVEF	Left ventricular ejection fraction Фракция на изтласкване на лявата камера
LVV	Left ventricular volume Левокамерен обем
M	Months Месеци
MACE	Major adverse cardiovascular events Големи нежелани сърдечносъдови събития
MCS	Mechanical circulatory support Механична циркулаторна подкрепа
MDT	Multidisciplinary team Мултидисциплинарен екип (тим)
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities Медицински речник за регулаторни действия
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase Митоген-активирана извънклетъчна сигнал-регулирана киназа
MHD	Mean heart dose Средна сърдечна доза
МИ	Инфаркт на миокарда
MI	Myocardial infarction
MM	Multiple myeloma Множествен миелом
MUGA	Multigated acquisition nuclear imaging Ядрено изобразяване с многократно придобиване
N	No не
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants Невитамин К-антагонистични перорална антикоагуланти
NP	Natriuretic peptides Натриуретични пептиди
NSTE-ACS	Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes Остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид
ПАБ	Болест на периферните артерии
PAD	Peripheral artery disease
БАХ	Белодробна артериална хипертония
PAH	Pulmonary arterial hypertension
БАН	Белодробно артериално налягане
PAP	Pulmonary arterial pressure
ПКИ	Перкутанна коронарна интервенция
PCI	Percutaneous coronary intervention
PD-1	Programmed death-1 Програмирана смърт-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1 Програмирана смърт - лиганд 1
БЕ	Белодробна емболия
PE	Pulmonary embolism
Peric-E	Pericardial effusion Перикарден излив
PET	Positron emission tomography Позитронно-емисионна томография
ПХ	Пулмонална хипертония
PH	Pulmonary hypertension
PI	Proteasome inhibitors Протеазомни инхибитори
Pleu-E	Pleural effusion Плеврален излив
PRECISE-DAPT	PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy Предвиждане на хеморагичните усложнения при пациенти, подложени на имплантация на стент и последваща двойна антитромбоцитна терапия

PRONOUNCE	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease Проучване, сравняващо сърдечносъдовата безопасност на дегареликс спрямо леупролид при пациенти с напреднал рак на простатата и сърдечносъдови заболявания
ЗСЛК	Задна стена на лявата камера
PW	Left ventricular posterior wall
QI	Quality indicator Индикатор за качество
ΔQTc	Corrected QT interval prolongation Коригирано удължаване на QT интервала
QTc	Corrected QT interval Коригиран QT интервал
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia correction Коригиран QT интервал по метода на Fridericia
ДП	Дясно предсърдие, Деснопредсърден,а,о,и
RA	Right atrial
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Силно ускорено развитие на фибросарком
RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано проучване
RIMA	Right internal mammary artery Дясна вътрешна артерия мамария
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation Директно инхибиране на фактор Xa с перорален ривароксабан веднъж дневно в сравнение с витамин К антагонизъм в проучване за превенция на инсулт и емболизъм при предсърдно мъждене
RT	Radiotherapy Лъчетерапия
ДК	Дясна камера, Деснокамерен,а,о,и
RV	Right ventricular
RVEF	Right ventricular ejection fraction Деснокамерна фракция на изтласкване
RVV	Right ventricular volume Деснокамерен обем
s’	Systolic velocity of tricuspid annulus obtained by doppler tissue imaging Систолна скорост на трикуспидалния пръстен, получена с тъканен Доплер
SBr	Sinus bradycardia Синусова брадикардия
SCORE2	Systematic Coronary Risk Estimation 2 Систематична оценка на коронарния риск 2
SCORE2-OP	Systematic Coronary Risk Estimation 2–Older Persons Систематична оценка на коронарния риск 2 – възрастни хора
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Проследяване, епидемиология и крайни резултати
SMART	Second manifestations of arterial disease Повторни прояви на артериална болест
sPAP	Systolic pulmonary artery pressure Систолно налягане в белодробната артерия
SPEP	Serum protein electrophoresis Електрофореза на серумен протеин
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента
STIR	Short tau inversion recovery Възстановяване чрез инверсия с късо тау
STS PROM	Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality Общество на гръдните хирурзи – прогнозиран риск от смъртност
SVT	Supraventricular tachycardia Надкамерна тахикардия
SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery СИНергия между перкутанна коронарната интервенция с ТАКсус и сърдечна хирургия
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion Систолична екскурзия в равнината на трикуспидалния пръстен
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation Транскатетърна имплантация на аортна клапа
TBIP	Thromboembolic risk, Bleeding risk, drug–drug Interactions, Patient preferences Тромбоемболичен риск, хеморагичен риск, лекарствени взаимодействия, предпочитания на пациента
TdP	Torsade de pointes
TIL	Tumour-infiltrating lymphocytes Тумор-инфилтриращи лимфоцити
TKI	Tyrosine kinase inhibitors Тирозин киназни инхибитори
TRV	Tricuspid regurgitation velocity Скорост на трикуспидалната регургитация
TTE	Transthoracic echocardiography Трансторакална ехокардиография
TTS	Takotsubo syndrome Синдром на Такоцубо
tx	Treatment Лечение
ULN	Upper limit of normal Горна граница на нормата
UPEP	Urine protein electrophoresis Електрофореза на уринни протеини
VA	Ventricular arrhythmias Камерни аритмии
VascTox	Vascular toxicity Съдова токсичност
VEGF	Vascular endothelial growth factor Съдов ендотелен растежен фактор
VEGFi	Vascular endothelial growth factor inhibitors Инхибитори на съдовия ендотелен растежен фактор
VH	Very high (risk) Много висок (риск)
VHD	Valvular heart disease Клапна сърдечна болест
VKA	Vitamin K antagonists Антагонисти на витамин К

VTE	Venous thromboembolism Венозна тромбоемболия
Y	Yes Да

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за лечение на даден пациент с конкретно състояние. Тези Препоръки трябва да улеснят вземането на решение от здравните специалисти в ежедневната им практика. Препоръките обаче не заместват връзката на пациента с неговия практикуващ медик. Окончателните решения що се отнася до отделния пациент трябва да бъдат взети от отговорния(те) здравен(и) специалист(и) въз основа на това, което те считат за най-подходящо при дадените условия. Тези решения се вземат след консултация с пациента и ако е подходящо – с лицето, което се грижи за него.

Препоръките са предназначени за използване от здравните специалисти. За да гарантира, че всички потребители имат достъп до най-новите препоръки, ESC прави своите Препоръки безплатно достъпни. ESC предупреждава читателите, че техническият език може да бъде изтълкуван погрешно и отхвърля всякаква отговорност в това отношение.

През последните години ESC издаде голям брой Препоръки. Поради въздействието им върху клиничната практика, за разработването на препоръки бяха утвърдени критерии за качество, за да направят всички решения прозрачни за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на насоки на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Насоките на ESC представляват официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на Препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява EURObservational Research Program (EBPO-проследяваща изследователска програма) на международните регистри за сърдечносъдови заболявания и интервенции, които са от съществено значение за оценка на диагностичните/терапевтичните процеси, използването на ресурсите и спазването на препоръките. Тези регистри имат за цел да предоставят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света на базата на висококачествени данни, събрани по време на рутинната клинична практика.

Нещо повече, ESC разработва набори от индикатори за качество (QIs), които са инструменти за оценка на нивото на прилагане на препоръките и могат да се използват от ESC, болници, доставчици на здравни услуги и специалисти с цел измерване на клиничната практика, както и в образователни програми, наред с ключовите послания на препоръките, за подобряване на качеството на грижите и клиничните резултати.

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Процедурата за подбор имаше за цел да гарантира, че има представителна комбинация от членове най-вече от целия регион на ESC и от съответните общности с под-специализации в ESC. Беше обърнато внимание на разнообразието и включването, особено по отношение на пола и страната на произход. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на съотношението риск–полза. Доказателственото ниво и силата на препоръката за конкретни варианти на лечение бяха претеглени и оценени според предварително дефинирани скали, както е посочено по-долу. Работната група следваше процедурите за гласуване на ESC. Всички предмет на гласуване препоръки, постигнаха най-малко 75% сред членовете с право на глас.

Експертите от комисиите за написване и преглед предоставиха формуляри за декларираме на интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани съгласно правилата за декларираме на интереси на ESC и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (http://www.escardio.org/Guidelines) и бяха събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с Препоръките.

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/ полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Ниво на доказателственост

Ниво на доказателственост A	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост B	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост C	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Този процес осигурява прозрачност и предотвратява потенциални пристрастия в процесите на разработване и преглед. Всички промени в декларациите за интереси, които възникнаха през периода на написване, бяха съобщавани на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC без никакво участие отстрана на здравната индустрия.

ESC CPG (комитет по практически препоръки) контролира и координира подготовката на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC са подложени на задълбочен преглед от CPG и външни експерти, включително смес от членове от целия регион на ESC и от съответните под-специализирани общности на ESC и национални кардиологични дружества. След съответните ревизии препоръките се подписват от всички експерти, участващи в работната група. Финалният документ е подписан от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките бяха разработени след внимателно разглеждане на научните и медицински знания и наличните доказателства към момента на написването им.

Задачата за разработване на препоръки на ESC включва също създаване на образователни инструменти и програми за прилагане на препоръките, включително съкратени джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, обобщаващи карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и по тази причина, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстова версия на препоръките, която е свободно достъпна в уебсайта на ESC и *European Heart Journal*. Националните кардиологични дружества на ESC се насърчават да одобрят, приемат, преведат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са програми за прилагане, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от цялостното прилагане на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC, когато упражняват клиничната си преценка, както и при определяне и прилаганена превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с този пациент или лицето полагащо грижи за пациента, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е също така да проверява правилата и разпоредбите, приложими във всяка страна за лекарства и устройства към момента на предписване и да спазва етичните правила на своята професия.

Off-label употребата на лекарства може да бъде представена в това ръководство, ако достатъчно доказателствено ниво показва, че може да се счита за подходящо от медицинска гледна точка за дадено състояние и ако пациентите могат да се възползват от препоръчаната терапия. Окончателните решения по отношение на отделен пациент обаче трябва да се вземат от отговорния здравен специалист, като се обръща специално внимание на:

(1) специфичната ситуация на пациента. В това отношение се уточнява, че освен ако не е предвидено друго в националните разпоредби, off-label употребата на лекарството трябва да бъде ограничена до ситуации, когато тя е в интерес на пациента, по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на грижите , и само след като пациентът е бил информиран и е дал съгласие;

(2) специфични за страната здравни разпоредби, указания от държавни регулаторни агенции за лекарства за и етичните правила, на които се подчиняват здравните специалисти, когато са приложими.

2. Въведение

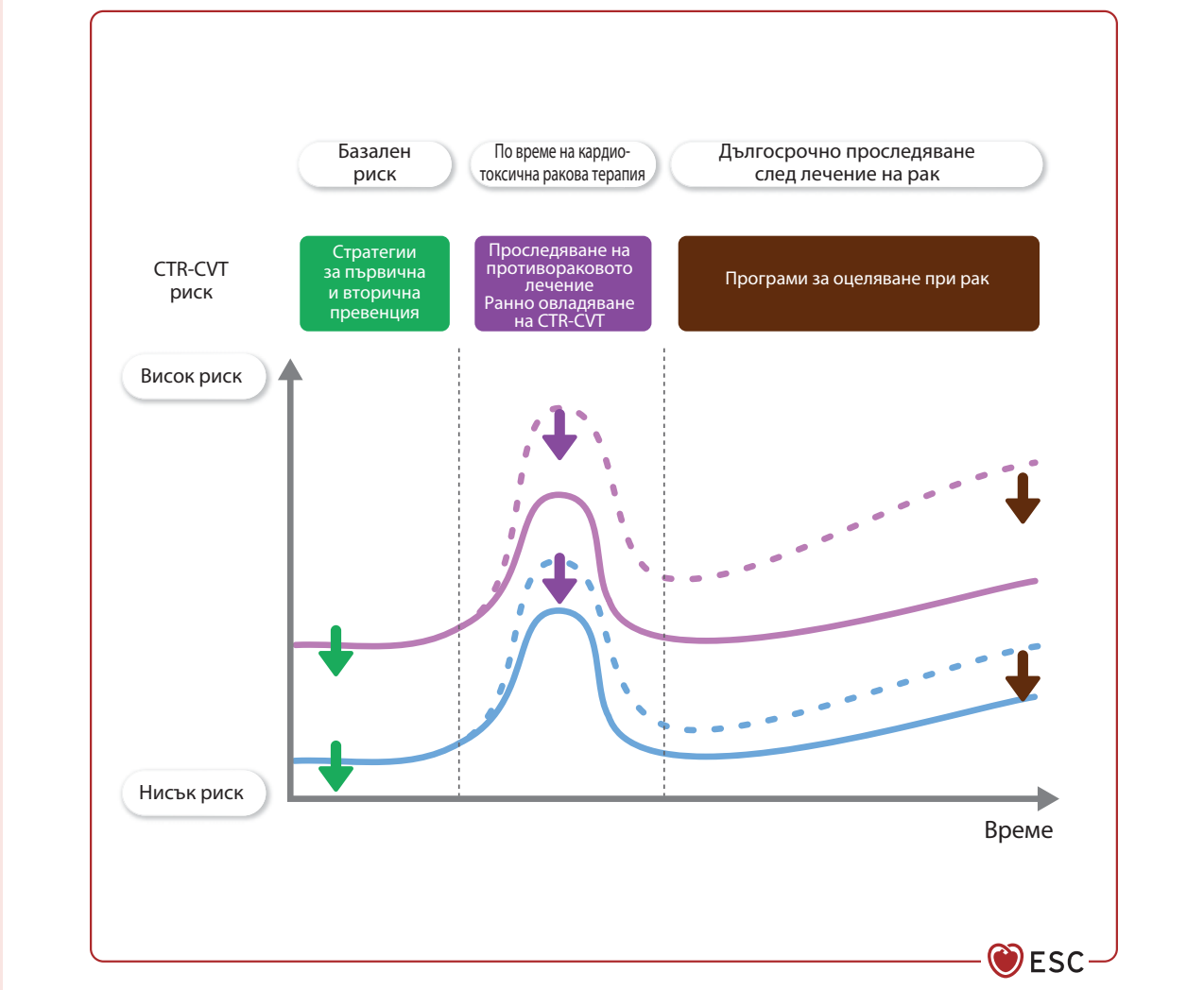
Това са първите Препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) посветени на кардио-онкология. Целта на това ръководство е да помогне на всички здравни специалисти, които се грижат за онкологични пациенти, преди, по време на след лечението на рак, по отношение на тяхното сърдечносъдово (СС) здраве и благосъстояние. Това ръководство предоставя препоръки относно дефинициите, диагностиката, лечението и превенцията на СС токсичност, свързана с терапията на рак (CTR-CVT), и лечението на СС заболявания (ССЗ), причинени пряко или косвено от рак. Тази област на медицината има ограничени изпитвания и доказателства, на които да се базира вземането на решения, а когато доказателствата са ограничени, това ръководство предоставя консенсус на експертните мнения за ръководене на здравните специалисти.

Тези препоръки включват дефинициите на CTR-CVT (*Раздел 3*)[1] и предоставя персонализиран подход към грижата въз основа на базалната оценка на СС риск (*Раздел 4*) и нови протоколи за СС проследяване по време на лечение на рак (*Раздел 5*). Лечението при остра CTR-CVT е разгледано в *Раздел 6*, където пациентите с активен рак са тези, които получават противораково лечение. В тези раздели вземането на решение зависи от съотношението риск/полза при ефикасността на онкологичното лечение и тежестта и въздействието на CTR-CVT. Предоставени са насоки за първите 12 месеца след завършване на кардиотоксичното лечение (*Раздел 7*),

когато може да възникне подостра ССЗ и когато се преглеждат пациенти, развили CTR-CVT по време на лечение на рак. Диагностиката и лечението на дългосрочните СС усложнения от предишни онкологични лечения, отвъд 12 месеца след завършване на кардиотоксичните лечения, и интегрирането в цялостната стратегия за оцеляване на преживелите рак (CS) са представени в *Раздел 8* с нови препоръки за дългосрочно проследяване при високорискови пациенти.

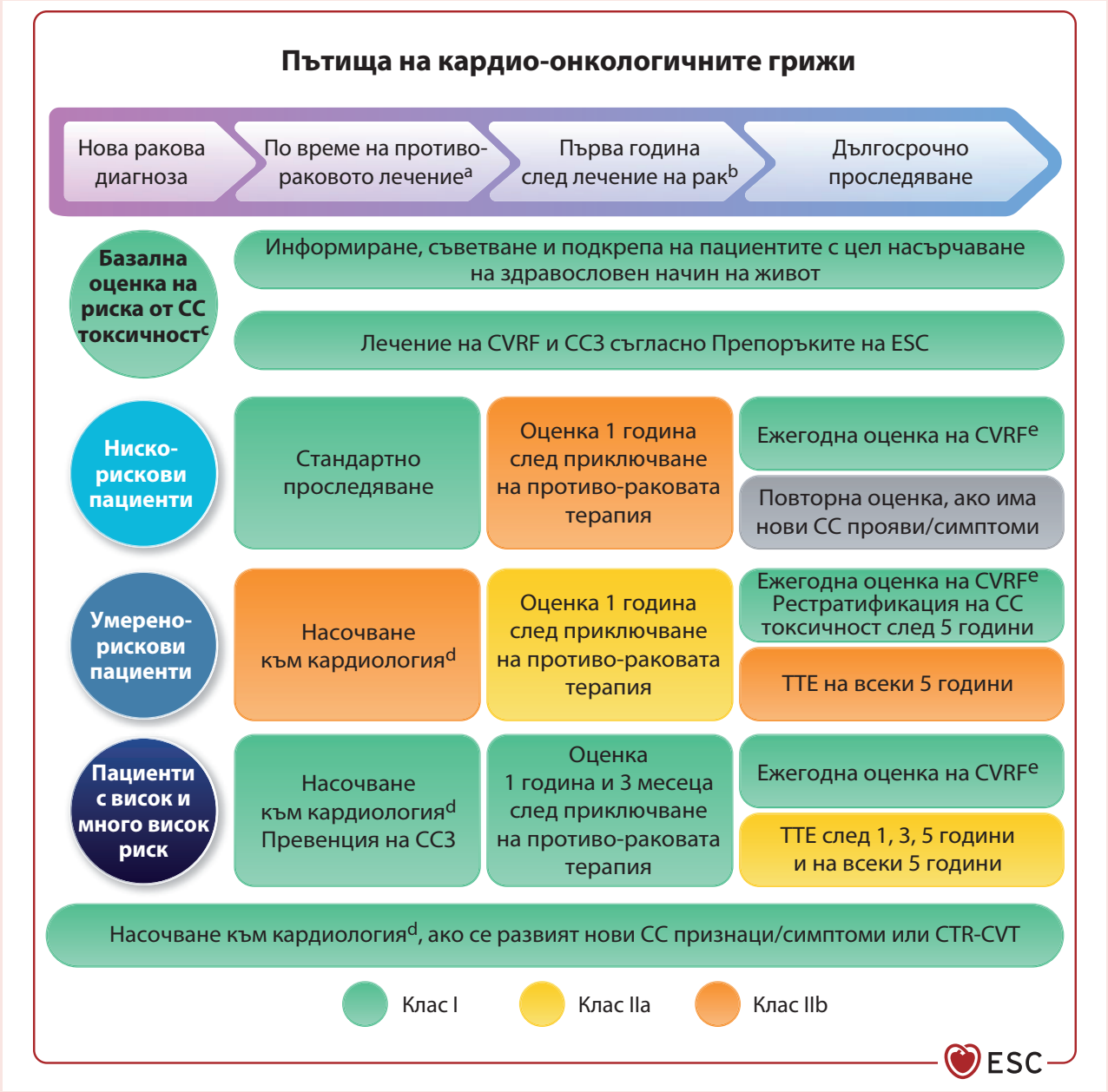
В *Раздел 9* се обръщаме към специални популации, при които ССЗ са пряко причинени от рак или където се изискват специални съображения. *Раздел 10* предоставя информация за участието на пациентите в техните собствени грижи. Последният раздел подчертава ролята на ESC и Съвета на ESC по кардио-онкология (ESC-CCO).

Рискът от CTR-CVT е динамична променлива и рискът се променя през целия път на лечение (*Фигура 1*, Видео 1). Аб-



Фигура 1: Централна илюстрация: Динамика на риска от сърдечносъдова токсичност при пациенти с рак по време на техния терапевтичен континуум.

CS, преживели рак; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението на рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; Рискът от CTR-CVT е динамична променлива, която се променя в хода на лечението и се влияе от няколко състояния, включително възраст, анамнеза за рак, съществуващ CVRF или ССЗ и предишна кардиотоксична терапия за рак. Рискът от CTR-CVT се променя по време и след лечението според вида, дозата, честотата и продължителността на онкологичното лечение (синя плътна линия). Предшестващи CVRF, ССЗ или предишни лечения на рак могат да повишат величината на острия или дългосрочен риск от СС токсичност (плътна лилава линия). Рискът от CTR-CVT остава с променлив обхват по време на противораково лечение и може или не може да нараства постепенно с течение на времето (пунктирани линии). Кардио-онкологичната стратегия може да намали величината на CTR-CVT чрез: (1) оптимизиране на лечението на ССЗ и CVRF (зелени стрелки); (2) вземане предвид на кардиопротективни стратегии при високорискови пациенти (зелени стрелки); (3) организиране на проследяването на раковото лечение; и (4) въвеждане на ранна кардиопротекция след откриване на субклинична CTR-CVT (лилави стрелки). Оценката на сърдечносъдовия риск през първата година след завършване на кардиотоксичната терапия за рак идентифицира CS, които изискват дългосрочно проследяване. Препоръчват се програми за оцеляване при рак, които включват годишна оценка на СС риска и лечение на CVRF/ССЗ, за свеждане до минимум на дългосрочните СС нежелани събития (кафяви стрелки).



Фигура 2: Път на сърдечно-онкологичните грижи.

BP, артериално налягане; CS, преживели рак; CTR-CVT,сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението на рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдово заболяване; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; ESC, Европейско дружество по кардиология; HbA1c, гликиран хемоглобин; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; NP, натриуретични пептиди; RT, лъчелечение; TTE, трансторакална ехокардиография.

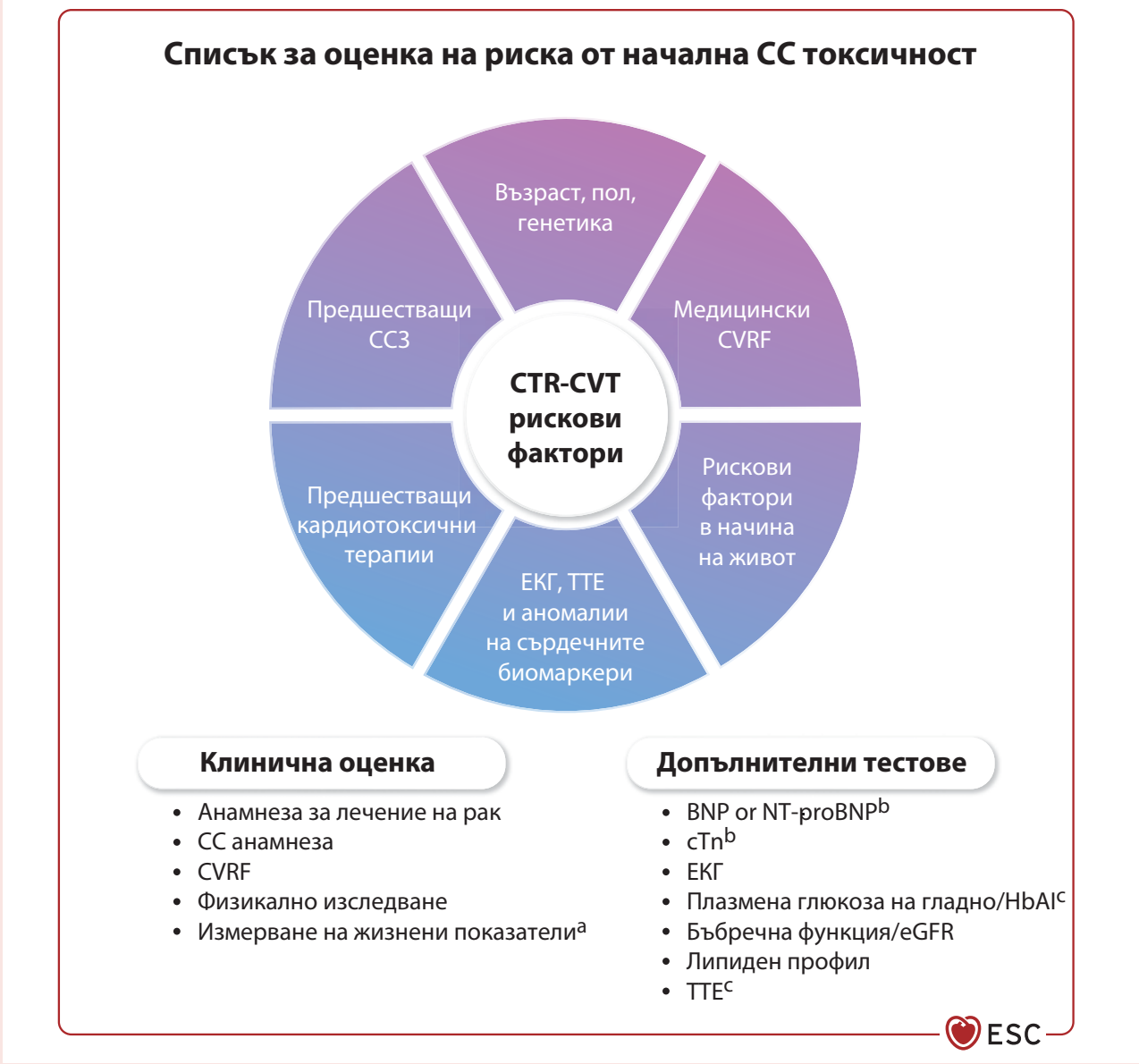
[a] СС проследяване според базалния риск от СС токсичност, тип рак, стадий на рака и терапията за рак.

[b] Оценката на риска от CTR-CVT се препоръчва през първата година след лечение на кардиотоксичния рак, за да се създаде дългосрочен план за последващи грижи.

[c] Трябва да се вземе предвид използване на HFA-ICOS инструменти за оценка на риска от CTR-CVT при пациенти с рак, планирани да получат кардиотоксична противоракова терапия. Клинична оценка и ЕКГ се препоръчват на входно ниво при всички пациенти с рак и ехокардиография, сърдечни биомаркери или други сърдечни образни тестове при избрани пациенти според изходния риск от СС токсичност и типа лечение за рак (вж. *Фигура 7*).

[d] Насочване към кардио-онкология се препоръчва, когато е възможно. Като алтернатива, пациентите трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог с опит в управлението на ССЗ при пациенти с рак.

[e] Препоръчва се ежегодна оценка на СС риск (включително клиничен преглед, АН, липиден профил, HbA1c, ЕКГ и NP), а лечение на CVRF се препоръчва при CS, които са лекувани с потенциално кардиотоксично лекарство за рак или RT до обем, излагащ сърцето на риск.



Фигура 3: Списък за оценка на риска от начална СС токсичност.

BNP, B-тип натриуретичен пептид; cTn, сърдечен тропонин; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечение на рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, СС заболяване; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; HbA1c, гликиран хемоглобин; NT-proBNP, N-терминален pro-BNP; ТТЕ, трансторакална ехокардиография.

[a] Включително артериално налягане, сърдечна честота, височина, тегло и индекс на телесна маса.

[b] Сърдечните биомаркери (тропонин и NP) трябва да се измерват при пациенти с риск от CTRCD, когато е възможно, а резултатите трябва да се интерпретират според клиничния статус на пациента, вида лечение на рака и бъбречната функция.

[c] Вземете предвид други допълнителни СС тестове, а при подбрани пациенти: сърдечен магнитен резонанс, коронарна компютърна томографска ангиография, CPET (при избрани пациенти с цел предоперативна стратификация на риска [рак на белия дроб, дебелото черво и ректума]). Вж. *Раздел 4.6*.

солютният риск от CTR-CVT е важно да се разбере и балансира спрямо абсолютната полза от лечението на рак преди и по време на лечението. Рискът от CTR-CVT обаче може да бъде повлиян от няколко променливи, включително прилагане на лечение за първична профилактика, оптимизиране на съществуващо ССЗ, доза, честота и продължителност на онкологичното лечение, поява на СС усложнения по време на лечението и тяхната тежест и при CS, общото кумулативно получено лечение, времето след лечението и взаимодействието с други ССЗ.

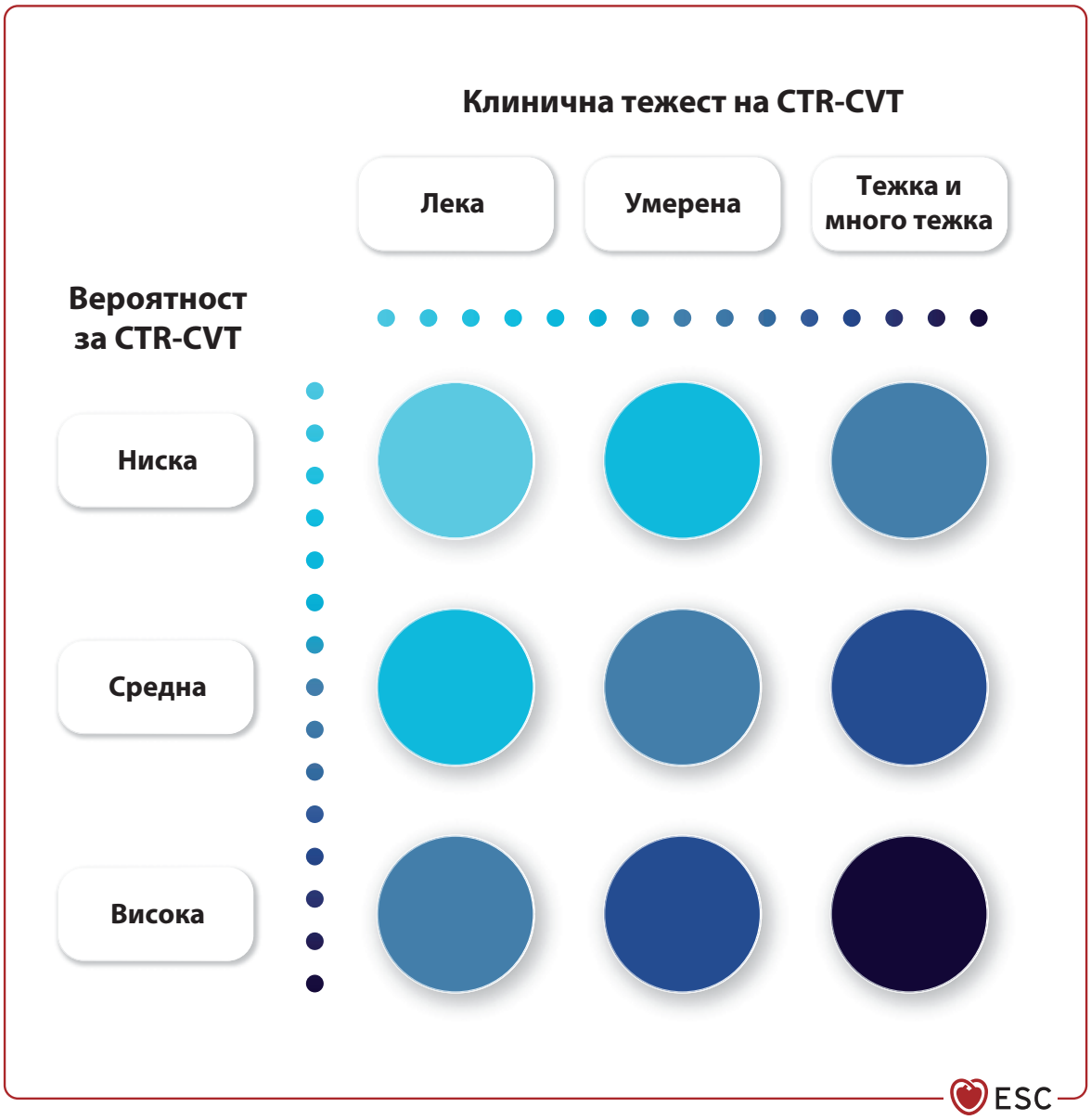
2.1. Рак и сърдечносъдови нужди на пациенти с рак

От 90-те години на миналия век се наблюдава постоянен спад на смъртността, свързана с рака, което води до постоянно нара-

стване на CS.[2,3] В този контекст, страничните ефекти свързаните с лечението придобиха още по-голямо значение. Лечението на CTR-CVT има огромно влияние върху типа противоракови терапии, които пациентите могат да получат, както и върху дългосрочните резултати от заболеваемостта и смъртността при пациенти с рак. Ефикасното лечение на пациенти с рак, както и със CC3 изисква специален интерес и опит от доставчиците на здравни услуги, което доведе до формирането на нова дисциплина: кардио-онкология.[4,5] Наскоро публикуван документ на ESC-CCO описва подходящи критерии за организацията и включване на кардио-онкологични услуги.[5]

2.2. Роля на кардио-онкологичните услуги

Основната цел на кардио-онкологичната дисциплина е да позволи на пациентите с рак да получат безопасно възможно



Фигура 4: Степенуване на риска на риска от сърдечносъдова токсичност, свързана с раковата терапия и тежестта на заболяването.

CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечение на рак; CC, сърдечносъдови. Крайният риск е комбинация от вероятността (въз основа на докладваната честота) и степента (тежест или степен) на нежеланото събитие. Най-уязвимите групи пациенти са тези с голяма вероятност да получат тежко нежелано събитие. Нивото на внимание, което трябва да се отдели на тези пациенти, съответно варира . Рискът и типът на CTR-CVT, както и потенциалът за обратимост, зависят от различни фактори, изброени във Фигура 3, които трябва да се вземат предвид, за да се определи глобалната CC и онкологична прогноза и да се индивидуализира проследяването за CTR-CVT. Допълнителни фактори, които добавят към сложността на оценката на риска от CTR-CVT, са типът рак и прогнозата, както и видът, продължителността и интензивността на лечението на рака.

най-доброто раково лечение, като минимизират CTR-CVT в целия спектър от грижи при рака.[5] Преди започване на терапии за рак с известен профил на СС токсичност, кардио-онкологичният екип трябва да идентифицира и лекува сърдечносъдови рискови фактори (CVRF) и съществуващи ССЗ, както и да определи подходящ план за превенция и проследяване с цел ранно идентифициране и подходящо лечение на потенциални СС усложнения (*Фигура 2*). Основната цел на кардио-онкологичната дисциплина е да позволи на пациентите с рак да получат безопасно възможно най-доброто лечение на рак, като минимизират CTR-CVT в целия спектър на грижите за рака.[5] Преди започване на терапии за рак с известен профил на СС токсичност, кардио-онкологичният екип трябва да идентифицира и лекува сърдечносъдови рискови фактори (CVRF) и предварително съществуващи ССЗ, както и да определи подходящ план за превенция и проследяване с цел ранно идентифициране и подходящо лечение на потенциални СС усложнения (*Фигура 2*).

2.3. Общи принципи на кардио-онкологията

Водещ принцип на кардио-онкологията е интеграцията на клиничните дисциплини. Доставчиците на кардио-онкология трябва да имат познания в широкия обхват на кардиологичното, онкологичното и хематологичното лечение.[5] Оформени са препоръки за най-допустимото (от гледна точка на ССЗ) и най-ефективното (от гледна точка на онкологията) лечение на рак. Преценка на СС събития, възникващи при пациенти на активна терапия, е друг важен аспект на кардио-онкологичната практика.[1,3] Тя е допълнение към препоръките за най-добро лечение и поведение. Това включва пълния обхват от СС терапии, включително насърчаване на здравословен начин на живот и фармакологично, апаратно и хирургично лечение.[4,9,10]

Принципът, който стои в основата на динамичния ход на развитие на CTR-CVT при пациенти с рак, е, че абсолютният риск зависи от техния базален риск и се променя с излагането на кардиотоксични терапии във времето (*Фигура 3*).[11] Това е признато при теоретичните модели, инструментите за стратификация на риска, предназначени да класифицират пациентите с рак на нисък, умерен, висок и много висок риск от СС усложнения преди започване на лечението. Те са публикувани от Heart Failure Association (HFA) на ESC в сътрудничество с International Cardio-Oncology Society (ICOS) (вж. *Раздел 4*).[12,13] Тежестта, продължителността и видът на изявите на CTR-CVT варират според вида на злокачественото заболяване и лечението на рак. Самият риск може да бъде разбиран по два начина: (1) вероятност от възникването му и (2) тежест на усложнението (*Фигура 4*). Например, има голяма вероятност пациентът да получи CTR-CVT, но ако тези прояви са леки, онкологичното лечение трябва да продължи. И обратно, пациент с ниска вероятност все още може да бъде изложен на висок риск в зависимост от тежестта на събитието, което би довело до прекъсване на раковото лечение, напр. значително намаляване на левокамерната (ЛК) фракция на изтласкване (LVEF) до < 40% при антрациклинова химиотерапия. Графикът на тези развития може също да бъде доста различен. След приключване на кардиотоксичното раково лечение се препоръчва нова оценка на риска, за да се установят различни дългосрочни траектории на СС здраве. Тези траектории се влияят от постоянните СС токсични ефекти и сърдечно или съдово увреждане при някои терапии за рак, свързаните с пациента CVRF, факторите на околната среда и стресорите (напр. остри вирусни инфекции). Целта трябва да бъде персонализиране на подходите за минимизиране на CTR-CVT и подобряване на раковите, както и на СС резултати.

3. Дефиниции на сърдечносъдовата токсичност, свързана с лечението на рака

Преди бяха предложени няколко терминологии и дефиниции за описание на спектъра на CTR-CVT, което води до несъответствия в диагностиката и лечението. Необходимостта от хармонизиране на тези дефиниции често е била заявявана и признавана и е довела до последните международни дефиниции на CTR-CVT[1], подкрепени в тези препоръки (*Таблица 3*; Допълнителни данни, *Таблица S1*). Този документ ще се фокусира върху консенсусните дефиниции за кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност (СН), миокардит, съдова токсичност, хипертония, сърдечни аритмии и коригирано удължаване на QT интервала (QTc). Дефинициите на други CTR-CVT, включително перикардни и клапни сърдечни заболявания (VHDs), са същите като тези, използвани за общата кардиологична популация. За сърдечно увреждане, кардиомиопатия и СН се препоръчва описателният термин сърдечна дисфункция, свързан с терапията на рака (CTRCD), тъй като обхваща широкия спектър от възможни прояви и етиологичната връзка с широкия обхват на различни терапии за рак, включително химиотерапия, таргетни агенти, имунни терапии и лъчева терапия.

Таблица 3: Дефиниции за сърдечносъдова токсичност, свързана с противораково лечение

CTRCD		
Симптомна CTRCD (СН)[a,b]	Много тежка	СН изискваща инотропна подкрепа, механична циркулаторна подкрепа или обмисляне на трансплантация
	Тежка	Хоспитализация за СН
	Умерена	Необходимост от амбулаторно засилване на диуретичната и терапия за СН
Безсимптомна CTRCD	Тежка	Леки симптоми на СН, не е необходимо интензифициране на терапията
	Умерена	Ново намаление на LVEF до <40% Ново намаление на LVEF с ≥10 процентни пункта до LVEF 40–49% *ИЛИ* Ново намаление на LVEF с <10 процентни пункта до LVEF 40–49% И ново относително понижение на GLS с >15% от изходното ниво ИЛИ ново повишаване на сърдечните биомаркери[c]
	Лека	LVEF ≥ 50% И нов относителен спад на GLS с >15% от изходното ниво И/ИЛИ ново повишаване на сърдечните биомаркери[c]

Продължава

Продължение

ICI миокардит (патохистологична диагноза, или клинична диагноза)			
Патохистологична диагноза (EMB)	Мултифокални възпалителни клетъчни инфилтрати с явна загуба на кардиомиоцити при светлинна микроскопия		
Клинична диагноза[d]	**cTN елевацията** (нова-значима промяна спрямо изходното ниво)[e] **с 1 голям критерий или 2 малки критерия**, след изключване на ОКС и остър инфекциозен миокардит на базата на клинично съмнение[f]		
	Голям критерий: • CMR диагностика за остър миокардит (модифицирани Lake Louise критерии)[g]		
	Малки критерии: • Клиничен синдром (включително някой от следните: умора, миалгии, гръдна болка, диплопия, птоза, задух, ортопнея, оток на долните крайници, сърцебиене, световъртеж/замаяност, синкоп, мускулна слабост, кардиогенен шок) • Камерна аритмия (включително сърдечен арест) и/или ново заболяване на проводната система • Намаляване на систолната функция на ЛК, със или без регионални аномалии на движение на стената при не-Такоцубо модел • Други имуносвързани нежелани събития, по-специално миозит, миопатия, миастения гравис • Подсказващ CMR[h]		
Тежест на миокардита	• **Фулминантен**: Хемодинамична нестабилност, СН изискваща неинвазивна или инвазивна вентилация, пълен или високостепенен сърдечен блок и/или значителна камерна аритмия • **Нефулминантен**: включително симптомни, но хемодинамично и електрически стабилни пациенти и инцидентни случаи, диагностицирани по същото време като други имуносвързани нежелани събития. Пациентите може да имат намалена LVEF, но без признаци на тежко заболяване • **Рефрактерен на стероиди**: неотшумяващ или влошаващ се миокардит (клинично влошаване или персистиращо повишаване на тропонина след изключване на друга етиология), въпреки високата доза метилпреднизолон		
Възстановяване от миокардит	• **Пълно възстановяване**: пациенти с пълно отзвучаване на острите симптоми, нормализиране на биомаркерите и възстановяване на LVEF след прекратяване на имуносупресията. CMR все още може да показва LGE или повишен T1 поради фиброза, но трябва да липсва всякакво съмнение за остър оток • **Фаза на възстановяване**: Продължаващо подобрение на клиничните симптоми на пациента, признаците, биомаркерите и параметрите на образа, но все още не са нормализирани докато са на намаляващи дози имуносупресия		
Съдова токсичност (за общи кардиологични дефиниции вижте Допълнителни данни, *Таблица S1*)			
Безсимптомна съдова токсичност	**CAD**	**Симптомна съдова токсичност**	**Инсулт**
	ПАБ		**Транзиторна исхемична атака**
	Болест на каротидната артерия		**МИ**
	Венозна тромбоза		**ОКС**
	Артериална тромбоза		**CCS**
	Периферна вазореактивност		**ПАБ** **Вазоспастична ангина**
	Корокарна епикардна вазореактивност		**Вазоспастична ангина**
	Коронарна микроваскуларна вазореактивност		**Микроваскуларна ангина**
			Феномен на Raynaud
Артериална хипертония			
Лечебен праг за хипертония преди, по време на и след терапията	**При пациенти с висок СС риск[i]**: ≥130 mmHg систолно и/или ≥80 mmHg диастолно		
	При останалите: ≥140 mmHg систолно и/или ≥90 mmHg		
Праг на задържане на терапията за рак	≥180 mmHg систолно и/или ≥110mmHg диастолно		
Хипертонична спешност	(Много високо) повишаване на АН, свързано с остро медиирано от хипертония увреждане на органи (сърце, ретина, мозък, бъбреци и големи артерии), изискващо незабавно намаляване на АН, за да се ограничи разширяването или да доведе до регресия на увреждането на прицелните органи		
Сърдечни аритмии			
Удължаване на QT	**Удължено: QTcF >500 ms[j]**		
Брадикардия	**За общи кардиологични дефиниции виж Допълнителни данни, *Таблица S1***		

ОКС, остри коронарни синдроми; ПМ, предсърдно мъждене; BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН, артериално налягане; CAD, коронарна артериална болест; CCS, хронични коронарни синдроми; CMR, сърдечен магнитен резонанс; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; СС, сърдечносъдови; ECV, извънклетъчна обемна фракция; EMB, ендомиокардна биопсия; ESC, Европейско дружество по кардиология; GLS, глобален надлъжен стрейн; СН, сърдечна недостатъчност; HFmrEF, СН с леко намалена фракция на изтласкване; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; HFrEF, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; LGE, късно гадолиниево усилване; ЛК, лява камера; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; МИ, миокарден инфаркт; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; ПАБ, периферна артериална болест; QTcF, коригиран QT интервал по метода на Fridericia; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни хора.

Виж Допълнителни данни, *Таблица S1* за разширени дефиниции.

[a] С LVEF и поддържащи диагностични биомаркери, базирани на Препоръките на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична СН.[14]

Продължава

Продължение

[b] Симптоматичният CTRCD представлява СН, която е клиничен синдром, състоящ се от основни симптоми (напр. задух, подуване на глезените и умора), които могат да бъдат придружени от признаци (напр. повишено югуларно венозно налягане, белодробни хрипове и периферен оток) и традиционно се дели на различни фенотипове въз основа на измерването на LVEF: ≤40% = HFrEF; 41–49% = HFmrEF; ≥50% = HFpEF.

[c] cTnI/cTnT > 99-ти персентил, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL или ново значително покачване от изходното ниво отвъд биологичната и аналитична вариация на използвания анализ.

[d] Клиничните диагнози трябва да бъдат потвърдени ако е възможно с ядрено-магнитен резонанс или EMB и без да се причинява забавяне на лечението. Лечението с имуносупресия трябва да започне незабавно, докато се изчакват допълнителни потвърждаващи изследвания при пациенти със симптоми.

[e] Могат да се използва тропонин I, както и тропонин T; въпреки това, клиничните наблюдения показват, че тропонин T може да бъде фалшиво повишен при пациенти със съпътстващ миозит и без миокардит.15-17

[f] Съгласно локалните протоколи.

[g] Диагностичен CMR: Въз основа на актуализирани критерии на Lake Louise18: критерий, базиран на T2 + критерий, базиран на T1 ± подкрепящи критерии (критерий, базиран на T2: регионално или глобално повишаване на естествения T2 или интензитетът на T2 сигнала; базиран на T1 критерии: регионално или глобално увеличение на нативен T1, или регионално или глобално увеличение на ECV, или наличие на LGE; подкрепящи критерии: перикардит и/или регионална или глобална ЛК систолна дисфункция).

[h] Подсказващ CMR: отговаря на някои, но не всички модифицирани критерии на Lake Louise. Наличието на T2- или T1-базирани критерии може да подкрепи диагнозата на остро миокардно възпаление при подходящ клиничен сценарий.

[i] SCORE2 (<70 години), SCORE2-OP (≥70 години) или еквивалент.19 Стратификация на СС риск: <50 години: нисък риск <2,5%, умерен риск 2,5% до <7,5%, висок риск ≥7,5%; 50–69 години: нисък риск <5%; умерен риск 5% до <10%; висок риск ≥10%; ≥70 години: нисък риск <7,5%, умерен риск 7,5% до <15%, висок риск ≥15%.

[j] QTcF 480–500 ms: коригирайте обратимите причини, сведете до минимум други удължаващи QT интервала лекарства, строго мониториране на QTcF. Препоръчва се корекция на Fridericia (QTcF = QT/3√RR).[20]

4. Стратификация на риска от сърдечносъдова токсичност преди противоракова терапия

Оптималното време за вземане предвид на стратегии за превенция на ССЗ при пациенти с рак е по време на поставяне на диагнозата рак и преди започване на противораково лечение.[4,5] Това позволява на онкологичния тим да вземе предвид СС риск, докато прави избор на лечение за рак, обучавайки пациентите върху техните СС риск, персонализация на СС проследяване и стратегии за проследяване и извършване на подходящо насочване на високорисковите пациенти към кардио-онкологични служби. Тези стратегии са необходими за намаляване на риска от ССЗ и подобряване на придържането към ефективни противоракови лечения и на общата преживяемост.

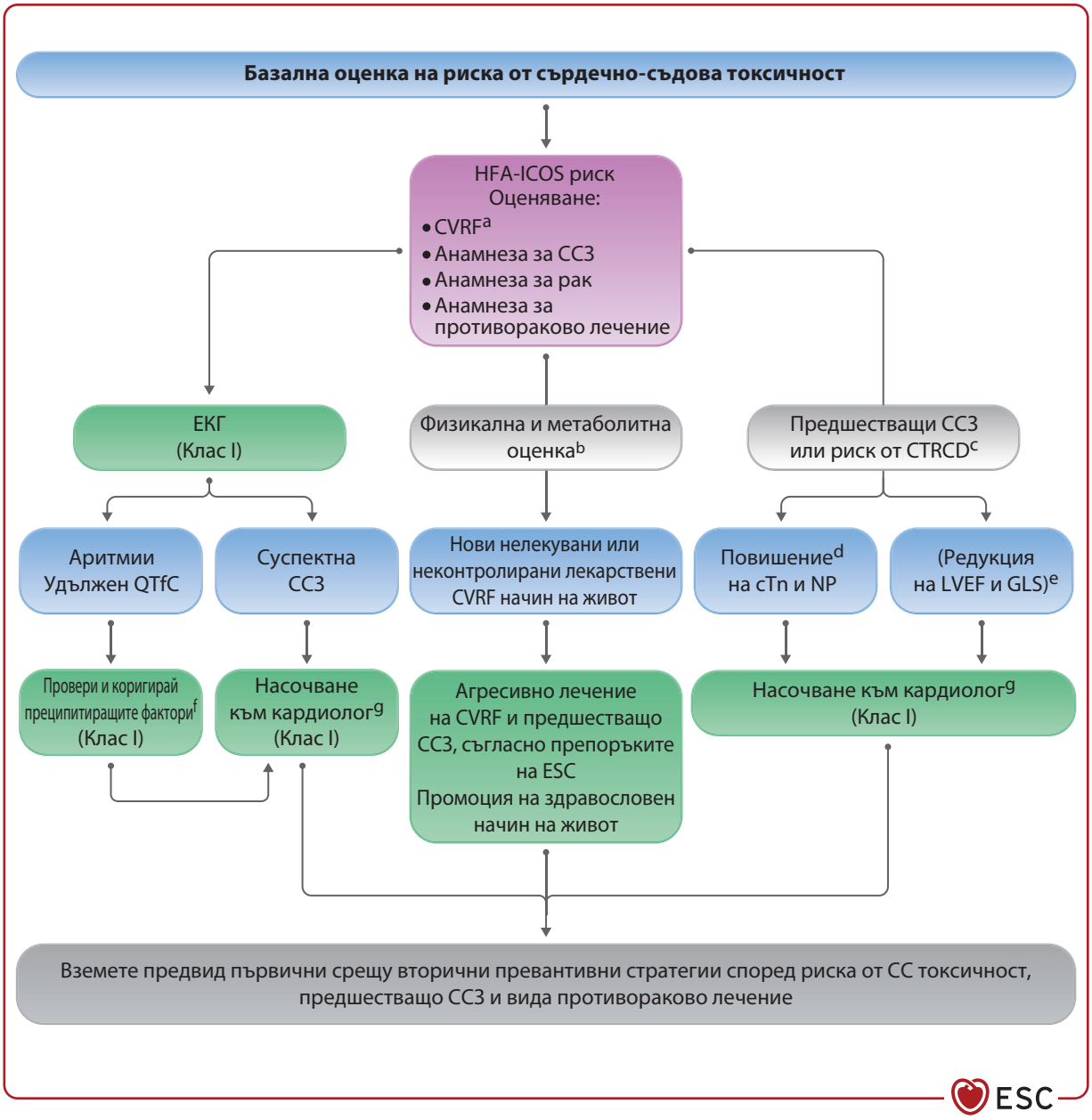
Стратегиите за превенция на ССЗ изискват персонализиран подход. Оценката на риска е предизвикателна задача и е жизненоважно клиницистите да възприемат системен подход, без да забавят онкологичното лечение.[12,21,22] *Фигура 5* осигурява цялостен подход за оценка на риска. Изборът на сърдечни тестове (електрокардиограма [ЕКГ], биомаркери и изобразяване) трябва да бъде индивидуализиран на базата на СС риск и планираните противоракови лечения.

4.1. Общ подход към риска от сърдечносъдова токсичност при пациенти с рак

Оценката на риска CTR-CVT преди лечението в идеалния случай трябва да се извърши с помощта на познатия метод за стратификация на риска, където са включени множество рискови фактори, за да се определи специфичният за пациента риск.[23] При пациенти с рак са публикувани само ограничен брой ретроспективни рискови резултати. Повечето от тези резултати са разработени за специфични групи пациенти с рак и не могат бъдат приложени веднага или екстраполирани към друг тип злокачествени заболявания.[24-29] Въпреки че е необходимо по-нататъшно валидиране, инструментите за оценка на риска HFA-ICOS трябва да се вземат предвид, за определяне на риска от CTR-CVT преди лечението, тъй като те са лесни за използване и прилагане в онкологични и хематологични служби (*Таблица 4*; Допълнителни данни, *Таблици S2–S7*).[12,13] Други калкулатори на СС риск (напр. SMART [Втори манифестации на артериално заболяване] рисков скор, ADVANCE [Действие при диабет и съдови заболявания: претеракс и диамикрон-MR контролирана оценка] рисков скор, SCORE2 [Систематична оценка на коронарния риск 2], SCORE2-OP [Систематична оценка на коронарен риск 2 – възрастни хора], ACCC3 [атеросклеротично сърдечносъдово заболяване] рисков скор, U-Prevent и калкулатори на доживотния риск) могат да се считат разглеждат като оценка на базалния СС риск, като се има предвид, че самият рак може да увеличи вероятността от ССЗ.[19,23,30,31]

Базалната оценка на риска трябва да се вземе предвид от лекуващия онкологичен или хематологичен тим при всички пациенти с диагностициран рак,при които има план да получат противораково лечение, за които е установено, че имат клинично значимо ниво на CRT-CVT, или от кардиолог, ако е подходящо. В случай на пациенти, планирани да получат химиотерапия с антрациклин, общата планирана кумулативна доза антрациклин също е от значение и ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент трябва да се счита за по-висок риск (*Таблица 5*).[32]

Резултатите от стратификацията на СС риск трябва да бъдат обсъдени с пациента и документирани в клиничните бележки. Този процес ще позволи и бъдещо валидиране на тези инструменти.



Фигура 5: Базална оценка на риска от сърдечносъдова токсичност преди противоракова терапия.

BNP, B-тип натриуретичен пептид; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, СС заболяване; CVRF, СС рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; ESC, Европейско дружество по кардиология; GLS, глобална надлъжна деформация; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; NP, натриуретични пептиди (включително BNP и NT-proBNP); NT-proBNP, N-краен про-BNP пептид; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал с помощта на корекция на Fridericia; TTE, трансторакален ехокардиограф.

[a] Когато оценявате CVRF, включете информация за нездравословен начин на живот, вкл. обездвижване, пушене и прием на алкохол.

[b] Виж *Figure 3*.

[c] Според лечението на рак и HFA-ICOS оценка на риска.

[d] cTnI/T > 99-та персентила, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL.

[e] Пациентите с базална LVEF < 50% или в ниския нормален диапазон (LVEF 50–54%) трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог или кардио-онколог. Когато се използва TTE, в идеалния случай трябва да се измерват триизмерна LVEF и GLS. Ако не е налична GLS оценка, трябва да се имат предвид други маркери за надлъжна функция (напр. ануларна доплерова скорост). Ако ехокардиографията е с недиагностично качество, трябва да се вземе предвид сърдечен магнитен резонанс.

[f] Анемия, инфекции, електролитни аномалии, метаболитни проблеми, други лекарства, удължаващи QTc.

[g] Препоръчва се, когато е възможно, насочване към кардио-онколог; алтернативно, пациентите трябва да бъдат насочени към специален кардиолог с опит в лекуването на ССЗ при пациенти с рак.

Таблица 4: Асоциация за сърдечна недостатъчност – Международно кардио-онкологично дружество, изходна стратификация на риска от сърдечносъдова токсичност

Рискови фактори за базална СС токсичност	Антрациклинова химиотерапия	HER2-насочени терапии	Инхибитори на VEGF	Инхибитори на BCR-ABL	Терапии за мултиплен миелом	RAF и MEK нхибитори
Предшестваща ССЗ						
СН (кардиомиопатия) CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Тежка VHD	H	H	–	–	–	H
МИ или ПКИ, или CABG	H	H	VH	–	–	H
Стабилна ангина	H	H	VH	–	–	H
Артериална съдова болест	–	–	VH	VH	VH	–
Патологичен индекс на глезенно-брахиално артериално налягане	–	–	–	H	–	–
ПХ	–	–	–	H	–	–
Артериална тромбоза с TKI	–	–	–	VH	–	–
Венозна тромбоза (DVT/БЕ)	–	–	H	M2	VH	–
Аритмия[a]	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc, <480 ms (мъже) 460 ≤ QTc, <480 ms (жени)	–	–	M2	M2	–	–
Предшестваща PI CV токсичност	–	–	–	–	VH	–
Предшестваща IMiD CC токсичност	–	–	–	–	H	–
Сърдечно изобразяване						
LVEF <50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
ЛК хипертрофия	–	–	–	–	M1	–
Сърдечна амилоидоза	–	–	–	–	VH	–
Сърдечни биомаркери						
Базално повишено cTn[b]	M1	M2	M1	–	M2	M2
Базално повишено NP[b]	M1	M2	M1	–	H	M2
Възраст и CVRF						
Възраст ≥ 80 години	H	H	–	–	–	M1
Възраст 65–79 години	M2	M2	–	–	–	M1
Възраст ≥ 75 години	–	–	H	H	H	M1
Възраст 65–74 години	–	–	M1	M2	M1	M1
Възраст ≥ 60 години	–	–	–	M1	–	–
ССЗ 10-годишен рисков скор >20%	–	–	–	H	–	–
Хипертония[c]	M1	M1	H	M2	M1	M2
Хронична бъбречна болест[d]	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Протеинурия	–	–	M1	–	–	–
ЗДе	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Хиперлипидемия[f]	–	–	M1	M1	M1	–
Фамилна анамнеза за тромбофилия	–	–	–	M1	M1	–
Настоящо лечение на рак						
Дексаметазон >160 mg/месец	–	–	–	–	M1	–
Включително антрациклини преди HER2-таргетна терапия	–	M1g	–	–	–	–
Предшестваща експозиция на						
Антрациклин	H	M2h	H	–	H	H
Трастузумаб	–	VH	–	–	–	–
RT на левия гръдния кош или медиастинума.	H	M2	M1	–	M1	M2
Химиотерапия без антрациклини	M1	–	–	–	–	–
Рискови фактори в начина на живот						
Настоящ пушач или сигнификантна анамнеза за тютюнопушене	M1	M1	M1	H	M1	M1
Затлъстяване (BMI >30 kg/m^2)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

ПМ, предсърдно мъждене; BCR-ABL, кластърен регион на точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson; BMI, индекс на телесна маса; BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН, артериално налягане; CABG, аорто-коронарен байпас; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЗД, захарен диабет; DVT, дълбока венозна тромбоза; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; H, висок риск; HbA1c, гликиран хемоглобин; HER2, човешки епидермален рецептор 2; СН, сърдечна недостатъчност; IMiD, имуномодулиращи лекарства; ЛК, лява камера; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; M, умерен риск; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; МИ, миокарден инфаркт; MM, мултиплен миелом; NP, натриуретични пептиди (включително BNP и NT-proBNP); NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; БЕ, белодробна емболия; ПХ, белодробна хипертония; PI, протеазомни инхибито-

Продължава

Продължение

ри; QTc, коригиран QT интервал; RAF, бързо ускорен фибросарком; RT, лъчетерапия; TKI, тирозин киназни инхибитори; ULN, горна граница на нормата; VEGFi, инхибитори на васкуларния ендотелен растежен фактор; VH, много висок риск; VHD, клапно сърдечно заболяване.

Разширена версия на тази таблица е дадена в Допълнителни данни, *Таблици S2–S7*.

Ниво на риск: **Нисък риск** = без рискови фактори ИЛИ един умерен 1 рисков фактор; **умерен риск (M)** = умерени рискови фактори с общо 2–4 точки (Умерен 1 [M1] = 1 точка; Умерен [M2] = 2 точки); **висок риск (H)** = умерени рискови фактори с общо ≥5 точки ИЛИ всеки високорисков фактор; **много висок риск (VH)** = всеки фактор с много висок риск.

[a] ПМ, предсърдно трептене, камерна тахикардия или камерно мъждене.

[b] Повишено над ULN на местния лабораторен референтен диапазон.

[c] Систолно АН >140 mmHg или диастолично АН >90 mmHg, или по време на лечение.

[d] eGFR <60 mL/min/1.73 m^2.

[e] HbA1c >7,0% или >53 mmol/mol, или при лечение.

[f] Холестерол на липопротеини с невисока плътност >3,8 mmol/L (>145 mg/dL) или при лечение.

[g] Висок риск, когато се прилага едновременно антрациклинова химиотерапия и трастузумаб.

[h] Предшестващо злокачествено заболяване (няма сегашен лечебен протокол).

Таблица 5: Еквивалентна антрациклинова доза

	Доксорубицин	Епирубицин	Даунорубицин	Митоксантрон	Идарубицин[a]
Съотношение на дозите на СС токсичност	1	0.8	0.6	10.5	5
Изоеквивалентна доза	100 mg/m^2	125 mg/m^2	167 mg/m^2	9.5 mg/m^2	20 mg/m2

Тази таблица се отнася за антрациклинова еквивалентна доза, използвайки за референция доксорубицин . Имайте предвид, че тези изоеквивалентни дози са получени от педиатрични CS.

CS, преживели рак; СС, сърдечносъдови.

[a] Данните за идарубицин се основават на изчислено съотношение на противоракова ефикасност, а не получени от данни за кардиотоксичност. Дозовото съотношение на СС токсичност осигурява стойността, която трябва да се използва за умножаване на дозата на интересуващия ни антрациклин с цел преобразуване в изоеквивалентни дози на доксорубицин; напр. за да преобразувате 125 mg/m^2 епирубицин в изоеквивалент на доксорубицин, умножете дозата по 0,8 (125 mg/m^2 × 0,8 = 100 mg/m^2 доксорубицин).

Препоръки

Таблица 1: Препоръки за общ подход към категоризацията на риска от сърдечносъдова токсичност

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При всички пациенти с рак се препоръчва стратификация на риска от СС токсичност[c] преди започване на потенциално кардиотоксична противоракова терапия.[12,14,19,21,25,28,31]	I	B
Препоръчва се съобщаване на резултатите от оценката на риска за СС токсичност на пациента на други подходящи здравни специалисти.	I	C
Използването на HFA-ICOS оценка на риска трябва да се има предвид при стратифициране на риска от СС токсичност при пациенти с рак, планирани да получат кардиотоксична противоракова терапия.[12]	IIa	C
Препоръчва се пациентите, категоризирани като нисък риск от СС токсичност, да пристъпят към противоракова терапия без забавяне.	I	C
При пациенти, категоризирани като умерен риск[d] от СС токсичност, може да се вземе предвид насочване към кардиолог.[e]	IIb	C
Препоръчва се насочване към кардиолог[d] при пациенти с висок и много висок риск преди противоракова терапия.[f]	I	C
Препоръчва се обсъждане на баланса риск/полза от кардиотоксичното противораково лечение при пациенти с висок и много висок риск в мултидисциплинарния подход преди започване на лечението.	I	C

Продължава

Продължение

Насочването към кардиолог[d] се препоръчва при пациенти с рак и предшестващо СС3 или абнормни находки при базална оценка на риска от СС токсичност[g], които се нуждаят от потенциално кардиотоксична противоракова терапия.	I	C

СС, сърдечносъдови; СС3, СС заболяване; ЕКГ, електрокардиограма; GLS, глобална надлъжна деформация; HbA1c, гликиран хемоглобин; HFA, Асоциация по сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; TTE, трансторакална ехокардиография; ULN, горна граница на нормата; VHD, клапно сърдечно заболяване.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

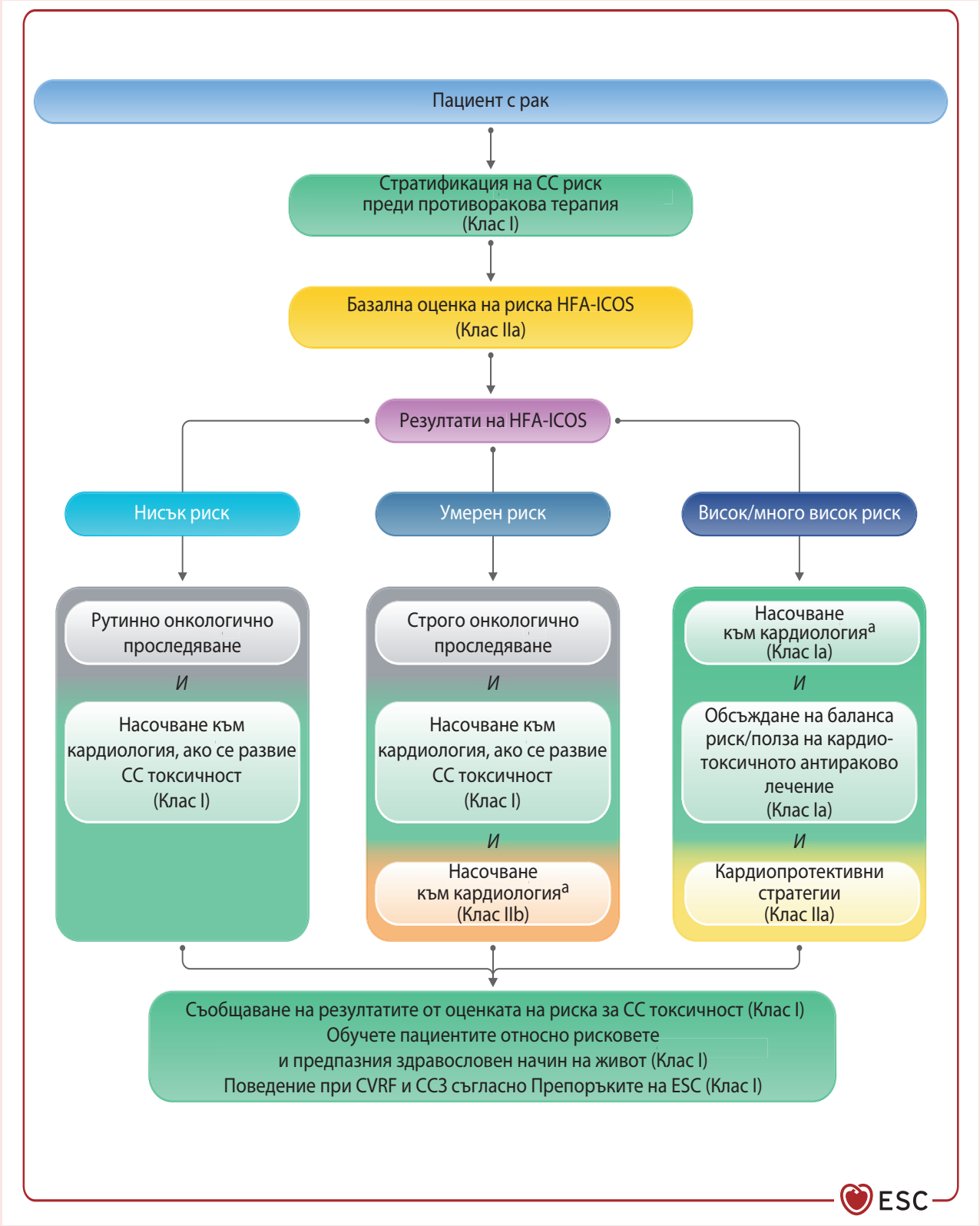
[c] Включително клинична история и физикален преглед, ЕКГ, общ кръвен тест, HbA1c, липиден профил и сърдечни серумни биомаркери и/или TTE (според вида на лекарството за рак и риска от СС токсичност).

[d] Препоръчва се, когато е възможно, насочване към кардио-онколог; алтернативно, пациентите трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог с опит в лечението на СС3 при пациенти с рак).

[e] Без отлагане на лечението за рак.

[f] Освен ако няма онкологична спешност, изискваща незабавно лечение на рака.

[g] Умерени до тежки предшестващи СС3 или нови абнормни находки (базални сърдечни серумни биомаркери > ULN, LVEF ≤ 50%, GLS под нормалните локални стойности, недиагностицирани преди това умерени до тежки миокардни, перикардни или VHDs, абнормна базална ЕКГ).



Фигура 6: Общ кардио-онкологичен подход след оценка на риска от сърдечно-съдова токсичност на Асоциацията за сърдечна недостатъчност – Международното дружество по кардио-онкология.

СС, сърдечно-съдови; ССЗ, СС заболяване; CVRF, СС рискови фактори; ESC, Европейско дружество по кардиология; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология.

[a] Препоръчва се по възможност към кардио-онколог; алтернативно, пациентите трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог с опит в лечението на ССЗ при пациенти с рак.

Насочването към кардиолог (кардио-онкологична програма или кардиолог с опит в лечението на ССЗ при пациенти с рак) се препоръчва за пациенти, за които е установено, че са с висок или много висок начален риск от CTR-CVT (*Таблица 4*), с цел въвеждане на стратегии за намаляване на риска.[33] Пациентите с умерен риск могат да се възползват от по-внимателно кардиологично проследяване, стриктно управление на традиционната CVRF, а избрани пациенти с умерен риск могат също да се възползват от насочване към кардио-онкология (*Фигура 6*). Пациентите с нисък риск могат да бъдат проследени в рамките на онкологичната програма с подходящо насочване към кардио-онкология, ако се появи CTR-CVT или нов или неконтролиран CVRF.

4.2. История и клинично изследване

Препоръчва се подробна клинична анамнеза и физикален преглед като част от базалната оценка на риска. Онкологичните пациенти могат да бъдат разделени на две кохорти по отношение на наличието или липсата на предшестващо ССЗ. Стратегия за първична превенция може да се вземе предвид при пациенти без предшестващо ССЗ или CTR-CVT, докато вторичната превенция включва интервенции при пациенти с предходно или активно ССЗ, или предишно CTR-CVT.[12]

Препоръчва се преглед на обичайните рискови фактори за ССЗ. Когато е налице, трябва да се определи ефикасността на лечението и контролът на тези модифицируеми рискови фактори, за да се осигури оптимален контрол по време на лечението за рак.[4,34] Въпреки че последните таблици SCORE2 и SCORE2-OP19 не са фокусирани върху пациенти с рак, изчисляването на риска се препоръчва при пациентите с рак >40-годишна възраст (освен ако не са автоматично категоризирани като изложени на висок риск или много висок риск въз основа на документирана ССЗ, захарен диабет [ЗД], бъбречно заболяване или силно повишен единичен рисков фактор), като референция за оптимизиране на терапевтичните цели при CVRF.[19,31,35] Трябва да се вземе предвид фамилната анамнеза за преждевременно ССЗ, тъй като генетичните аномалии, свързани със ССЗ, може би предразполагат пациентите с рак към по-висок риск от CTR-CVT.[36–38] Фактори, свързани с начина на живот, като тютюнопушене, консумация на алкохол, заседнал начин на живот, излагане на замърсяване и уязвимост са важни общи рискови фактори за рака, както и за ССЗ. Трябва да се събере информация за минала анамнеза за рак, кардиотоксични терапии за рак и съответните им дози. Пациентите трябва да бъдат разпитани за типични сърдечни симптоми (напр. гръдна болка при натоварване, диспнея при усилие, ортопнея, сърцебиене и периферен оток), които могат да насочат към съответен клиничен преглед и изследвания. Физикалният преглед трябва да документира жизнените показатели и да търси потенциални индикатори за недиагностицирано ССЗ, като СН, перикардно заболяване, VHD и аритмии.[39-42]

Вторият сценарий е вторична профилактика при пациенти с анамнеза за ССЗ. Тези пациенти с рак са потенциално изложени на висок или много висок риск от бъдещи СС събития[12] и изискват по-цялостна клинична оценка на тяхното ССЗ, неговата тежест и предишни и текущи лечения. В зависимост от вида и тежестта на ССЗ може да са показани допълнителни изследвания — включително ехокардиография в покой или с натоварване, сърдечен магнитен резонанс (CMR), изобразяване чрез нуклеарна перфузия и коронарна компютърна томографска ангиография (CCTA) – за определяне на рисковия статус. Идентифицирането на предшестващо ССЗ не трябва автоматично да причини спиране на лечението за рак, а се приема като възможност за оптимизиране на СС риск преди и по време на лечението. Дискусиите за съотношението риск/полза трябва да включват пациента, онколог или хематолог и, когато е възможно, специализирана кардио-онкологична служба.

Допълнителни фактори, които допринасят за сложността на изходната оценка на СС риск, са типът и прогнозата на рака, както и видът, продължителността и интензивността на лечението за рак (*Фигура 1*).[4,12,43] Клиничната история, характеристиките на физикалния преглед и свързаните с лечението рискови фактори, които допринасят за CTR-CVT за различни терапии за рак, са обобщени в Допълнителни данни, *Таблица S8*. Тези рискови фактори трябва да бъдат събрани и разгледани заедно с изходната ЕКГ, сърдечните серумни биомаркери и сърдечните образни тестове (обобщени във *Фигура 7*), за да бъде завършена базалната CTR-CVT оценка.

4.3. Електрокардиограма

Базалната ЕКГ в 12 отвеждания е лесно достъпен тест, който може да предостави важни улики за подлежащо ССЗ. ЕКГ данни за разширение на камерата, аномалии в проводимостта, аритмии, исхемия или предшестващ миокарден инфаркт (МИ) и ниски волтажи трябва да се интерпретират в клиничния контекст. Препоръчва се първоначална ЕКГ преди започване на лечение на рак, за което е известно, че причинява удължаване на QTc.[44–49] Препоръчва се измерване на QTc чрез използване на корекцията на Fridericia (QTcF).[44–48] Когато се установи базално удължаване на QTcF, се препоръчва коригиране на обратимите причини и идентификация на генетични заболявания, които удължават QT интервала (вж. *Подраздел 6.4.2*).[45]

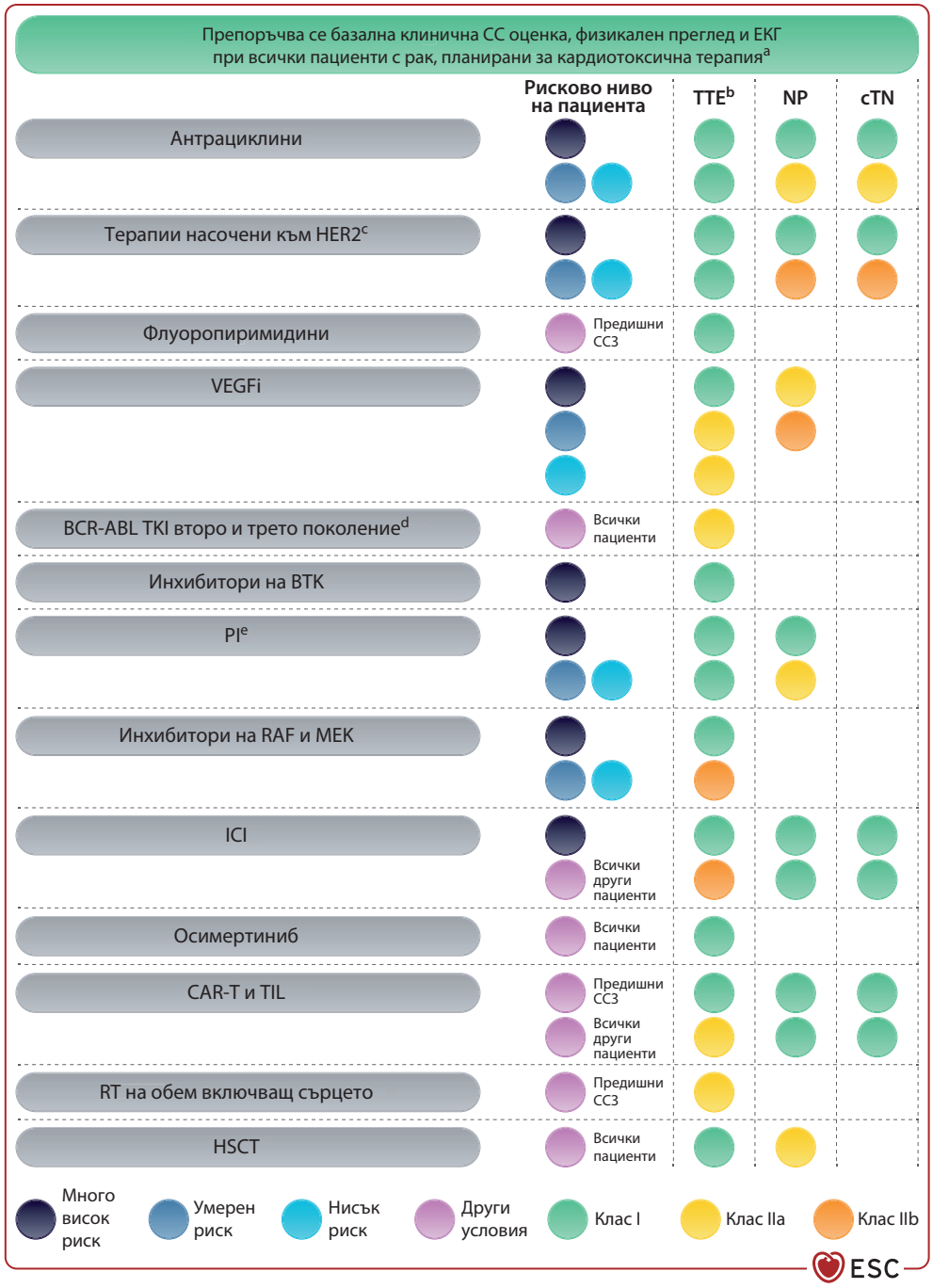
Беше доказано, че увеличеното лявото предсърдие в първоначалната ЕКГ преди прием на ибрутиниб е предиктор за развитието на предсърдно мъждене (ПМ) по време на химиотерапия.[50,51] Наличието на забавена атриовентрикуларна (AV) проводимост и преждевременни предсърдни комплекси са свързани с развитие на предсърдни аритмии при пациенти, подложени на автоложна трансплантация на хематопоетични стволови клетки (HSCT).[52]

Препоръки

Таблица 2: Препоръки за първоначална електрокардиографска оценка

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
ЕКГ се препоръчва при всички пациенти, започващи лечение на рак, като част от базалната оценка на техния СС риск.	I	C
При пациенти с патологична базална ЕКГ[c] се препоръчва насочване към кардиолог[d].	I	C

ПМ, предсърдно мъждене; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; ЛК, лява камера; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал с помощта на корекция на Fridericia.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Напреднало заболяване на проводимостта (ляв бедрен блок, десен бедрен блок, сърдечен блок втора степен, тежък сърдечен блок първа степен с PR интервал >300 ms); Q зъбци в две или повече съседни отвеждания; ЛК хипертрофия; ПМ/предсърдно трептене, ако преди това няма диагностицирано; Удължаване на QTc чрез използване на коригиращата формула на Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) >450 ms за мъже и >460 ms за жени или други ЕКГ аномалии, пораждащи безпокойство.
[d] Препоръчва се насочване , когато е възможно, към кардио-онколог; алтернативно, пациентите трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог с опит в лечението на ССЗ при пациенти с рак.



Фигура 7: Препоръки за първоначален скрининг за пациенти с рак, лекувани с потенциално кардиотоксични лекарства.
3D, триизмерен; ADT, андрогенна депривационна терапия; AL-CA, сърдечна амилоидоза на амилоидна лека верига; BC, рак на гърдата; BCR-ABL, клъстерен регион на точка на прекъсване-онкогенен локус на Abelson; BNP, B-тип натриуретичен пептид; BTK, Bruton тирозин киназа; CAR-T, химерен антигенен рецептор Т клетка; CDK, циклин-зависима киназа; CMR, сърдечен магнитен резонанс; cTn, сърдечен тропонин; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; GLS, глобална надлъжна деформация; HER2, човешки епидермален рецептор 2; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; NP, натриуретични пептиди (включително BNP и NT-proBNP); NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; PI, протеазомни инхибитори; RAF, бързо ускорен фибросарком; RT, лъчетерапия; TIL, тумор-инфилтриращи лимфоцити; TKI, тирозин киназни инхибитори; TTE, трансторакална ехокардиография; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.
[a] Включително пациенти, планирани да получават ADT за рак на простатата, инхибитори на CDK 4/6, ендокринна хормонална терапия за BC и инхибитори на киназата при анапластичен лимфом. [b] TTE се препоръчва като метод от първа линия за оценка на сърдечната функция. Препоръчва се 3D ехокардиография за измерване на LVEF. GLS, ако е възможно, се препоръчва при всички пациенти с ехокардиографски установен рак. CMR трябва да се има предвид, когато ехокардиографията не е налична или не е диагностична. [c] Първоначално трябва да се вземе предвид измерване на cTn (клас IIa, ниво A) при пациенти с нисък и умерен риск след химиотерапия с антрациклин, но преди започване на терапии, насочени към HER2. Може да се има предвид първоначално измерване на NP и cTn (клас IIb, ниво C) при пациенти с нисък и умерен риск. [d] Изходна ехокардиография се препоръчва при пациенти, планирани да получават дазатиниб (клас I, ниво C) Измервания на eNP и cTn се препоръчват първоначално при пациенти с AL-CA (клас I, ниво B).

4.4. Сърдечни серумни биомаркери

Литературата за използването на биомаркери за CTR-CVT стратификация на риска преди терапия на рак е ограничена и препоръките се основават предимно на експертно мнение.[12,43,53–55] Четири скорошни документа за позиция, базирани на сътрудничеството между групата за изследване на кардио-онкологията на HFA в ESC, ESC-CCO и ICOS, изказват предположение, че измерването на сърдечни серумни биомаркери – сърдечен тропонин (cTn) I или T и натриуретични пептиди (NP)) (напр. B-тип натриуретичен пептид [BNP] или N-терминален про-BNP [NT-proBNP]) – помага за изходната стратификация на СС риск при пациенти, планирани за противоракова терапия, включително антрациклини, терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2 (HER2), инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) (VEGFi), протеазомни инхибитори (PI), инхибитори на имунни контролни точки (ICI), химерни антигенни рецепторни T клетки (CAR-T) и терапии с тумор-инфилтриращи лимфоцити (TIL), позволяващи идентифициране на тези, които биха могли да имат полза от кардиопротективна терапия.[12,43,53,54] Необходими са базални измервания на сърдечните серумни биомаркери, ако степента на промяна в биомаркерите трябва да се използва за идентификация на субклинично сърдечно увреждане по време на лечение за рак.

Няколко проучвания на педиатрични и възрастни пациенти, нуждаещи се от антрациклинова химиотерапия, съобщават, че пациентите с рак с повишен cTn преди лечението са по-склонни към развиване на CTRCD.[56-58] Въпреки това, повечето публикувани проучвания не съобщават за прогностичната стойност на базалните измервания на cTn, вероятно поради ниската честота на пациентите с предшестващи СС3 или CVRF в тези проучвания.[55,59,60] Проучване на 251 жени, получаващи трастузумаб за ранен HER2-положителен рак на гърдата (BC), съобщава, че 19% от пациентите, развили сърдечна дисфункция по време на терапия с трастузумаб, са имали положителен свръхчувствителен тропонин I на базално ниво (>80 ng/l).[61] Освен това, изходното високо ниво на cTnI е било предиктор за липса на възстановяване, въпреки оптималната терапия за СН.[61] Тези открития бяха потвърдени в последвало проучване на 533 пациенти с BC, които са имали серийни измервания на високочувствителни cTn (hs-cTn) I и T по време на терапия с трастузумаб.[62] Повишеният изходен cTn (>40 ng/L и >14 ng/L съответно за hs-cTnI и hs-cTnT) е бил свързан с четирикратно по-висок риск от развитие на ЛК дисфункция (LVD).[62] Въпреки това, предвид високия процент пациенти с предишна експозиция на антрациклин и в двете проучвания, тези повишени нива на cTn не са истинско изходно ниво, тъй като отразяват химиотерапията преди трастузумаб, но след химиотерапията след антрациклин. Не е ясно дали нивата на cTn преди лечението ще бъдат предсказатели за LVD при пациенти преди каквото и да е лечение или за пациенти с BC, лекувани с трастузумаб без предишни антрациклини.

NP са друг потенциален биомаркер за стратификация на риска от СС3. Няколко проучвания показват ролята на измерването на NP на базално ниво или промените на NP за предсказване на бъдещи CTR-CVT.[63-65] При пациенти с мултиплен миелом (MM), NP преди лечението може да бъде предсказващ маркер за последващи СС нежелани събития. При 109 пациенти с рецидив на MM нивата на BNP > 100 pg/mL или NT-proBNP > 125 pg/mL преди започване на лечението с карфилзомиб са били свързани с коефициент на шанса 10,8 за последващи СС нежелани събития.[66] Следователно, при пациенти с висок и много висок риск се препоръчва измерване на базалното ниво на NP и трябва да се има предвид при пациенти с нисък и умерен риск преди лечение с PI.

Базално повишените стойности на функционалните СС пептиди (включително NT-proBNP) и hs-cTnT са били силно свързани със смъртността по всякаква причина при 555 пациенти с различни видове тумори, което подсказва, че наличието на субклинично миокардно увреждане може да бъде пряко свързано с прогресия на заболяването.[67] Въпреки това, в регистър CARDIOTOX (СЪРДЕЧНОсъдова токсичност, предизвикана от терапии, свързани с рака), при 855 пациенти, лекувани с набор от онкологични лечения, включително лъчетерапия (RT), базалното повишение на NT-proBNP и cTn не са били свързани с развитие на тежък CTRCD (LVEF < 40% или клинична СН).[68]

Има и интерес към други нови биомаркери за CTR-CVT стратификация на риска преди лечение на рак; литературата обаче е ограничена. Кандидатите включват миелопероксидаза, С-реактивен протеин, галектин-3, метаболити на аргинин-азотен оксид, растежен диференциращ фактор-15, плацентарен растежен фактор, fms-подобна тирозинова киназа-1, микро-рибонуклеинови киселини и имуноглобулин Е.[60,69–71] Понастоящем няма доказателства в подкрепа на рутинното измерване на тези нови биомаркери и са необходими повече изследвания.

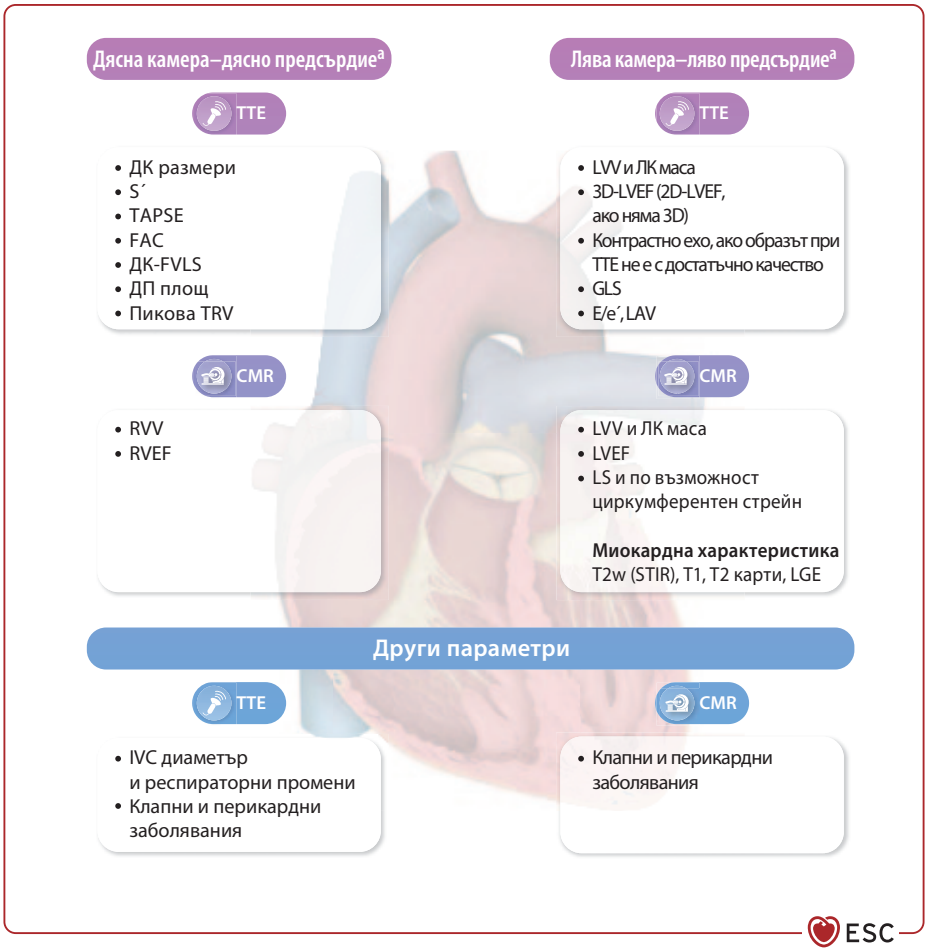
Препоръки
Таблица 3: Препоръка за изследване на сърдечния биомаркер преди потенциално кардиотоксични терапии

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Първоначално измерване на NP[c] и/или cTn[d] се препоръчва при всички пациенти с рак в риск от CTRCD, когато тези биомаркери ще бъдат измервани по време на лечението за откриване на CTRCD.[e] 53,55	I	C

cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; NP, натриуретични пептиди.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] NPs, включително B-тип натриуретичен пептид или N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.
[d] Tn включва който и да е от тропонин I, тропонин T или hs-cTnT.
[e] Специфичните препоръки за входящи сърдечни биомаркери при пациенти с рак с нисък, умерен, висок и много висок риск от сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението за рак, са включени в *Раздел 5*.

4.5. Сърдечносъдови образни методики

СС образна диагностика има важна роля при идентифицирането на пациенти със субклинично СС3, определяне на степента на предшестващата сърдечна коморбидност преди вземане на решения за терапия на рака и служи като отправна точка за идентифициране на промените по време на лечението и дългосрочното проследяване.[12, 54,72–74] Трансторакалната ехокардиография (TTE) е предпочитаната образна техника за базално стратифициране на риска, тъй като осигурява количествена оценка на ЛК и деснокамерната (ДК) функция, дилатацията на камерите, хипертрофия на ЛК, аномалии на регионалното движение на стената, диастолна функция, VHD,



Фигура 8: Препоръчителни параметри на трансторакалната ехокардиография и ядрено-магнитния резонанс за оценка на пациенти с рак.

2D, двуизмерен; 3D, триизмерен; АН, артериално налягане; CMR, сърдечен магнитен резонанс; E, ранна диастолна скорост на митрален приток, получена чрез импулс вълна; e', ранна диастолна скорост на митралния анулус, получена чрез тъканен доплер; ехо, ехокардиография; FAC, промяна на частичната площ; FWLS, надлъжен стрейн на свободната стена; GLS, глобален надлъжен стрейн; IVC, долна празна вена; LAV, обем на лявото предсърдие; LGE, късно гадолиниево усилване; LS, надлъжна деформация; ЛК, лява камера; LVEF, фракция на изтласкване на лявата камера; LVV, обем на лявата камера; ДП, дясно предсърдие; ДК, дясна камера; RVEF, фракция на изтласкване на дясна камера; RVV, обем на дясната камера; s', систолна скорост на трикуспидалния анулус, получена чрез доплерово тъканно изобразяване; STIR, възстановяване на късата тау инверсия; TAPSE, трикуспидален систолично отклонение в пръстеновидната равнина; TTE, трансторакална ехокардиография; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация.

[a] Промените в системното артериално АН и условията на натоварване могат да повлияят на измерванията на сърдечната функция.

белодробното артериално налягане (БАН)), и перикардно заболяване, които може да повлияят на терапевтичното решение.[22,72] Предложения за компонентите на първоначалното ехокардиографско изследване са дадени във *Фигура 8*.

Настоящите дефиниции на CTRCD се основават на намаление на LVEF и/или относителни промени в глобалния надлъжен стрейн (GLS) (*Таблица 3*). Триизмерната (3D) ехокардиография е предпочитаният ехокардиографски метод за оценка на LVEF и сърдечните обеми.[54,75–79] Ако 3D ехокардиографията не е осъществима (напр. недостъпна или недобър образ за проследяване), тогава се препоръчва модифицираният двуизмерен (2D) бипланов метод на Simpson.[80,81] При пациенти с недобро качество на образа при TTE трябва да се добавят контрастни вещества, подобряващи ултразвука, за да се подобри оценката на ЛК функция и ЛК обеми, ако два или повече ЛК сегмента нямат добра визуализация.[82] Алтернативно, при лица с ехокардиоглафски прозорци с лошо качество, трябва по възможност да се вземе предвид CMR (Фигура 8).[14,72,83,84] Ако TTE, както и CMR не са налични за оценка на LVEF, ядрено изображение с многократно придобиване (MUGA) може да се вземе предвид като възможност от трета линия. MUGA сканирания трябва да се избягват,винаги когато е възможно, поради излагане на радиация и невъзможност да се получи друга важна информация (напр. VHD, БАН или GLS).

Базалното измерване LVEF и GLS се препоръчват при всички пациенти, оценени с TTE преди започване на кардиотоксично лечение за рак, за да се стратифицира рис-

кът от CTR-CVT и да се идентифицират сигнификантни промени по време на лечението.[8,64] Често по време на химиотерапия възникват промени в условията на натоварване (напр. увеличаване на обема поради интравенозни [i.v.] течности, загуба на обем поради повръщане или диария, промени в артериалното налягане [АН] и сърдечната честота с болка или стрес), които могат да повлияят на количественото определяне на сърдечните обеми, LVEF, и GLS. Препоръчва се измерване на системното артериално АН на всички TTE в покой, тъй като може да повлияе измерванията на сърдечната функция и трябва да се запише в рапорта на TTE. Базална гранична стойност (50–54%) или намалена (<50%) LVEF е рисков фактор за бъдеща CTR-CVT при повечето кардиотоксични терапии за рак, а именно антрациклини или трастузумаб.[12,24,74] Повишеният базален индекс на ЛК краен диастолен обем може да бъде предиктор на големи сърдечносъдови събития (симптомна СН или сърдечна смърт) по време на антрациклинова химиотерапия при пациенти със запазена LVEF.[85]

Нормалната LVEF не изключва CTRCD, а деформационните параметри могат да разкрият ранно систолно увреждане при достатъчна надеждност на теста.[86–89] На базално ниво се препоръчва определянето на GLS с помощта на spekle tracking, като се използват три апикални образи,[90] особено при пациенти с умерен и висок риск. Базалният GLS може да предвиди LVD[89–94] при пациенти, получаващи антрациклини и/или трастузумаб. Измерванията на стрейна могат да бъдат варират между различните вендори,[95] поради което при даден пациент се препоръчва да се извършва серийно GLS измерване с една и съща машина/софтуер. Средна промяна на GLS с 13,6% прогнозира бъдещ спад на LVEF при 95% горна граница на намалението с 15% на GLS.[93] Използването на 15% граница подобрява специфичността и следователно е прагът, който се препоръчва при мониториране на GLS по време на терапия на рак. Съобщава се, че глобалният лонгитудинален стрейн[96] идентифицира пациенти с риск от CTRCD, но данните до момента са недостатъчни, за да се препоръча рутинното му използване. Базалната ЛК диастолна функция може да бъде свързана с малък риск от последваща систолна дисфункция, особено с антрациклини и трастузумаб, въпреки че доказателствата не са еднопосочни.[97,98] Компютърната томография на гръдния кош (CT) или CMR могат да бъдат полезни за идентифициране на субклинично ССЗ като коронарен калций или интракардиални маси при лесно достъпни рутинни изображения, извършвани за стадиране на рака.[99]

В условията на вторична профилактика или при пациенти със симптоми или признаци на предшестващо ССЗ, трябва да започне внимателна оценка с цялостна TTE.[73] Това е за получаване на първоначална оценка, както в условията на първична профилактика, така и за определяне на тежестта на подлежащото ССЗ. В случай на лошо качество или невъзможна за интерпретация TTE, или ако бъде индифицирано специфично ССЗ (напр. хипертрофична кардиомиопатия), CMR трябва да се вземе предвид за допълнителна оценка на риска.

Функционални образни тестове за миокардна исхемия – включително стрес ехокардиография, перфузионна CMR или ядрено миокардно перфузионно изобразяване – трябва да се извършват с цел оценка за исхемия при симптомни пациенти (стабилна ангина, лимитираща диспнея), ако съществува клинично подозрение за коронарна артериална болест (CAD), особено преди употребата на противоракови терапии, свързани със съдова токсичност (напр. флуоропиримидини, VEGFi, кластърен регион на прекъсващата точка – онкогенен локус на Abelson [BCR-ABL], тирозин киназни инхибитори [TKI]). Като алтернатива, при пациенти с ниска до средна предтестова вероятност за CAD, CCTA е стабилен алтернативен метод с висока чувствителност за изключване на обструктивна CAD.[100,101]

Препоръки
Таблица 4: Препоръки за варианти на сърдечно образно изследване при пациенти с рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Ехокардиографията се препоръчва като първостепенен метод за оценка на сърдечната функция при пациенти с рак.[4,12,54,94]	I	C
3D ехокардиографията се препоръчва като предпочитан ехокардиографски метод за измерване на LVEF.[77–79,89]	I	B
GLS се препоръчва по възможност при всички пациенти с рак, оценени ехокардиографски.[75,80,81,89,90,92,93,102,103]	I	C
CMR трябва да се вземе предвид за оценка на сърдечната функция, когато ехокардиографията не е налична или не е диагностична.[83,104,105]	IIa	C
MUGA може да се вземе предвид, когато TTE не е диагностична, а CMR не е наличен.[106–108]	IIb	C
Входящо сърдечно изобразяване преди потенциално кардиотоксични терапии[c]		
Предварителна комплексна TTE се препоръчва при всички пациенти с рак с висок риск и много висок риск за СС токсичност преди започване на противоракова терапия.[d 54]	I	C

3D, триизмерен; CMR, сърдечен магнитен резонанс; CTR-CVT, СС токсичност, свързана с терапия на рак; СС, сърдечносъдови; GLS, глобален надлъжен стрейн; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MUGA, ядрено изображение с многократно придобиване; TTE, трансторакална ехокардиография.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Специфични препоръки за базално СС изобразяване при пациенти с рак при нисък или умерен риск от CTR-CVT са включени в *Раздел 5*.
[d] С изключение на безсимптомни пациенти, насочени към точка за прекъсване на Abelson в кластърен регион (BCR-ABL), където трябва да се има предвид базалната TTE (вж. *Фигура 7* и *Раздел 5.5.5*).

4.6. Оценка на кардиопулмоналните възможности

Тестът за максимално сърдечно-белодробно натоварване (CPET) оценява интегративния капацитет на СС системата да транспортира кислород и енергиен субстрат до скелетните мускули по време на тренировка,[109] описан като кардиореспираторен фитнес (CRF). Следователно CPET може да осигури по-глобална оценка на здравето на сърдечносъдовата система, отколкото инструментите, специфични за органите. Получената от CPET CRF – обикновено измерена като пиковата скорост на консумация на кислород[110,111] или метаболитни еквиваленти[111,112] по време на тренировка – е един от най-стабилните пре-

диктори за сърдечносъдово здраве и дълголетие,[113,114] и подобрява класификацията на риска.[115–121] Данните за предварително лечение с CPET са ограничени до предоперативна стратификация на риска, особено при пациенти с рак на белия дроб,[122] дебелото черво,[123] и ректума[124]. Не е известно дали CPET, извършен преди кардиотоксични терапии за рак, е прогностичен по отношение на бъдещите СС събития.

4.7. Оценка на сърдечносъдовия риск преди операция за рак

Раковата хирургия остава основният метод за лечение на много видове рак. В предоперативната стратификация на сърдечносъдовия риск трябва да бъдат включени кардиоонкологични тимове, за да идентифицират и осигурят подходящо лечение и наблюдение на потенциалните рискови фактори.[5]

При пациенти, подложени на онкологична хирургия, периоперативните сърдечни усложнения се определят от свързани с пациента рискови фактори, вид тумор, съпътстващи терапиите за рак и очакваният хирургичен риск. С цел осигуряване на безопасна хирургия при рак, консултациите трябва да бъдат насочени към: (1) пациенти с предишно сигнификантно или симптомно ССЗ; (2) пациенти с висок и много висок риск от СС токсичност, според изходните инструменти за оценка на риска HFA-ICOS12, когато се планира допълнително (следоперативно) лечение на рак; и (3) пациенти, които са получили новодобавена (преди операцията) терапия за рак, която е потенциално кардиотоксична. Предоперативната клинична оценка не трябва да забавя операцията. Допълнителните тестове, необходими за пациентите, включени в групи 1 и 2, трябва да се ръководят от общите препоръки на ESC.[125] Въпреки това, при пациенти от група 3, предоперативната оценка трябва да е насочена към потвърждаване, че не са настъпили съответни събития по време на СС мониториране (*Раздел 5*). *Таблица 6* обобщава факторите, които биха могли да повлияят периоперативния риск по време на операция за рак.

4.8. Генетично изследване

Проучванията за асоциации на кандидат-гени и геноми са довели до идентификация на 40 кандидат-гени и единични нуклеотидни полиморфизми, свързани със сърдечна дисфункция, асоциирана с антрациклин.[37,126-128] Трябва да се отбележи, че с напредъка на имунотерапиите, зародишната линия може да се окаже, че герминативните гени не са единствените генетични предразположения към CTR-CVT. Проучване на пациенти със свързан с ICI миокардит, установи, че селективните клонални инфилтриращи миокарда Т-клетъчни популации, са идентични с тези, присъстващи в тумори и скелетни мускули, като проучванията за секвениране на рибонуклеинова киселина разкриват експресия на сърдечно-специфични гени в тумора,[129] пораждащи интригуващата възможност соматичните мутации в самия тумор биха могли да допринесат за CTR-CVT. Предоставен е списък на генетични варианти, свързани със ССЗ по време на терапия за рак (Допълнителни данни, *Таблица S9*), който наскоро беше прегледан отново.[38]

Понастоящем не се препоръчва рутинно използване на генетично изследване за оценка на риска от CTR-CVT преди започване на терапията за рак. В бъдещето, персонализираният генетичен подход може да помогне да се определи индивидуалната чувствителност към ССЗ при пациенти с рак, но са необходими повече изследвания.

5. Профилактика и проследяване на сърдечносъдови усложнения по време на онкологична терапия

5.1. Основни принципи

Рискът от CTR-CVT може да варира в зависимост от вида и стадия на рака, противораковите лекарства, дозите и подлежащите коморбидности. Някои терапевтични комбинации (лекарство–лекарство или лекарство–радиация) могат да

Таблица 6: Фактори, които биха могли да повлияят периоперативния риск по време на операция за рак и превантивни стратегии

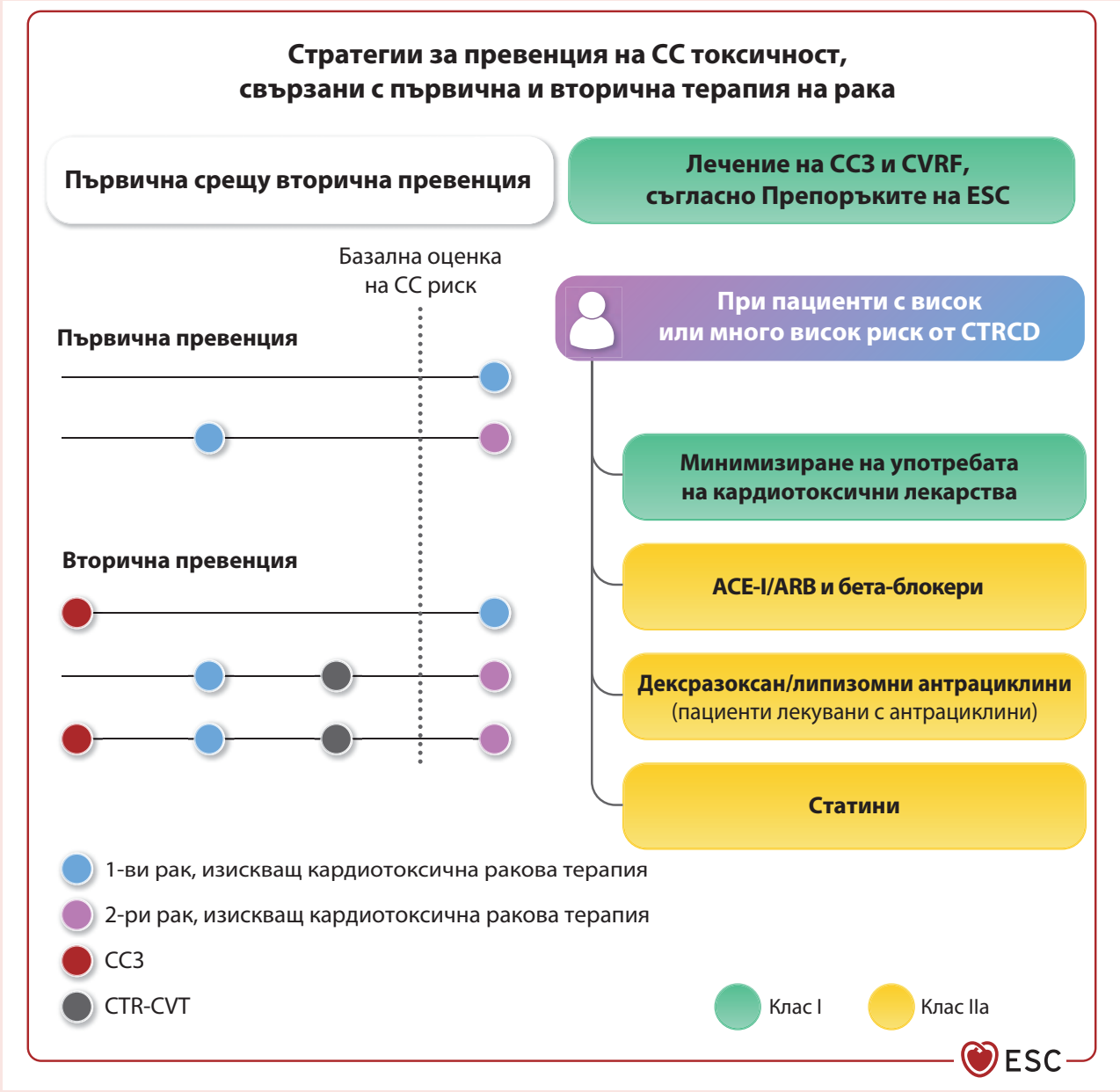
	Фактори, които биха повлияли периоперативния риск по време на операция за рак	Превантивни стратегии
Фактори, свързани с пациента	• Рискови фактори в начина на живот: тютюнопушене, затлъстяване, заседнал начин на живот • Лошо контролирани CVRF: хипертония, ЗД • Съществуващо ССЗ, включително CTR-CVT • Сърдечни средства, които повишават риска от периоперативно кървене (напр. антиагреганти и антикоагуланти) • Анамнестично първично злокачествено заболяване • Настоящ тип рак, стадий и локализация	• Оптимално лечение на CVRF и ССЗ (*Раздел 5*) • Оптимизиране на превантивните стратегии за VTE и ATE (*Раздел 6*)
Неоадювантна ракова терапия	• Новодобавено кардиотоксично раково лечение (вж. *Раздел 5*; особено антрациклинова химиотерапия и/или трастузумаб, ICI, VEGFi, флуоропиримидин и торакално RT) • Лечение на рака, което повишава риска от периоперативно кървене (напр. VEGFi, BTK инхибитори) • Тромбоцитопения, причинена от раковото лечение	• Осигурете оптимално СС мониториране на новодобавената терапия (*Раздел 5*) • Оптимизиране на превантивните стратегии за VTE и ATE (*Раздел 6*)

ATE, артериална тромбоемболия; BTK, Bruton тирозин киназа; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението на рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЗД, захарен диабет; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; RT, лъчетерапия; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор; VTE, венозен тромбоемболизъм. Неоадювантна терапия, неоадювантната химиотерапия е лечение, дадено на пациента, за да се намали размера на тумора преди бъдещите операции или процедури за лечение, като лъчева терапия.

имат синергичен токсичен ефект върху сърцето, вероятно в зависимост от времето на тези терапии (последователни или съпътстващи) и предишни коморбидности. Патофизиологията на CTR-CVT е извън обхвата на това ръководство и е разгледана подробно в учебника на ESC CardioMed.[130]

ССЗ и ракът споделят общи модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори (*Фигура 3*).[4,131,132] Първата стъпка е оптимизиране на начина на живот CVRF, спиране на тютюнопушенето, ограничаване на консумацията на алкохол до максимум 100 g на седмица и поддържане на достатъчна физическа активност.[30] Предписаните упражнения изглеждат обещаващо лечение за противодействие на страничните ефекти от противораковото лечение и могат да бъдат предписани различни видове тренировки по време на раковата терапия според индивидуалните характеристики на пациента.[133] Здравословният начин на живот намалява рисковете за рак, ССЗ и прехода от диагностициран рак към последващ ССЗ.[134,135]

Лошият CRF е свързан с по-високо разпространение на остри и хронични CTR-CVT, а упражненията оказват положително влияние върху CRF по време на химиотерапия, въпреки че в скорошен мета-анализ способността на упражненията да предотвратяват CTRCD е неясна.[136,137] CVRF трябва да се кори-



Фигура 9: Превенция на сърдечносъдова токсичност, свързана с първична и вторична терапия на рак.
ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; CTR-CVT, ракова, свързана с терапията сърдечносъдова токсичност; CTRCD, свързана с ракова терапия сърдечна дисфункция; ESC, Европейско кардиологично дружество.[12] ***Левият панел*** представя примери за пет различни дефиниции на стратегии за първична или вторична превенция на базата на анамнеза за предшестваща ССЗ и/или предшестваща CTR-CVT. ***Десният панел*** описва общите стратегии за намаляване на риска от CTR-CVT при пациенти с висок и много висок риск от CTRCD.

гира с интензивно лечение на артериалната хипертония,[138] ЗД,[139] и дислипидемията,[140] както и на подлежащите ССЗ, а модифицируемите коморбидности трябва да се лекуват в съответствие с необходимите Препоръки на ESC от 2021 г. за превенцията на ССЗ в клиничната практика (*Фигура 9*).[19]

Специално внимание трябва да се обърне и на полипрагмазията, която се наблюдава често при пациенти с рак, като се намалява употребата на лекарства, които могат да повлияят включително основни противоракови терапии и активно се мониторират техните сърдечносъдови странични ефекти и лекарствени взаимодействия.[141] Електролитният дисбаланс като хипокалиемия и хипомагнезиемията трябва да се коригира. Планът за третиране на сърдечносъдовия риск трябва да бъде споделен с екипа от ракови специалисти, лекаря от първичната медицинска помощ и пациента, за координиране на лечебните стратегии.

5.2. Стратегии за първична превенция

Първичната профилактика на CTR-CVT има за цел да избегне или минимизира развитието на сърдечносъдови увреждания, дължащи се на терапия при пациенти без ССЗ[12,142] и изисква дискусия в мултидисциплинарен екип (MDT) между онколози и кардиолози за сложни пациенти с рак с множество коморбидности.[4,21,22,43,143,144]

5.2.1. Първична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с терапията за рак, по време на антрациклинова химиотерапия

Неврохормоналните терапии по време на антрациклинова химиотерапия (със или без последващо лечение с трастузумаб) намаляват риска от значителен спад на LVEF по време на проследяване в няколко малки рандомизирани контролирани проучвания (RCT) (Допълнителни данни, *Таблица S10*).[145–154] В скорошни мета-анализи, включващи пациенти с рак, лекувани с антрациклинова химиотерапия и терапии, насочени към HER2, се съобщава, че блокерите на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, бета-блокерите и антагонистите на минералкортикоидните рецептори са показали значителна полза за превенцията на спада на LVEF, но не са демонстрирали статистически разлики в честотата на явната СН или други клинични резултати (Допълнителни данни, *Таблица S11*).[155–160] Това може да се дължи отчасти на факта, че повечето проучвания са включвали пациенти с нисък базален риск от CTRCD и следователно са необходими по-големи RCT.

От онкологична гледна точка, някои изследвани стратегии включват лечение на свързаната с антрациклин токсичност чрез коригиране на времето на инфузия и интензивността на дозата.[161] Декразоксан и липозомните антрациклини понастоящем са одобрени при пациенти с висок и много висок риск от CTRCD или които вече са получили високи кумулативни дози антрациклини.[158,162–167] Декразоксанът е протектор срещу индуциран от антрациклинова CTRCD. Понастоящем, декразоксан е официално одобрен при възрастни пациенти с напреднал или метастатичен ВС, които са получили вече минимална кумулативна доза антрациклин от 300 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент (*Таблица 5*; Допълнителни данни, *Таблица S12*).[163] В клиничната практика трябва да се вземе предвид инфузия на декразоксан (дозовото съотношение декразоксан/доксорубицин е 10/1; напр. 500 mg/m^2 декразоксан на 50 mg/m^2 доксорубицин) (поне 30 минути преди всеки антрациклинов цикъл) при възрастни пациенти с рак планирани да получат висока обща кумулативна доза антрациклин за излекуващо лечение и при пациенти с висок и много висок риск от CTRCD (включително тези с предшестваща СН или ниска- нормална или намалена LVEF), при които антрациклиновата химиотерапия с антрациклин се счита за съществена.[163]

Пегилираният и непегилираният липозомен доксорубицин[164,165,168] променят фармакокинетиката и тъканното разпределение, без да компрометират антитуморната ефикасност. Пегилираният и непегилираният липозомен доксорубицин са

Препоръки
Таблица 5: Препоръки за първична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с раковата терапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Лечението на CVRF в съответствие с Препоръките на ESC 2021 г. за превенция на ССЗ в клиничната практика се препоръчва преди,[c] по време на и след лечение на рак.[19]	I	C
Декразоксан трябва да се вземе предвид при възрастни пациенти с рак с висок и много висок риск от СС токсичност, когато е показана химиотерапия с антрациклин.[d] [158]	IIa	B
Липозомни антрациклини трябва да се имат предвид при възрастни пациенти с рак с висок и много висок риск от СС токсичност, когато е показана антрациклинова химиотерапия.[e] [164,165,168]	IIa	B
ACE-I или ARB и бета-блокерите, препоръчани за СН[f], трябва да се вземат предвид за първична превенция при пациенти с висок и много висок риск, получаващи антрациклини и/или анти-HER2 терапии.[145,150,155–157,159,160,175]	IIa	B
ACE-I или ARB и бета-блокерите, препоръчани за СН[f], трябва да да се вземат предвид за първична превенция при пациенти с висок и много висок риск, получаващи таргетна терапия за рак, които могат да причинят СН.[g]	IIa	C
Статините трябва да се имат предвид за първична профилактика при възрастни пациенти с рак с висок и много висок риск от СС токсичност.[h] [149,176–185]	IIa	B

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; СС, сърдечносъдови; ССЗ, СС заболяване; CVRF, СС рискови фактори; ESC, Европейско кардиологично дружество; HER2, човешки епидермален рецептор 2; СН, сърдечна недостатъчност; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; PI, протеазомни инхибитори; RAF, бързо ускорен фибросарком; VEGFi, инхибитор на съдовия ендотелен растежен фактор.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Без забавяне на раковото лечение.
[d] Според Европейската агенция по лекарствата: ≥350 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент; според Американската администрация по храните и лекарствата: ≥300 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент.
[e] Вижте *Раздел 5.2.1* за специфичен тип липозомен доксорубицин и злокачествени заболявания.
[f] Карведилол (предпочитан бета-блокер за СС протекция, ако няма противопоказания),186 бисопролол, метопролол сукцинат с контролирано/удължено освобождаване и небиволол.
[g] VEGFi и бевацизумаб, RAF инхибитор, MEK инхибитор, PI, дазатиниб, понатиниб и осимертиниб.
[h] Според инструментите за оценка на риска HFA-ICOS (*Раздел 4.1*; *Таблица 4*).

одобрени за метастатичен ВС, а пегилираният липозомен доксорубицин е одобрен и за напреднал рак на яйчниците, свързан със синдрома на придобита имунна недостатъчност на Капоши и ММ. В скорошен мета-анализ на 19 проучвания в контекста на адюванта, както и в метастатичен контекст, се съобщава, че липозомният доксорубицин е по-малко кардиотоксичен от конвенционалния доксорубицин.[165] Липозомният даунорубицин е също наличен и за пациенти с остра левкемия вместо даунорубицин, когато е налице предшестваща LVD.[164,165]

5.2.2. Първична профилактика на индуцираната от радиация сърдечносъдова токсичност

Първичната превенция на индуцираното от RT увреждане на СС система зависи от технологичния напредък, който позволява подобрено насочване на RT, като по този начин поддържа или увеличава онкологичната ефикасност, като същевременно намалява CTR-CVT.[169,170] Съвременните техники се стремят да минимизират средната сърдечна доза (MHD) чрез оформяне на дозовото разпределение (модулирана интензивност на RT) или чрез използване на респираторен подход (контролирано дишане или задържане на дъха).[171,172] Първичната превенция на индуцираното от RT увреждане на СС система зависи от технологичния напредък, който позволява подобрено насочване на RT, като по този начин поддържа или увеличава онкологичната ефикасност, като същевременно намалява CTR-CVT.[169,170] Съвременните техники се стремят да минимизират средната сърдечна доза (MHD) чрез оформяне на дозовото разпределение (модулирана интензивност на RT) или чрез използване на респираторен подход (стробиране или задържане на дишането).[171,172]

Няма доказани медицински терапии за предотвратяване на СС токсичност, предизвикана от RT. Един компонент на индуцираната от RT СС токсичност ускорява предшестващата CAD и следователно се препоръчва строг контрол на CVRFs.

5.3. Стратегии за вторична превенция

Вторичната превенция се отнася до намеси при пациенти с предшестващо ССЗ, включително предишна CTR-CVT и нововъзникваща CTR-CVT по време на терапия на рак. ССЗ и коморбидностите трябва да получат оптимална терапия преди и по време на лечението на рак, както беше обсъдено в предишните раздели. Препоръчват се редовни клинични прегледи, физикални прегледи и СС изследвания (включително 12-канална ЕКГ, TTE и сърдечни биомаркери) при пациенти, получаващи специфични кардиотоксични терапии за рак, като честотата на наблюдението се ръководи от базалния риск и появата на нови CTR-CVT.[5,12,33,53,54,187–190]

Препоръки
Таблица 6: Препоръка за вторична профилактика на сърдечносъдовата токсичност, свързана с терапията за рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Лечение на ССЗ според приложимите препоръки на ESC се препоръчва преди,[c] по време на и след лечение на рак.	I	C

ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ESC, Европейско кардиологично дружество.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Без забавяне на раковото лечение.

5.4. Сърдечносъдово проследяване по време на терапии за рак

Препоръчва се внимателна клинична оценка и физикален преглед по време на лечението за рак с цел откриване на ранни признаци и симптоми на CTR-CVT. ЕКГ мониториране е необходимо при пациенти с риск от сърдечни аритмии съгласно специфични лекарствени протоколи.

5.4.1. Серумни сърдечни биомаркери

По време на терапия, NP и cTn трябва да се използват за скрининг и диагностика на CTRCD и могат също да служат за водене на терапията.[55,63,191–194] Освобождаването на cTn и NP е различно за различните ракови лечения. Следователно повишение на нивото на биомаркера трябва да се тълкува в клиничния контекст на пациента (време за раково лечение и коморбидности).

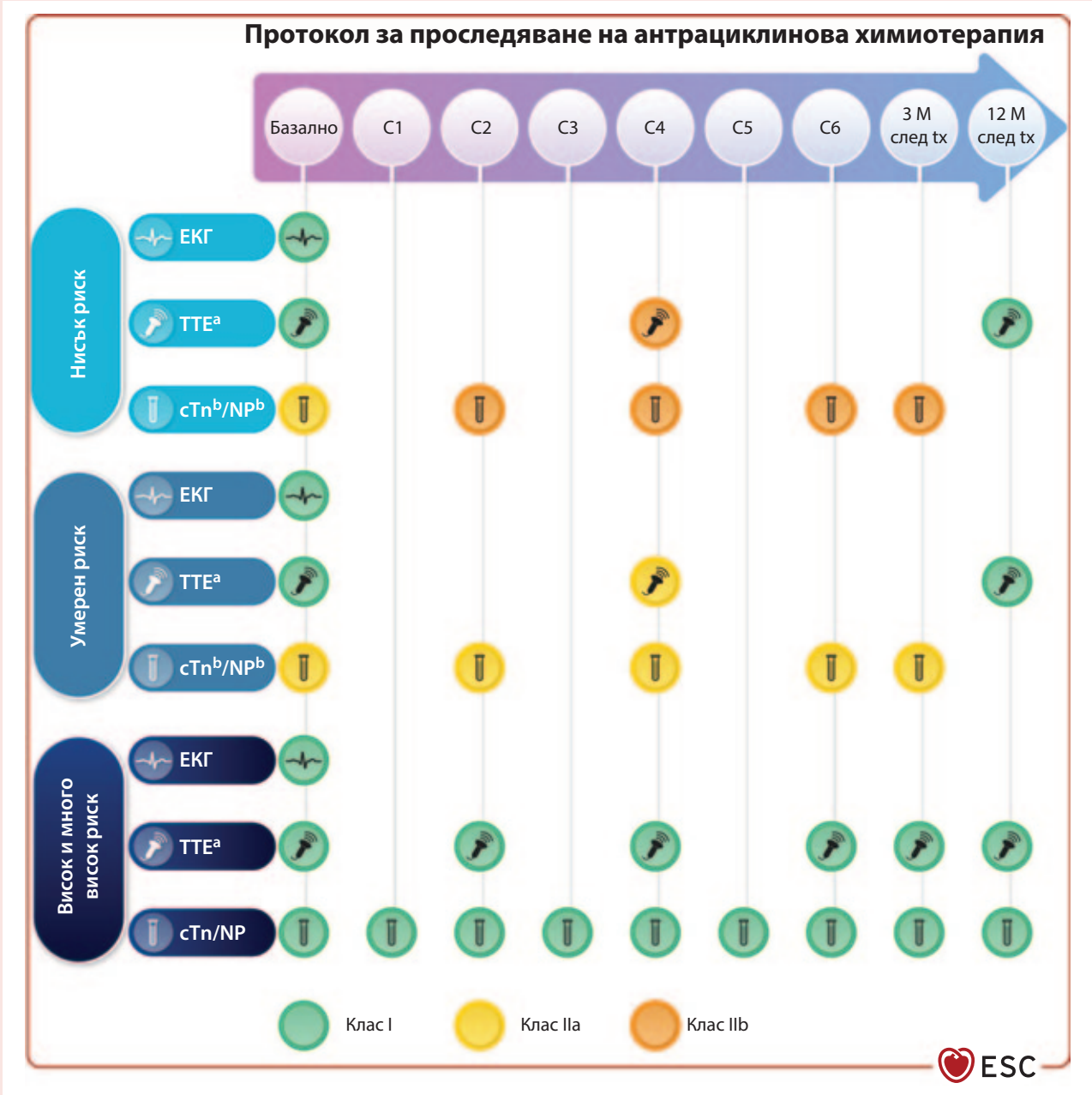
Важно е да се има предвид, че общоприетите граници и референтните стойности на СС биомаркерите не са уточнени при пациенти с рак или при тези, които получават терапии за рак. В допълнение, нивата на NP и cTn могат да се различават според местните лаборатории и могат да бъдат променени от много фактори, включително възраст, пол, бъбречна функция, затлъстяване, инфекции и коморбидности като ПМ и белодробна емболия (БЕ).[53,63,195–197]

5.4.2. Сърдечно изобразяване

Сърдечната образна диагностика играе критична роля при вземането на клинични решения по време на раковия процес.[72,198] Техниките за образна диагностика – особено усъвършенствана ехокардиография и CMR – улесняват ранната диагностика и лечение на CTR-CVT.[22,54,94] Честотата на мониториране на сърдечното изобразяване по време на терапията трябва да бъдат адаптирани към изчисления базален риск[12] и очакваната манифестация на CTR-CVT.[54] Използваната техника за изобразяване на сърцето трябва да се основава на местната експертиза и възможности, като се препоръчва един и същ метод на изобразяване (т.е. 3D-TTE, 2D-TTE, CMR) през цялото лечение, за да се намалят вариациите между техниките.[94,199,200] Сърдечно изобразяване трябва да се извършва по всяко време, ако пациентите, получаващи кардиотоксични терапии, се представят с нови сърдечни симптоми.

В *Раздел 3*[1] са представени нови дефиниции на CTRCD. Ранното разпознаване на безсимптомна CTRCD позволява на клиницистите да включат кардиопротективна терапия, преди да има значителен спад в LVEF, който може или не може да бъде обратим, и също така намалява риска от прекъсвания на лечението на рак, което би могло в противен случай да засегне преживяемостта на пациентите.[22,43,72,94] За диагностицирането и лечението на безсимптомната CTRCD по време на лечение на рак, TTE—включително 3D-LVEF и GLS оценка — е предпочитаната техника за откриване и потвърждаване на сърдечната дисфункция.[72,83, 93,102] Оценката на GLS е особено важна при пациенти с ниско нормална LVEF, за да се потвърди или не безсимптомно увреждане на миокарда.[201] Препоръчва се да се използва един и същ ехокардиограф на един и същ производител за анализ на GLS по време на лечение за рак, за точно сравняване на стойностите във времето.[73] Следователно, относителната промяна на GLS се предлага като идеален инструмент за идентифициране на лека безсимптомна CTRCD.[1,4,94] През последните години в

литературата са разгледани различни разграничаващи стойности.[93,202,203] Понастоящем относително намаление на GLS от >15% в сравнение с базалното ниво е препоръчителният праг, тъй като отразява 95% горна граница в мета-анализа на GLS за прогнозиране на бъдещо значимо намаляване на LVEF.[93] Използването на праг от 15% ще увеличи максимално



Фигура 10: Мониториране на сърдечносъдова токсичност при пациенти, получаващи химиотерапия с антрациклин. cTn, сърдечен тропонин; C, химиотерапевтичен цикъл; ЕКГ, електрокардиограма; M, месеци; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография; tx, лечение. Оценката на биомаркера и TTE в идеалния случай трябва да се извърши преди съответния антрациклинов цикъл (C1–C6).

[a] Сърдечен магнитен резонанс трябва да се вземе предвид за оценка на сърдечната функция, когато TTE не е наличен или не е диагностичен. При пациенти с умерен риск трябва да се има предвид TTE след кумулативна доза от ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент. При пациенти с нисък риск може да се има предвид TTE след кумулативна доза от ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент.

[b] Измерване на NP и/или cTn се препоръчва при всички пациенти с рак, ако тези биомаркери ще бъдат използвани по време на мониториране на лечението. Мониториране на cTn и NP на всеки два цикъла по време на антрациклинова химиотерапия и в рамките на 3 месеца след завършване на терапията може да се има предвид при пациенти с нисък риск (клас IIb, ниво C). Мониториране на cTn и NP на всеки два цикъла по време на антрациклинова химиотерапия и в рамките на 3 месеца след завършване на терапията трябва да се вземе предвид при пациенти с умерен риск и при пациенти с нисък риск, получаващи кумулативна доза от ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент (клас IIa, ниво C).

специфичността, ще сведе до минимум свръхдиагностиката на CTRCD, и ще ръководи кардиопротективната терапия.[1,4,93]

При пациенти с лошо качество на образа при TTE или когато TTE не е диагностичен, трябва да се има предвид CMR, включително fast-strain кодиран CMR, когато е наличен.[105,204–206] MUGA може да се разглежда като модалност от трета линия.

5.5. Протоколи за мониториране на сърдечносъдовата токсичност, свързана с лечението за рак

5.5.1. Антрациклинова химиотерапия

Антрациклин-индуцираната CTRCD е дозозависим и кумулативен процес с променливо начало, който може да се прояви със симптомна или безсимптомна CTRCD.[4]

Фигура 10 обобщава препоръчителния протокол за мониториране по време на терапия с антрациклин според базалния риск от CTRCD (*Таблица 4*). Клиничната оценка, комбинирана със сърдечни биомаркери (cTn и NP) и TTE (включително 3D-LVEF и GLS, когато е възможно), може да идентифицира както симптомна, така и безсимптомна CTRCD с разумно висока негативна прогностична стойност. Тази тема е разгледана подробно в две скорошни изявления за позицията на HFA.[53,54] Класифицирането на пациентите на базата на техния риск от антрациклин-индуцирана CC токсичност позволи ранното прилагане на персонализирани превантивни стратегии (*Раздел 5.2.1*).[14] Пациенти с предшестващи CC3 трябва да се лекуват с базирана на препоръките медицинска терапия.[14,19,207]

Препоръки
Таблица 7: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на антрациклинова химиотерапия и през първите 12 месеца след терапията

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Базална ехокардиографияс се препоръчва при всички пациенти с рак преди антрациклинова химиотерапия.[12,24,208–210]	I	B
При всички възрастни, получаващи химиотерапия с антрациклин, се препоръчва ехокардиограма в рамките на 12 месеца след завършване на лечението.[208]	I	B
При пациенти с висок и много висок риск се препоръчва ехокардиография на всеки два цикъла и в рамките на 3 месеца след завършване на лечението.[24,208–210]	I	C
При пациенти с умерен риск трябва да се има предвид допълнителна ехокардиография след кумулативна доза от ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент.[7]	IIa	C
При пациенти с нисък риск може да се обсъди допълнителна ехокардиография след кумулативна доза доксорубицин ≥250 mg/m^2 или еквивалент.[7]	IIb	C
Сърдечни серумни биомаркери		
Базално измерване на NP и cTn се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск преди химиотерапия с антрациклин. [55,65,211]	I	B
Базално измерване на NP и cTn трябва да се има предвид при пациенти с нисък и умерен риск преди химиотерапия с антрациклин.[211]	IIa	C
cTn и NP мониториране преди всеки цикъл по време на антрациклинова химиотерапия, както и 3 и 12 месеца след завършване на терапията се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск.[55,175,211]	I	B
Мониториране на cTn и NP на всеки два цикъла по време на антрациклинова химиотерапия и в рамките на 3 месеца след завършване на терапията трябва да се имат предвид при пациенти с умерен риск и при пациенти с нисък риск, получаващи кумулативна доза от ≥250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент.[55,59,212,213]	IIa	C
Мониториране на cTn и NP на всеки два цикъла по време на антрациклинова химиотерапия и в рамките на 3 месеца след завършване на терапията може да се имат предвид при пациенти с нисък риск.[55,59,212,213]	IIb	C

cTn, сърдечен тропонин; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Ако ехокардиографията не е налична или не е диагностична, следвайте общите препоръки за видове сърдечно изобразяване (виж *Точка 4.5*).

5.5.2. HER2-насочени терапии

HER2-насочените терапии са решаваща част от лечението на пациенти с HER2-позитивен инвазивен BC както в ранна, така и в метастатична ситуация. В нововъзникнали и/или възникнали условия настоящите одобрени лекарства са трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин и нератиниб. При метастази в момента са одобрени трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб емтанзин, тукатиниб и трастузумаб дерукстекан.[214–216] Трастузумаб може да се използва, при пациенти с метастатични стомашни аденокарциноми със свръхекспресия на HER2, в комбинация с платин-базирана химиотерапия и капецитабин или 5-флуороурацил (5-FU). Известно е, че анти-HER2 терапиите могат да доведат до LVD при цели 15-20% от пациентите и до явна CH, ако се пропусне проследяването, или при пациенти с висок и много висок риск.[217-220] Проследяването на ЛК функцията на базата на LVEF и GLS се препоръчва преди и на всеки 3 месеца по време на наблюдението при лечение с HER2-насочени терапии (*Фигура 11*).[22] Този единствен алгоритъм обаче не е тестуван при пациенти с нисък или висок риск, а при пациенти с висок риск се препоръчва По-честа оценка (според локалните възможности).

Използването на сърдечни серумни биомаркери за идентифициране на CTRCD е по-слабо дефинирано по време на лечение с анти-HER2.[217] Трябва да се обмисли измерване на cTn при пациенти с BC след химиотерапия базирана на антрациклин, но преди трастузумаб, тъй като повишеният cTn идентифицира пациенти с по-висок риск от трастузумаб-индуцирана CTRCD. Серийното измерване на NP е по-чувствително от cTn за прогнозиране на последващи понижения на LVEF по време на лечение с трастузумаб.[74]

За пациенти, нуждаещи се от адювантна химиотерапия и анти-HER2-таргетна терапия, употребата на неантрациклинова химиотерапия трябва да се вземе предвид от MDT според риска от рецидив, сърдечните рискове и в обсъждане с лекуващия онколог.[217] Когато при антрациклинова химиотерапия е необходима нова добавка, последователната упо-

треба (антрациклини, последвани от таксани и анти-HER2 средства) е показала, че значително намалява честотата на CTRCD в няколко проучвания на добавянията сравнени с едновременната употреба в по-ранни проучвания.[220-224]

Фигура 11: Проследяване на сърдечносъдовата токсичност при пациенти, получаващи терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2.

cTn, сърдечен тропонин; CC, сърдечносъдови; EBC, ранен рак на гърдата; ЕКГ, електрокардиограма; HER2, човешки епидермален рецептор 2; M, месеци; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография; tx, лечение. Този протокол се отнася до мониториране на CC токсичност при пациенти, получаващи новодобавени или добавени анти-HER2 таргетни терапии за неметастатично заболяване или през първата година при метастатично заболяване. Оценката на биомаркера в идеалния случай трябва да се извърши преди съответния цикъл на трастузумаб. TTE трябва да се извърши през седмици 2 или 3 от 3-седмичен цикъл на трастузумаб.

[a] При нискорискови HER2+ EBC пациенти, които са безсимптомни и с нормална оценка след 3 месеца, може да се вземе предвид намаляване на мониторирането с TTE до всеки 4 месеца (Клас IIb, Ниво C). При метастатично HER2 + заболяване с нисък и умерен риск наблюдението на TTE може да бъде намалено до всеки 6 месеца след първата година при безсимптомни пациенти с нормална оценка в TTE (Клас I, Ниво C).

[b] При високо и много високорисков метастатичен HER2+ заболяване може да се има предвид проследяване на TTE на всеки 2-3 цикъла, в зависимост от абсолютния риск и локалните възможности.

[c] Сърдечен магнитен резонанс трябва да се има предвид за оценка на сърдечната функция, когато TTE не е наличен или не е диагностичен.

[d] Измерването на NP и/или cTn се препоръчва при всички пациенти с рак, ако тези биомаркери ще бъдат използвани по време на лечебното мониториране.

[e] Измерването на базалното cTn трябва да се има предвид при пациенти с нисък и умерен риск след антрациклинова химиотерапия, но преди започване на анти-HER2 насочени терапии за прогнозиране на риска от CC токсичност.

Препоръки Таблица 8: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2, и през първите 12 месеца след терапията

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
ТТЕ		
Базална ехокардиография[c] се препоръчва преди HER2-таргетна терапия при всички пациенти.[225]	I	B
При пациенти, получаващи новодобавена или добавена терапия, насочена към HER2, се препоръчва ехокардиография на всеки 3 месеца и в рамките на 12 месеца след завършване на лечението.[225,226]	I	C
При нискорискови HER2+ EBC пациенти,[d] които са безсимптомни и с нормална оценка след 3 месеца, може да се вземе предвид разреждане на мониторирането до всеки 4 месеца.	IIb	C
При пациенти с HER2 + EBC с висок и много висок риск[d] трябва да се има предвид по-често ехокардиографско мониториране[e] по време на лечението.	IIa	C
При метастатична HER2 + болест през първата година се препоръчва ехокардиография на всеки 3 месеца. Ако пациентът остане безсимптомен без СС токсичност, проследяването може да бъде разредено до всеки 6 месеца по време на бъдещото лечение.[f]	I	C
При пациенти с метастатична HER2 + болест с висок и много висок риск може да се има предвид по-често ехокардиографско проследяване.	IIb	C
Сърдечни биомаркери		
Базалните измервания на NP и cTn се препоръчват при пациенти с висок и много висок риск преди насочени към HER2 терапии.[227,228]	I	C
При пациенти с висок и много висок риск от HER2 + EBC трябва да се вземе предвид мониториране на NP и cTn на всеки 2-3 цикъла по време на терапията и 3 и 12 месеца след края на терапията.[d 55]	IIa	C
Базално измерване на cTn трябва да се вземе предвид при пациенти с нисък и умерен риск след химиотерапия с антрациклин, но преди започване на терапии срещу HER2.[55,62]	IIa	A
При пациенти с HER2 + EBC с нисък и умерен риск може да се има предвид предварително мониториране на NP и cTn на базално ниво и на всеки 3 месеца и 12 месеца след терапията.[d 55]	IIb	C

BC, рак на гърдата; cTn, сърдечен тропонин; CC, сърдечносъдови; EBC, ранен рак на гърдата; HER2, човешки епидермален рецептор 2; NP, натриуретични пептиди; ТТЕ, трансторакална ехокардиография.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Ако ехокардиографията не е налична или е недиагностична, следвайте общите препоръки за видове сърдечно изобразяване (вж. *Точка 4.5*).
[d] Тези препоръки са приложими и за HER2+ пациенти без BC.
[e] Пациенти с нисък и умерен риск.
[f] На всеки 2-3 цикъла в зависимост от абсолютния риск и местната наличност.

5.5.3. Флуоропиримидини

Флуоропиримидини като 5-FU и неговото перорално пролекарство капецитабин се използват главно за стомашно-чревни (GI) злокачествени заболявания и напреднал BC. Най-честите CTR-CVT са ангина пекторис, исхемични ЕКГ промени, хипертония, синдром на Такоцубо (TTS) и МИ (даже при пациенти с нормални коронарни артерии), [1,4,10,43,229,230] с по-редки CTR-CVT, включително миокардит, аритмии и периферна артериална токсичност (феномен на Рейно и исхемичен инсулт).[231] Честотата на миокардна исхемия варира според дозата, режима и начина на приложение, до 10%.[232] Сред няколкото механизма, отговорни за индуцираната от 5-FU миокардна исхемия, са коронарен вазоспазъм и ендотелно увреждане.[233] Гръдната болка и исхемичните ЕКГ промени обикновено се появяват в покой (по-рядко по време на физическо натоварване) в рамките на дни след прилагане на лекарството и понякога персистират дори след прекратяване на лечението. Рискът от CTR-CVT значително се увеличава при пациенти с рак и предшестваща CAD. Агресивен контрол на модифицируеми CVRF, съгласно Препоръките на ESC 2021 г. за превенция на ССЗ в клиничната практика,[19] са валидни по време лечението и след него. Препоръчва се базална ТТЕ при пациенти с анамнеза за симптомна СС болест, за да се потвърди наличието на предшестващи сегментни промени в движението на стената или LVD. Може да се има предвид скрининг за CAD при избрани пациенти с висок и много висок риск преди прилагането на тези лекарства и в съответствие с местните протоколи и сегашните препоръки.[12,234,235]

Препоръки Таблица 9: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на флуоропиримидинова терапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се базална оценка на СС риск и оценка включваща измерване на АН, ЕКГ, липиден профил, измерване на HbA1c и SCORE2/SCORE2-OP[c] или еквивалент[19] преди започване на флуоропиримидини.	I	C
Препоръчва се входяща ехокардиограма при пациенти с анамнеза за симптомно ССЗ преди започване на флуоропиримидини.	I	C
Скрининг за CAD[d] при пациенти с висок и много висок риск за CADс може да се вземе предвид преди започване на флуоропиримидини.	IIb	C

АН, артериално налягане; CAD, коронарна артериална болест; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; SCORE2, Систематична оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Систематична оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни хора.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] SCORE2 (<70 години) или SCORE2-OP (≥70 години) СС рискова стратификация: <50 години: нисък риск <2.5%, умерен риск 2.5% до <7.5%, висок риск ≥7.5%; 50–69 години: нисък риск <5%; умерен риск 5% до <10%; висок риск ≥10%; ≥70 години: нисък риск <7.5%, умерен риск 7.5% до <15%, висок риск ≥15%.
[d] В зависимост от предшестващото ССЗ и локалните протоколи.[234]

5.5.4. Инхибитори на васкуларния ендотелен растежен фактор

Анормалното активиране на кинази играе решаваща роля в развитието на множество видове рак, както и в СС и метаболитната хомеостаза. Инхибирането на VEGF сигналния път се постига или с моноклонални антитела (приложени i.v.) срещу циркулиращия VEGF, или с TKI с малка молекула (приети перорално), насочени към VEGF рецептори.[236] VEGFi се използват за лечение на множество видове рак, включително бъбречни, тиреоидни, и хепатоцелуларни карциноми. Употребата им обаче е свързана с широк набор от СС усложнения, включително хипертония, СН, удължаване на QTc интервала и остри съдови събития

Фигура 12: Сърдечносъдова токсичност, свързана с инхибиторите на съдовия ендотелен растежен фактор.

ATE, артериален тромбоемболизъм; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; CH, сърдечна недостатъчност; XT, хипертония; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; МИ, миокарден инфаркт; ↑QTc, коригирано удължаване на QT интервала; TKI, тирозин киназни инхибитори; VEGF, съдов ендотелен растежен фактор; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор; BTE, венозен тромбоемболизъм. Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на постмаркетингова употреба, са изброени по системо-органни класове (в MedDRA) и честота. Ако честотата е неизвестна или не може да бъде преценена по наличните данни, е оставено празно място.

[a] Бевацизумаб: хипертонична честота 5–42% (EMA); 60–77% от пациентите, които са получавали бевацизумаб в комбинация с ерлотиниб. Съществуващата хипертония трябва да бъде адекватно контролирана преди започване на лечението.

Рамуцирумаб: хипертонична честота 16–26% (EMA/FDA); в комбинация с ерлотиниб, честотата на хипертонията е 24-45%. Пациентите с неконтролирана хипертония са изключвани от изпитванията.

Фигурата е разработена от информацията за предписване съгласно EMA,[252] информация за предписване на FDA.[253]

(*Фигура 12*).[131,237–240] Може да бъде предизвикателство да се определи прогнозата на пациенти, изпитващи тежки сърдечносъдови странични ефекти, тъй като тези лекарства се използват често при пациенти с напреднал рак. Целта трябва да бъде да продължите лечението с VEGFi възможно най-дълго със започване или оптимизиране на СС лечение, ако има показания.

Хипертонията е класов ефект и е най-често съобщаваното нежелано събитие при лечение с VEGFi. Настъпва в рамките на часове или дни, зависи от дозата и обикновено има обратно развитие след спиране на VEGFi.[131,239,241–243] Рискът е по-висок при пациенти с предшестваща хипертония или ССЗ, предшестващо лечение с антрациклини, напреднала възраст, анамнеза за тютюнопушене, хипер-

Фигура 13: Проследяване на сърдечносъдовата токсичност при пациенти, получаващи инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.

ЕКГ, електрокардиограма; M, месеци; NP, натриуретични пептиди; QTc, коригиран QT интервал; TTE, трансторакална ехокардиография; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.

[a] При пациенти, лекувани с VEGFi в умерен или висок риск от удължаване на QTc интервала, се препоръчва ЕКГ (Клас I, Ниво C) ежемесечно през първите 3 месеца и на всеки 3–6 месеца след това (*Раздел 6.4*). Помислете за ЕКГ 2 седмици след започване на лечението при пациенти с висок риск и ново мониториране в случай на повишаване на всяка доза (виж *Точка 6.4.2*).

[b] Сърдечен магнитен резонанс трябва да се вземе предвид за оценка на сърдечната функция, когато TTE не е възможно или не е диагностично.

[c] Измерването на NP се препоръчва при всички пациенти с рак, ако тези биомаркери ще се използват по време на мониториране на лечението.

[d] При пациенти с много висок риск TTE и NP трябва да се вземат предвид на 4-та седмица след започване на лечението.

липидемия, и/или затлъстяване (*Таблица 4*).[4,244] LVD и CH настъпват при малка част от пациентите в RCT,[245] но се съобщават по-често в рутинната практика[246] и често са обратими.[247] Остри артериални събития (аортна дисекация, инсулт, артериална тромбоза, остри коронарни събития, вазоспазъм) и венозен тромбоемболизъм (VTE) също могат да усложнят лечението с VEGFi.[248] Удължаването на QTc интервала е описано със сунитиниб, сорафениб и вандета-

ниб,[249] но рядко е свързано с тежки аритмични инциденти, с изключение на вандетаниб.[250] Някои нискомолекулни TKI (напр. сорафениб и сунитиниб) могат да причинят ПМ[251] и СН.[43,129,247]

Базалната оценка на СС риск включва клиничен преглед, измерване на АН и ЕКГ с базално измерване на QTcF (вижте *Раздел 4*).[20] Особено при пациенти с известна хипертония, АН трябва да се контролира преди терапията с VEGFi. Базална ТТЕ се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск.[14] Пациенти с нарушена ЛК функция и/или пациенти с висок или много висок риск от развитие на СН трябва да бъдат насочени към кардиолог преди започване на терапия с VEGFi.[14]

Мониторирането по време на и след лечение е показан при всички пациенти лекувани с VEGFi и се основава на строго клинично проследяване с помощта на серийни ЕКГ, биомаркери и ехокардиография. Ранното разпознаване и лечение на хипертонията са от съществено значение за предотвратяване на други СС усложнения, особено СН. Мониторирането на АН у дома се препоръчва ежедневно по време на първия цикъл, след всяко увеличаване на дозата противоракова терапия и на всеки 2-3 седмици след това.[138,254,255] Когато лечението с VEGFi се спре, трябва да се очаква спад на АН и да започне редуциране на терапията за понижаване на АН и/или съответно прекъсване (*Раздел 6*).

При пациенти с риск от удължаване на QTc интервала се препоръчва редовно проследяване на QTc интервала след повишаване на дозата, всеки път, когато се добавят други средства, удължаващи QT-интервала, или ако настъпи електролитен дисбаланс (*Раздел 6*).

Пациентите, лекувани с VEGFi, също трябва редовно да се изследват за симптоми и клинични признаци на СН. Редовното измерване на NP и ехокардиографията могат да бъдат полезни за откриването на CTRCD, въпреки че доказателствата са слаби (*Фигура 13*).[138,254,255]

Препоръки

Таблица 10: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране при приемане на инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Мониториране на АН		
Препоръчва се измерване на АН при пациенти, лекувани с VEGFi, бевацизумаб или рамуцирумаб при всяко клинично посещение.	I	C
Препоръчва се ежедневно домашно мониториране на АН при пациенти, лекувани с VEGFi по време на първия цикъл, след всяко увеличаване на дозата на VEGFi и на всеки 2-3 седмици след това.	I	C
ЕКГ мониториране		
При пациенти, лекувани с VEGFi с умерен или висок риск от удължаване на QTc интервала, се препоръчва проследяване на QTc[c] ежемесечно през първите 3 месеца и на всеки 3-6 месеца след това.[d]	I	C
Ехокардиография		
Базална ехокардиография се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск, лекувани с VEGFi или бевацизумаб.	I	C

Продължава

Продължение

Базална ехокардиография трябва да се има предвид при пациенти с нисък и умерен риск, лекувани с VEGFi или бевацизумаб.	IIa	C
Може да се има предвид ехокардиография на всеки 4 месеца през първата година при пациенти с умерен риск, получаващи VEGFi или бевацизумаб.	IIb	C
Ехокардиография трябва да се прави на всеки 3 месеца през първата година при пациенти с висок и много висок риск, получаващи VEGFi или бевацизумаб.[e]	IIa	C
Ехокардиография на всеки 6-12 месеца трябва да се има предвид при пациенти с рак с умерен и висок риск, които се нуждаят от продължително лечение с VEGFi.	IIa	C
Сърдечни биомаркери		
NP може да се вземе предвид в началото и след това на всеки 4 месеца през първата година при умерено-рискови пациенти получаващи VEGFi.	IIb	C
NP трябва да се вземе предвид в началото, 4 седмици след започване на лечението, и на всеки 3 месеца през първата година при пациенти с висок и много висок риск, получаващи VEGFi.	IIa	C

АН, артериално налягане; ЕКГ, електрокардиограма; NP, натриуретични пептиди; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал с помощта на корекция на Fridericia; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] QTc интервал с използване на корекция на Fridericia (QTcF = QT/3√RR) е предпочитаният метод.
[d] Вземете предвид ЕКГ 2 седмици след започване на лечението при пациенти с висок риск и ново мониториране при всяко повишаване на дозата (вж. *Точка 6.4.2*).
[e] Допълнителна ехокардиография 4 седмици след началото на лечението трябва да се вземе придвид при избрани високо- и много високо- рискови пациенти според местната наличност, особено ако не е възможно проследяване на сърдечните биомаркери.

5.5.5. Многоцелеви киназни инхибитори, насочени към BCR-ABL

Хроничната миелоидна левкемия (CML) е резултат от ненормално активиране на ABL1 киназа поради хромозомална транслокация. Малкомолекулните TKI, насочени към BCR-ABL – включително иматиниб, босутиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб – са доказали своята ефективност при лечението на CML. Токсичността, свързана с тези TKI, е специфична и се дължи на „нецелевите“ ефекти на всяко лекарство. Дазатиниб се свързва с белодробна хипертония (ПХ) от група 1, ФН и плеврален и перикарден излив, докато нилотиниб и понатиниб обикновено се свързват със съдови инциденти (*Фигура 14*).[131,256–259] BCR-ABL TKI от второ поколение може да индуцира удължаване на QTc (вж. *Точка 6.4.2*). Рискът от сърдечносъдова токсичност е по-висок при пациенти на възраст >65 години (релативен риск 1,8) и при тези с подлежащ ЗД (релативен риск 2,5), хипертония (релативен риск 3,2) или предшестваща CAD (релативен риск 2,6).[256–258,260] Преди лечението с BCR-ABL TKI е изключително важно да се определи базалният риск от СС токсичност, като се обръща специално внимание на АН, глюкозата и липидите. Препоръчва се базална ЕКГ при всички пациенти и мониториране на QTc при пациенти, лекувани с второ поколение BCR-ABL TKI. В зависимост от вида на използваната терапия, след започване на лечението трябва да се извършат специфични СС оценки (*Фигура 15*).[256]

Фигура 14: Кластерен регион на точката на прекъсване – онкогенен локус на Abelson свързана с инхибитор на тирозин киназа сърдечносъдова токсичност.

ПМ, предсърдно мъждене; BCR-ABL, клъстерен регион на точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson; DL, дислипидемия; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; CH, сърдечна недостатъчност; HG, хипергликемия; XT, хипертония; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; МИ, миокарден инфаркт; ПАБ, периферна артериална болест; Peric-E, перикарден излив; ПХ, белодробна хипертония; Pleu-E, плеврален излив; ↑QTc, коригирано удължаване на QT интервала; TKI, тирозин киназни инхибитори; VascTox, съдова токсичност (инсулт, МИ, ПАБ). Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на постмаркетингова употреба, са изброени по системо-органни класове (в MedDRA) и честота. Ако честотата е неизвестна или не може да бъде оценена по наличните данни, е оставено празно място.[261] Фигурата е разработена от информация за предписване на EMA,[252] информация за предписване на FDA.[253]

Препоръки

Таблица 11: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на кластърен регион в точката на прекъсване от второ и трето поколение – тирозин киназни инхибитори на онкогенния локус по Abelson

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Мониториране на АН		
Базална оценка на СС рискс се препоръчва при пациенти, които се нуждаят от второ или трето поколение BCR-ABL TKI.[256,261]	I	C
При пациенти, лекувани с нилотиниб или понатиниб, се препоръчва оценка на СС рискс на всеки 3 месеца през първата година и на всеки 6-12 месеца след това.[256,261]	I	C
Продължение		
Измерване на QT[c d] трябва да се вземе предвид базално, на 2 и 4 седмици след започване на нилотиниб и 2 седмици след всяко увеличение на дозата.[259]	IIa	C
Базална ехокардиография трябва да се има предвид при всички пациенти преди започване на второ и трето поколение BCR-ABL TKI.	IIa	C
Препоръчва се базална ехокардиография при пациенти, планирани да получават дазатиниб.	I	C
Ехокардиографията трябва да се има предвид на всеки 3 месеца през първата година при пациенти с висок и много висок риск, получаващи дазатиниб или понатиниб.	IIa	C
Може да се вземе предвид ехокардиография на всеки 6–12 месеца при пациенти, които се нуждаят от дългосрочен (>12 месеца) понатиниб или дазатиниб.	IIb	C

Продължава

Продължава

Продължение

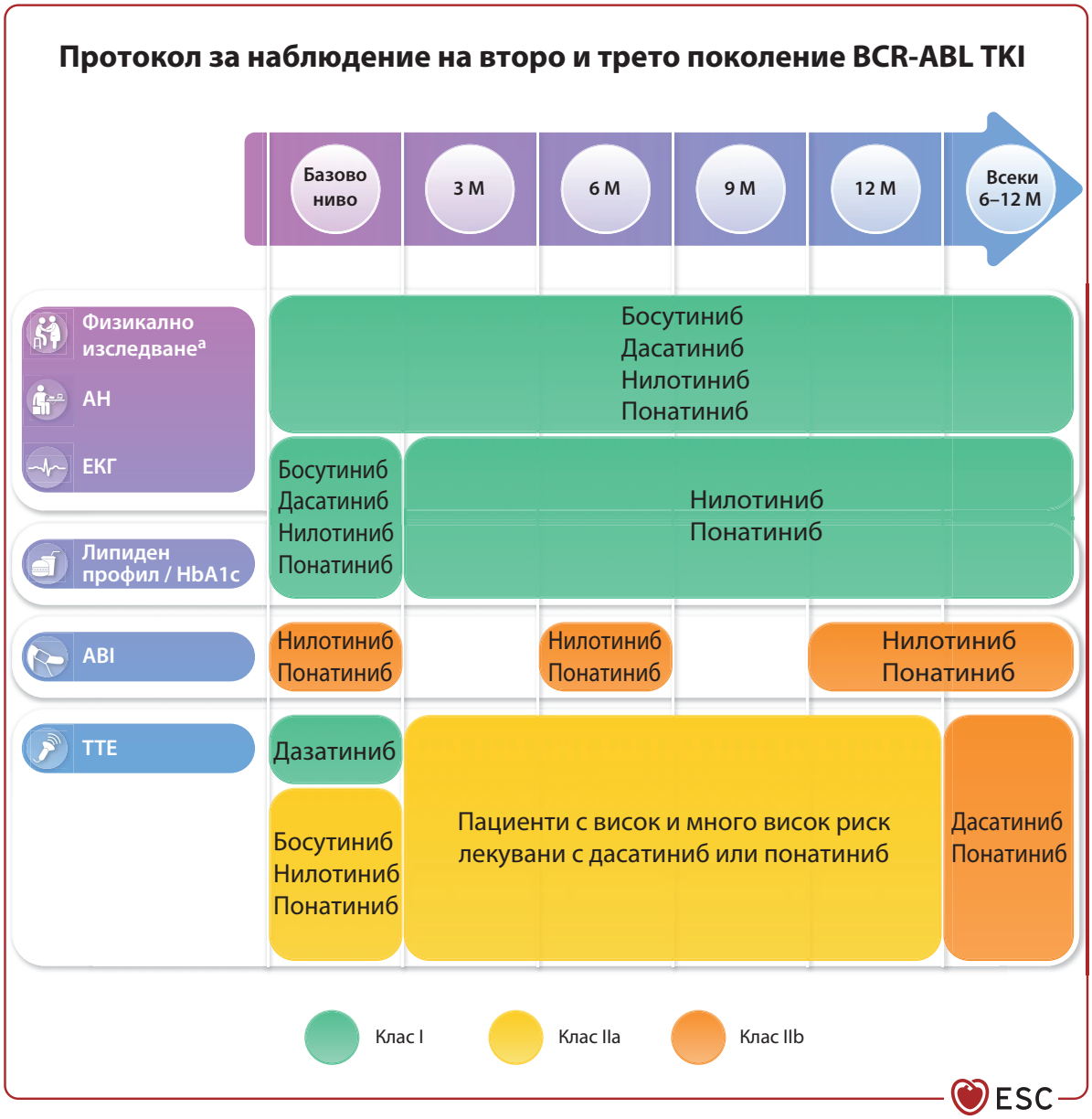
Може да се вземе предвид серийна оценка на индекса глезен-ръка за откриване на субклинично периферно съдово заболяване.	IIb	C

BCR-ABL, кластърен регион на точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson; АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал по метода на Fridericia; TKI, тирозин киназни инхибитори.

Продължава

Продължение

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Физикално изследване, измерване на АН, ЕКГ, липиден профил и измерване на HbA1c. Точкуването на калция в коронарните артерии може да прекласифицира риска от СС заболяване нагоре и надолу в допълнение към конвенционалните рискови фактори и може да се има предвид базално при пациенти с нисък и умерен риск според инструментите за оценка на риска HFA-ICOS.[19]
[d] Предпочитаният метод за корекция на QTc интервала е да се използва корекцията на Fridericia (QTcF = QT/3√RR).



Фигура 15: Кластърна област на точката на прекъсване от второ и трето поколение – протокол за наблюдение на тирозин киназните инхибитори на онкогенния локус на Abelson.

ABI, глезенно-брахиален индекс; BCR-ABL, кластърен регион на точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson; АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; M, месеци; TKI, тирозин киназни инхибитори; TTE, трансторакална ехокардиография.

[a] Калциевият скор в коронарната артерия може да прекласифицира СС риск нагоре и надолу в допълнение към конвенционалните рискови фактори и може да се има предвид при мъже и жени с изчислен СС риск около праговете за вземане на решение.[19]

5.5.6. Тирозин-киназни инхибитори на Bruton

Инхибиторите на Bruton тирозин киназа (BTK) се използват все повече за лечение на лимфоидни злокачествени заболявания. Ибрутиниб, първият в класа необратими перорални инхибитори на BTK, е доказал своята висока ефективност при хронична лимфоцитна левкемия и свързани B-клетъчни злокачествени заболявания, включително мантелноклетъчен лимфом, макроглобулинемия на Waldenström и лимфоми на маргиналната зона.[262] Тези заболявания обикновено се диагностицират при пациенти в напреднала възраст при които при диагностицирането им съществуват често и коморбидности, които повишават риска от CTR-CVT.[263,264] IИбрутиниб е свързан с хеморагична диатеза, инфекции и повишен риск от хипертония, ПМ и СН.[265–267] Ибрутиниб може също да причини камерни аритмии, без да удължава QT.[267,268] Акалабрутиниб е BTK инхибитор от второ поколение с по-голяма селективност на BTK. В скорошно, рандомизирано, многоцентрово, открито, не-малостойно фаза III проучване, акалабрутиниб е демонстрирал непо-ниска преживяемост без прогресия в сравнение с ибрутиниб при пациенти с предшестваща лекувана хронична лимфоцитна левкемия с по-ниска честота на симптомните сърдечносъдови събития.[269] Въпреки това, степен ≥3 ПМ (симптоматично ПМ, при което има показания за спешна интервенция)270 и ПМ при пациенти на възраст ≥75 години или с предшестваща анамнеза за ПМ са били сравними между групите, както и рискът от СС при пациенти с предшестващи CVRFs или ССЗ.[271] Следователно в момента нямаме достатъчно данни, за въвеждане на различни стратегии за мониториране при пациенти, лекувани с тези лекарства.

Препоръки
Таблица 12: Препоръки за изходна оценка на риска и наблюдение по време на терапията с инхибитор на тирозин киназа на Bruton

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Мониториране и лечение на АН		
Измерване на АН се препоръчва при пациенти, лекувани с BTK инхибитори при всяка клинична визита.[264]	I	B
При пациенти, лекувани с BTK инхибитори, трябва да се има предвид седмично домашно мониториране на АН през първите 3 месеца и всеки месец след това.	IIa	C
Ехокардиография		
Базална ехокардиография се препоръчва при пациенти с висок рискс, планирани да получават BTK инхибитори.[267,268]	I	C
TTE се препоръчва при всички пациенти, които развиват ПМ по време на терапия с BTK инхибитор.	I	C
ПМ		
Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ запис се препоръчва при всяко клинично посещение по време на терапия с BTK инхибитор.[273]	I	C

ПМ, предсърдно мъждене; АН, артериално налягане; BTK, Bruton тирозин киназа; ЗД, захарен диабет; ЕКГ, електрокардиограма; СН, сърдечна недостатъчност; QTc, коригиран QT интервал; TTE, трансторакална ехокардиография; VHD, клапни сърдечни заболявания.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Мъж на възраст ≥ 65 години, анамнеза за хипертония, ЗД, QTc ≥ 480 ms, ПМ, СН, кардиомиопатия или тежка VHD.[263,274,275]

Поради липса на препоръки на базата на доказателства, лечението на тези сърдечносъдови събития е трудно.[264] Започването на антихипертензивно лечение се свързва с по-нисък риск от големи нежелани СС събития (MACE).[264] Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ ритъмна лента се препоръчва при всяко клинично посещение по време на терапия с BTK инхибитор.[272]

Поради по-висок хеморагичен риск, ибрутиниб трябва временно да се прекъсне при пациенти, нуждаещи се от двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) и 3–7 дни преди инвазивни процедури. В случай на спешна интервенция трябва да се има предвид трансфузия на тромбоцити, за свеждане до минимум на хеморагичните рискове.[262]

5.5.7. Терапии за мултиплен миелом

Има много класове фармакотерапия, които са одобрени за лечение на ММ, като се използват набор от комбинации. Те включват имуномодулиращи лекарства (IMiD), дексаметазон, PI и моноклонални антитела (напр. даратумумаб). PI – включително бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб – станаха основа на терапията за новодиагностициран ММ, както и за рецидивирало заболяване.[276,277] Няколко големи проучвания, използващи комбинирана терапия за ММ, демонстрираха повишен риск от сериозни СС нежелани събития.[278–281] Пациентите с ММ, лекувани с PI, имат висока честота на СС коморбидности и повишен базален СС риск.[282,283] PI са свързани с различни СС токсичности, включително хипертония, СН,2[84] остри коронарни синдроми (ОКС),[66] аритмии,[285] ПХ,[286] и VTE (*Фигура 16*).2[87,288] По време на терапията сърдечните биомаркери и TTE са важни диагностични и прогностични инструменти, които могат да дадат информация за вземането на клинично решение (*Фигура 17*).[66]

СН – особено СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) – е честа проява на сърдечна амилоидоза, но също така е и важен нежелан ефект от терапията с PI, особено при карфилзомиб. При анализ на безопасността на пациенти с ММ лекувани с карфилзомиб, е установено, че 7,2% от пациентите имат нова СН.[284] В друго проучване 23% от пациентите с ММ, лекувани с карфилзомиб, развиват клинична СН и/или ЛКД.[289] Механизмът не е добре разбран, но вероятно е свързан с PI-индуциран оксидативен стрес в миоцитите, инхибиране на протеазомата или преходна ендотелна дисфункция.[281,283] Въпреки че все още няма проучвания, насочени към оптималната схема за проследяване при пациенти с ММ лекувани с PI, честата схема се състои от 3–6-месечни посещения с ЕКГ, пълни кръвни изследвания (включително NP и cTn) и ехокардиографско проследяване по време на терапия с PI.[290] Скорошно проспективно проучване на пациенти с рецидив на ММ потвърди ползата от NP за подпомагане на стратификацията на риска, както и за лечение на СС заболеваемост по време на лечението.[66] Хипертонията, друг нежелан ефект на PI, може също да допринесе за развитие на HFpEF.

Пациентите с ММ са с повишен риск от тромбоза, поради фактори свързани с пациента, както и с миелома, особено комбинацията от PI и IMiD (*Фигура 18*).[279,287,291–297] В ASPIRE (карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон срещу леналидомид и дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивирал множествен миелом), пациентите, лекувани с комбинация от карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон, са имали по-високи честоти на BTE в сравнение с тези, лекувани с леналидомид и дексаметазон (6,6% срещу 3,9%).[279] Онкологичните препоръки насочват към използване на аспирин или профилактични дози хепарини с ниско

Фигура 16: Сърдечносъдова токсичност, свързана с лекарства за множествен миелом.

ПМ, предсърдно мъждене; ATE, артериална тромбоемболия; ЗД, захарен диабет; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; CH, сърдечна недостатъчност; HG, хипергликемия; XT, хипертония; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; МИ, миокарден инфаркт; ПХ, белодробна хипертония; BTE, венозен тромбоемболизъм. Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на постмаркетингова употреба, са изброени по системно-органни класове (в MedDRA) и честота. Ако честотата е неизвестна или не може да бъде оценена от наличните данни, е оставено празно място.

[a] Иксазомиб предизвиква периферен оток при до 18% от пациентите и хипергликемия в комбинация с леналидомид или помалидомид и дексаметазон. Фигурата е разработена от информацията за предписване на EMA,[252] информация за предписване на FDA.[253]

Препоръки

Таблица 13: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на терапии за мултиплен миелом

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Мониториране на АН		
При пациенти лекувани с PI се препоръчва измерване на АН при всяко клинично посещение.	I	C

Продължава

Продължение

При пациенти лекувани с PI трябва да се обмисли домашно мониториране на АН всяка седмица през първите 3 месеца и ежемесечно след това.	IIa	C
Сърдечни серумни биомаркери		
При пациенти с висок и много висок риск се препоръчва измерване на NP преди PI.[66,303]	I	C
При пациенти с нисък и умерен риск трябва да се вземе предвид измерване на NP преди PI.[66]	IIa	C

Продължава

Продължение

Фигура 17: Сърдечносъдово мониториране при пациенти с мултиплен миелом, получаващи протеазомни инхибитори. АН, артериално налягане; CMR, сърдечен магнитен резонанс; cTn, сърдечен тропонин; ЕКГ, електрокардиограма; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография.
[a] На всеки 2 месеца за пациенти, лекувани с иксазомиб.

Продължение

При пациенти получаващи карфилзомиб или бортезомиб, трябва да се вземе предвид измерване на NP в началото и на всеки цикъл през първите 6 цикъла.[c 66]	IIa	B
При пациенти с AL-CA се препоръчват измервания на NP и cTn в началото и на всеки 3–6 месеца.[d 290]	I	B
TTE		
Базална ехокардиография, включително оценка за AL-CA, се препоръчва при всички пациенти с MM планирани да получават PI.	I	C

Продължава

Продължение

При пациенти с висок и много висок риск получаващи карфилзомиб трябва да се има предвид ехокардиографско наблюдение на всеки 3 цикъла.[280]	IIa	B
При пациенти с нисък и умерен риск, получаващи карфилзомиб би могло да се вземе предвид ехокардиографско наблюдение на всеки 3 цикъла.	IIb	C
При пациенти с AL-CA лекувани с PI трябва да се вземе предвид ехокардиографско наблюдение на всеки 3-6 месеца.[d 290]	IIa	C
Профилактика на VTE		

Продължава

Продължение

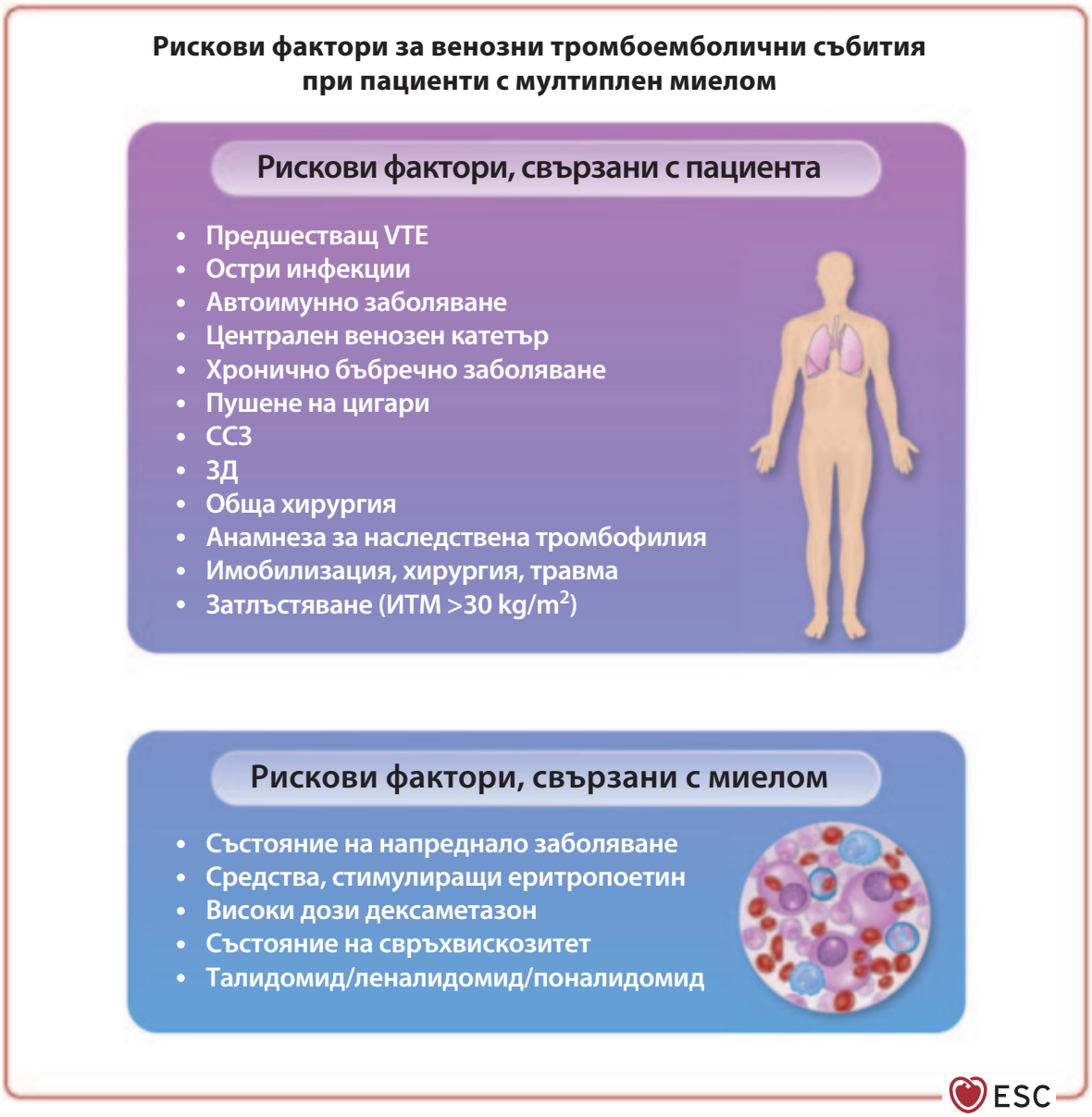
При пациенти с ММ с предшестващ VTE се препоръчват LMWH в терапевтични дози.[296,298,302,304,305]	I	B
При хоспитализирани пациенти с ММ с рискови фактори свързани с VTE (с изключение на предишна VTE)[e] се препоръчват профилактични дози LMWH, най-малко през първите 6 месеца от лечението.[296,304,305]	I	A
При пациенти с ММ без рискови фактори или с един рисков фактор свързан с VTE (с изключение на прекаран VTE) аспиринът трябва да се разглежда като алтернатива на НМХ поне през първите 6 месеца от лечението.[296,304–307]	IIa	B

Продължава

Продължение

Ниски дози апиксабан или ривароксабан[f] могат да се разглеждат като алтернатива на LMWH или аспирин при пациенти с ММ с рискови фактори свързани с VTE (освен при предшестващ VTE) поне през първите 6 месеца на лечението.[300–302]	IIb	C

AL-CA, сърдечна амилоидоза на амилоидна лека верига; АН, артериално налягане; cTn, сърдечен тропонин; СН, сърдечна недостатъчност; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; ММ, мултиплен миелом; NP, натриуретични пептиди; PI, протеазомни инхибитори; TTE, трансторакална ехокардиография; BTE, венозен тромбоемболизъм.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] На всеки 2 месеца за пациенти, лекувани с перорален иксазомиб.
[d] В зависимост от тежестта на СН и лечението.
[e] Вж. *Фигура 18*.[295,296,299]
[f] Ниски дози апиксабан (2,5 mg два пъти дневно) или ривароксабан (10 mg веднъж дневно).



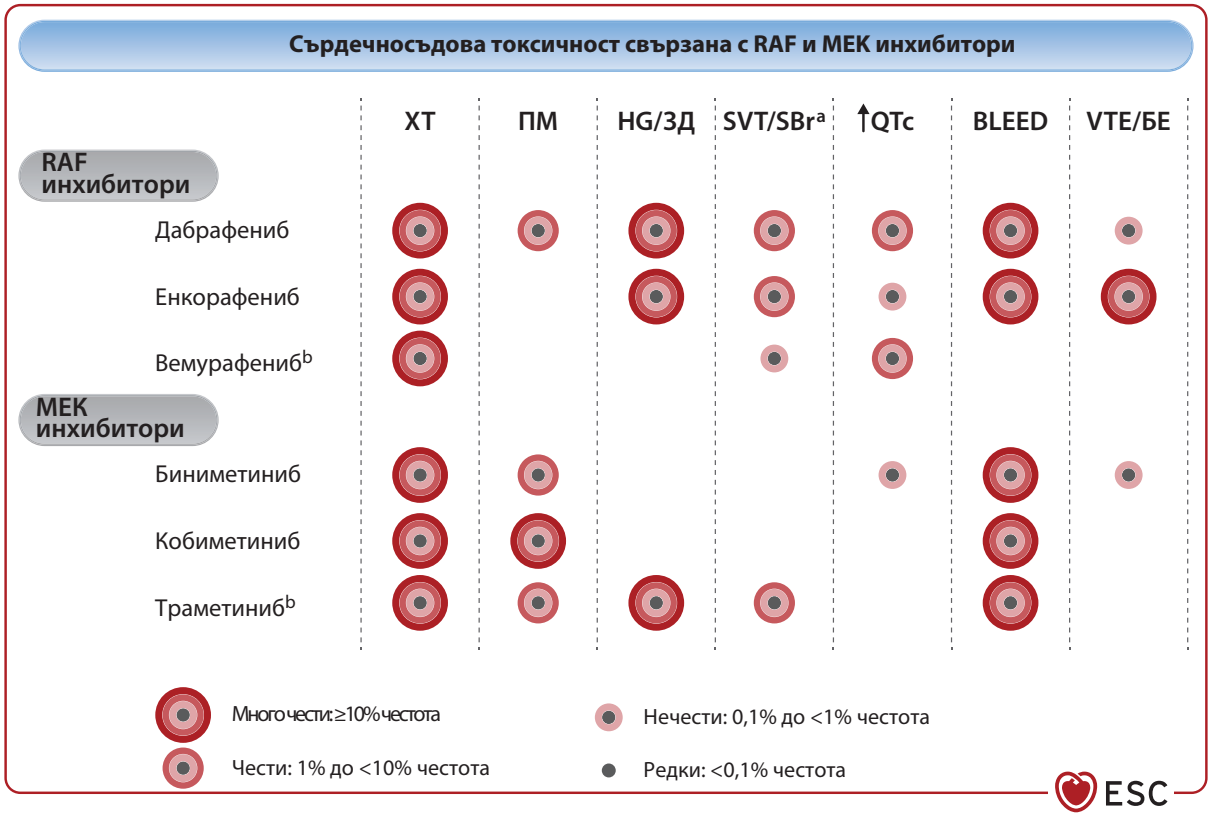
Фигура 18: Рискови фактори за венозни тромбоемболични събития при пациенти с мултиплен миелом.
BMI, индекс на телесна маса; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ЗД, захарен диабет; VTE, венозен тромбоемболизъм.

молекулно тегло (LMWH) при пациенти с нисък риск, получаващи схеми на базата на талидомид или леналидомид.[298] При пациенти с висок риск от VTE се препоръчват терапевтични дози LMWH. [299] Ролята на оралните антикоагуланти, които са не-витамин K (NOAC) антагонисти при пациенти с MM, се нуждае от допълнително валидиране в по-големи проучвания, но скорошни малки проучвания потвърдиха ефикасността и безопасността на ниски дози апиксабан и ривароксабан за превенция на VTE.[300–302]

5.5.8. Фибросарком с бърза еволюция и лечение с митоген-активиран екстрацелуларен сигнално-регулиран киназен инхибитор

Инхибиторите на фибросаркома с бързо развитие (RAF) – вемурафениб, дабрафениб и енкорафениб – са одобрени за лечение на метастатичен меланом с *BRAF* V600 мутация. Инхибиторите на митоген-активирана екстрацелуларна сигнал-регулирана киназа (MEK) – траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и селуметиниб – са показали и значителна клинична активност при пациенти с меланом, чийто тумор носи *BRAF* V600 мутация, и сега се използват широко в комбинация с RAF инхибитори. Основните сърдечносъдови ефекти, които трябва да се имат предвид, са хипертония, БЕ и CTRCD, които са свързани с всички комбинации от инхибитори на RAF и MEK, и удължаване на QTc, свързано единствено с едновременното приложение на кобиметиниб и вемурафениб (*Фигура 19*).[12,308,309] Лечение само с RAF инхибитор или в комбинация с инхибитор на MEK се свързва с повишен риск от МИ и ПМ.[308]

Пациентите с рак и предшестващо ССЗ имат повишена честота на СС нежелани реакции по време на лечение с MEK и RAF инхибитори и следователно се препоръчва стратификация на базалния риск.[12] Повечето сърдечни усложнения, предизвикани от приложението на MEK и RAF инхибитори, изглежда се дължат на MEK инхибитора, като RAF инхибиторът засилва токсичните ефекти на MEK инхибитора.[310–313] Хипертонията и LVD са два пъти по-чести, когато MEK и RAF



Фигура 19: Бързо развиващ се фибросарком и митоген-активиран екстрацелуларен сигнално-регулиран киназен инхибитор–свързан със сърдечносъдова токсичност.

ПМ, предсърдно мъждене; BLEED, повишен риск от кървене; ЗД, захарен диабет; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; СН, сърдечна недостатъчност; HG, хипергликемия; ХТ, хипертония; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; БЕ, белодробен емболизъм; ↑QTc, коригирано удължаване на QT интервала; RAF, бързо ускорен фибросарком; SBr, синусова брадикардия; SVT, суправентрикуларна тахикардия; VTE, венозен тромбоемболизъм. Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на пост-маркетингова употреба, са изброени по системно-органни класове (в MedDRA) и честота. Когато честотата е неизвестна или не може да бъде изчислена от наличните данни, е оставено празно място.

[a] Дабрафениб се свързва със SBr. Encorafenib е свързан със SVT. Вемурафениб причинява рядко ПМ. Траметиниб се свързва с брадикардия в някои пост-маркетингови съобщения.

[b] Периферните отоци са много чести.

Фигурата е разработена от информацията за предписване на EMA,[252] информацията за предписване на FDA.[253]

Препоръки

Таблица 14: Препоръки за базова оценка на риска и мониториране по време на комбинирана терапия с инхибитори на бързо акцелериращ фибросарком (RAF) и митоген-активиран екстрацелуларен сигнал-регулиран киназен (MEK) инхибитор

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се маниториране на АН при всяко клинично посещение и седмично амбулаторно мониториране през първите 3 месеца лечение и след това ежемесечно.	I	C
При пациенти, лекувани с кобиметиниб/вемурафениб, се препоръчва ЕКГ 2 и 4 седмици след започване на лечението и след това на всеки 3 месеца.[c]	I	C
При всички пациенти с висок и много висок риск планирани да приемат комбинирани RAF и MEK инхибитори се препоръчва базална ехокардиография.	I	C
Базална ехокардиография може да се има предвид при пациенти с нисък и умерен риск, планирани да получават комбинирани RAF и MEK инхибитори.	IIb	C
Ехокардиография трябва да се прави на всеки 4 месеца през първата година при пациенти с висок и много висок риск, получаващи комбинирани RAF и MEK инхибитори.	IIa	C

АН, артериално налягане; ЕКГ, електрокардиограма; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; RAF, бързо ускорен фибросарком.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Вземете предвид ЕКГ и ново мониториране при всяко повишаване на дозата (вж. *Раздел 6.4.2*).

инхибиторите са прилагани едновременно за разлика от монотерапията с RAF инхибитор.[314]

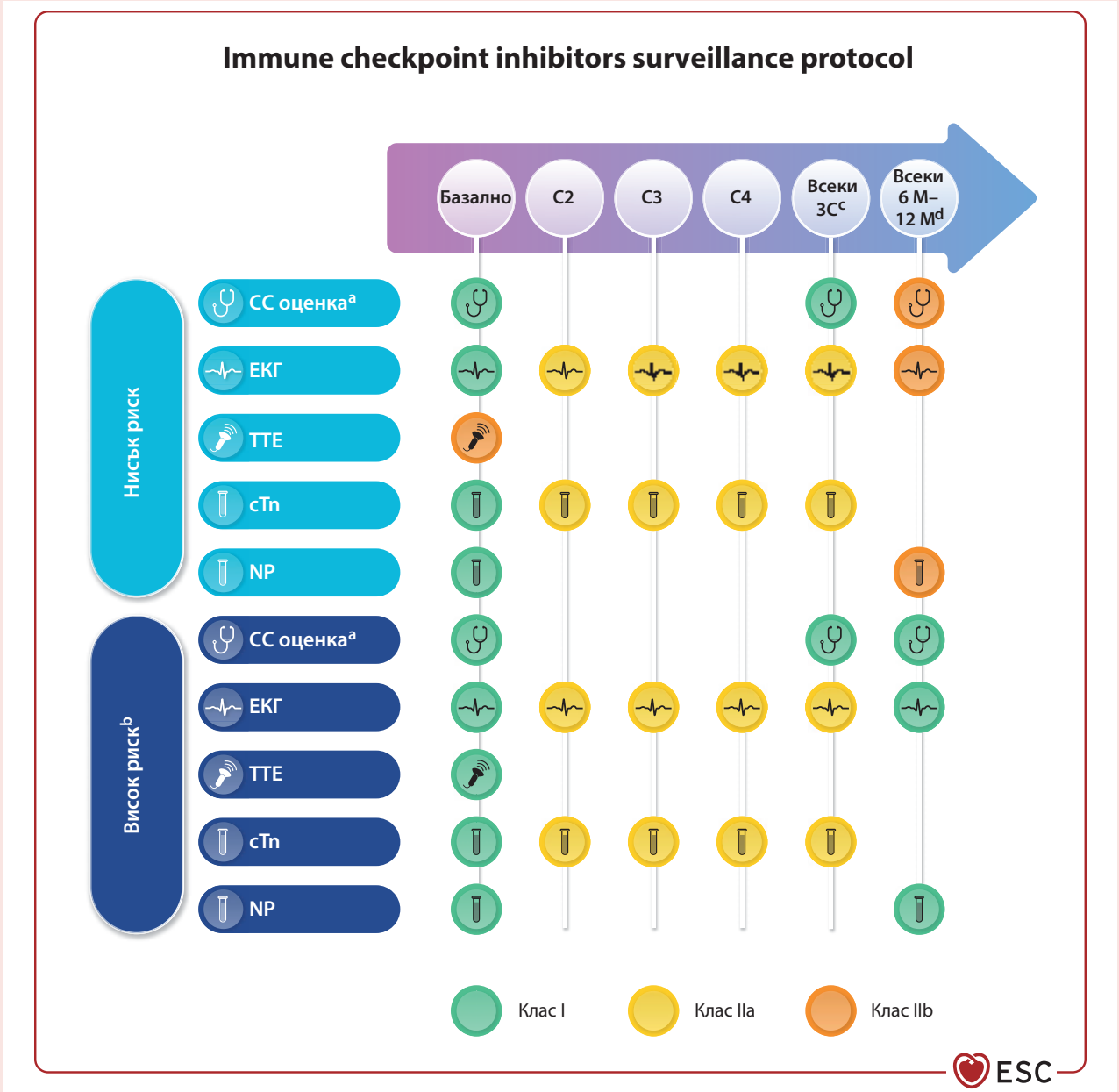
CTRCD може да се манифестира по всяко време от първия месец на терапията до 2 години след края на онкологичното лечение.[315] Базална ТТЕ се препоръчва при пациенти с умерен до висок риск от CTR-CVT. По време на лечението е необходимо да се мониторира артериалното налягане при всяко посещение и да се насърчава ежеседмично амбулаторно мониториране през първите 3 месеца и всеки месец след това. При пациенти, лекувани с кобиметиниб/вемурафениб, се препоръчва ЕКГ на 2 и 4 седмици след започване на лечението и на всеки 3 месеца след това. При високорискови пациенти трябва да се има предвид периодичен контрол на камерната функция с ехокардиография на всеки 6-12 месеца.

СС защитни лекарства (като инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим [ACE-I], блокери на ангиотензин рецептори [ARB] и бета-блокери) не са оценявани при пациенти лекувани с MEK и RAF инхибитори, но от механистична перспектива бета- блокерите могат да предотвратят CTRCD, индуциран от MEK инхибитори. Пътят MEK/ERK има сърдечен протективен ефект, регулиран чрез бета-адренергично сигнализация, което контролира и пътя на p38 митоген-активираните протеин кинази, свързани с кардиотоксични ефекти. Бета-блокерите биха могли да проявят своите кардиопротективни ефекти чрез намаляване на сигнализацията на p38.[315]

5.5.9. Имунни чекпоинт инхибитори

Имунотерапиите, които впрягат имунната система да унищожава раковите клетки, се предлагат в различни форми, но най-широко използваните са ICI.[316] Имунните контролни точки са протеини, експресирани в Т-клетките, които инхибират тяхното активиране, когато контактуват с телесна клетка. ICI включва моноклонални антитела, които блокират имунните спирачки или регулатори, цитотоксични Т-лимфоцит-асоциран антиген-4 (CTLA-4) (ипилимумаб, тремелимумаб), програмирана смърт-1 (PD-1) (ниволумаб, цемиплимаб, пембролизумаб) и програмиран смъртоносен лиганд 1 (PD-L1) (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб), експресиран в раковите клетки, с последващия цитотоксичен имунен отговор. Чрез блокиране на свързването на тези контролни точки с техните партньорски протеини, ICI инхибира сигнала „изключен“, активирайки Т клетките и стимулирайки убийство на раковите клетки. Макар че тяхната патофизиология не е ясно дефинирана, ICI може да предизвика и свръхактивиране на Т клетки срещу неракови тъкани, което води до имуносвързани неблагоприятни събития.[317] Свързаните с имунитета СС нежелани реакции могат да доведат до живото-застрашаващи СС усложнения като фулминантен миокардит, миоперикардит, сърдечна дисфункция, аритмии или МИ, което води често до прекъсване на ICI.[318,319]

Най-голямата серия случаи от 122 пациенти с миокардит свързан с ICI са имали ранна поява на симптоми (средно 30 дни след първоначалното излагане на ICI) и до 50% са починали.[320] Късните СС събития (>90 дни) са по-слабо характеризирани, но обикновено показват по-висок риск от невъзпалителна СН, прогресивна атеросклероза, хипертония и проценти смъртност.[321] Други сърдечносъдови токсичности, описани по време на ICI терапията, са МИ, AV блок, надкамерни и камерни аритмии, внезапна смърт, Такоцубо-подобен синдром, невъзпалителни СН, хиперхолестеролемия, перикардит, перикарден излив, исхемичен инсулт и VTE.[322] Метаанализ, включващ 32 518 пациенти, получаващи лечение с ICI, съобщава за повишен риск от миокардит, перикардни заболявания, СН, дислипидемия, МИ и церебрална артериална исхемия.[323] Състоянията, свързани с висок базален риск от СС токсичност, свързан с ICI, включват двойна ICI терапия (напр. ипилимумаб и ниволумаб), комбинирана ICI терапия с други кардиотоксични терапии и пациенти със свързани с ICI не-СС събития или предшестващи CTRCD или ССЗ (*Фигура 20*).[324,325] Всички пациенти на лечение с ICI трябва да имат базална ЕКГ и базален тропонинов анализ (*Фигура 20*).[326–329] Пациентите с висок риск трябва да имат допълнително базална ТТЕ оценка. Поради липсата на препоръки, основани на доказателства, мониторирането на ICI терапията е предизвикателство. След започване на терапията трябва да се прави проверка на ЕКГ, cTn и NP.[330–332] В проучването JAVELIN, което оценява авелумаб плюс акситиниб спрямо сунитиниб, по време на лечението не се установява клинична стойност на рутинното мониториране с ТТЕ при безсимптомни паци-



Фигура 20: Сърдечносъдово проследяване при пациенти, лекувани с инхибитори на имунната контролна точка.
BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН, артериално налягане; C, химиотерапевтичен цикъл; cTn, сърдечен тропонин; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; M, месеци; NP, натриуретични пептиди (включително BNP и NT-proBNP); NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; TTE, трансторакална ехокардиография.
[a] Включително физикално изследване, АН, липиден профил и HbA1c.
[b] Двойна ICI, комбинирана ICI-кардиотоксична терапия, свързани с ICI не-CC събития, предшестващо CTRCD или CC3.
[c] На всеки три цикъла до завършване на терапията за откриване на субклинична CC токсичност, свързана с ICI.
[d] При пациенти, които се нуждаят от дългосрочно (>12 месеца) ICI лечение.

енти.[333] Въпреки това, при пациенти с висок риск и при тези с високи базални нива на cTn, може да се вземе предвид мониториране на TTE. При пациенти, които развиват аномалии в ЕКГ, нови биомаркерни промени или нови сърдечни симптоми по което и да е време, има твърди препоръки за незабавна кардио-онкологична оценка, включително TTE, за оценка на LVEF и GLS, както и CMR, при съмнение за миокардит (*Таблица 3*).[334]

Препоръки
Таблица 15: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на имунотерапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
ЕКГ, NP и cTn измервания се препоръчват при всички пациенти преди започване на ICI терапия.[333]	I	B

Продължава

Продължение

Базовата ехокардиография се препоръчва при високорискови пациентис преди започване на ICI терапия.[333]	I	B
Базова ехокардиография може да се има предвид при всички пациенти преди започване на ICI терапия.	IIb	C
Серийни измервания на ЕКГ и cTn трябва да се вземат предвид преди ICI дози 2, 3 и 4 и ако са нормални, да се намалят до всеки три дози до завършване на терапията, за да се открие субклинична свързана с СС токсичност на ICI.[333]	IIa	B
Оценка на СС3 се препоръчва на всеки 6–12 месеца при високорискови пациенти,с които се нуждаят от дългосрочно (>12 месечно) лечение с ICI.[321–323,335,336]	I	C
Оценка на СС3 може да се вземе предвид на всеки 6–12 месеца при всички пациенти, които се нуждаят от дългосрочно лечение (>12 месеца) лечение с ICI.	IIb	C

BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН, артериално налягане; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; СС, сърдечносъдови; СС3, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; NP, натриуретични пептиди; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Двойна ICI, комбинирана ICI-кардиотоксична терапия; Свързани с ICI не-СС събития, предшестваща CTRCD или СС3.
[d] Физикален преглед, АН, NP (BNP или NT-proBNP), липиден профил, HbA1c и ЕКГ.

5.5.10. Терапии за намаляване на нивата на андроген при рак на простатата

Андрогенна депривационна терапия (ADT) се предписва при 40% от мъжете с рак на простатата като новодобавена и/или добавена терапия към RT, или за биохимичен рецидив след операция за рак на простатата. Агонистите на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) са най-често предписваните ADT. Въпреки това, агонистите на GnRH се свързват с повишен СС риск и смъртност, особено при пациенти с рак на простатата на възраст над 60 години.[337,338] Стратификацията на основния риск при пациенти, нуждаещи се от агонисти на GnRH, зависи от риска от съдово заболяване (*Фигура 21*).[339,340] Няма разработени специални калкулатори за риск от СС токсичност при получаващи AD пациенти. Консенсус на авторите е да се препоръча SCORE2 или SCORE2-OP за стратифициране на СС риска при пациенти, получаващи ADT без предшестваща СС3.[19]

Употребата на GnRH антагонисти представлява алтернатива при лечението на рак на простатата и предклинични и клинични (изпитване HERO)[341] данни показват, че употребата на GnRH антагонисти е свързана със значително по-ниска обща смъртност и СС събития в сравнение с агонистите.[342] Въпреки това, в тази област са необходими повече изследвания. В проучването PRONOUNCE не е наблюдавана разлика в 1-годишния MACE между дегареликс (GnRH антагонист) и леупролид (GnRH агонист), въпреки ранното спиране на изпитването.[343] Открити са по-ниски нива на СС събития в сравнение с предишните проучвания и всички пациенти са преценени от кардиолог при включването им (което е довело до оптимално лечение на CVRF).[343]

Основните СС ефекти, които трябва да се имат предвид, са хипертония, ЗД, исхемична болест на сърцето (ИБС) и CTRCD.[339,344] ADT рядко се свързва с удължаване на QTc и рядко предизвиква torsade de pointes (TdP) чрез блокада на тестостероновите ефекти върху камерната реполяризация.[345,346] Препоръчва се ЕКГ мониториране и коригиране на факторите, предизвикващи удължаване на QT интервала (вж. *Раздел 6.4.2*; *Таблица 9*; Допълнителни данни, *Таблица S13*)[340,347,348] по време на лечение на простатен рак, ако базалният QTc интервал е удължен.[49,339,340,347,349,350]

Препоръки Таблица 16: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на андроген-депривационна терапия за рак на простатата

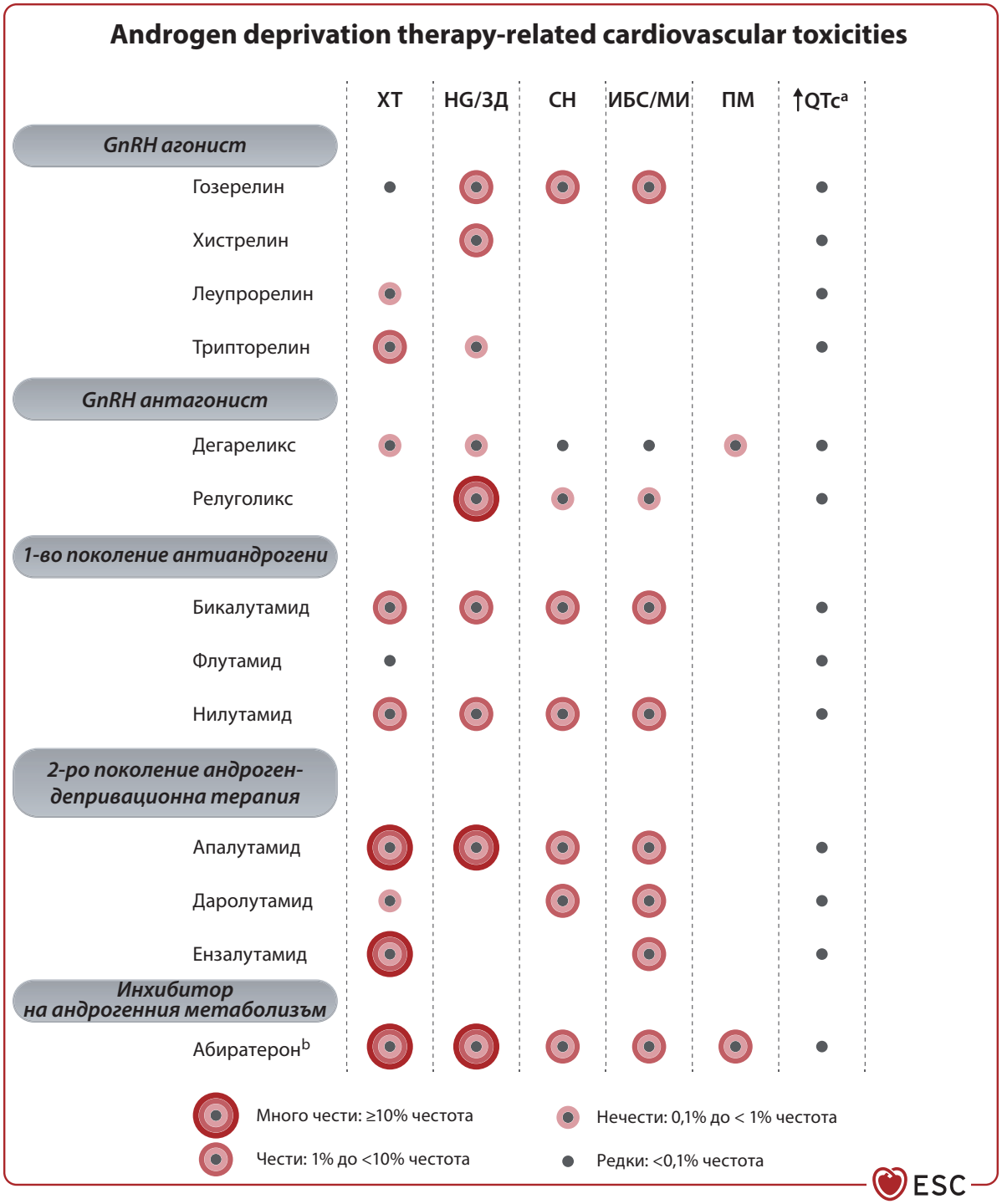
Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Базова оценка на сърдечносъдовия риск[c] и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален СС3 риск със SCORE2 или SCORE2-OP[d] се препоръчват при пациенти без предшестващо СС3, лекувани с ADT.[19,341,342]	I	B
Базови и серийни ЕКГ се препоръчват при пациенти с риск от удължаване на QTc по време на терапия с ADT.[e] [339–342]	I	B
GnRH антагонист трябва да се има предвид при пациенти с предшестваща симптомна CAD[f], които се нуждаят от ADT.[341,342]	IIa	B
Препоръчва се годишна оценка на СС риска по време на ADT.[19,339,341,342]	I	B

ОКС, остри коронарни синдроми; ADT, андрогенна депривационна терапия; АН, артериално налягане; CAD, коронарна артериална болест; CCS, хронични коронарни синдроми; СС, сърдечносъдови; СС3, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; GnRH, гонадотропин-освобождаващ хормон; HbA1c, гликиран хемоглобин; QTc, коригиран QT интервал; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск 2 – по-стари хора.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Препоръчва се артериално налягане, липиди, глюкоза на гладно, HbA1c, ЕКГ, обучение на пациентите за здравословен начин на живот и контрол на рисковите фактори в начина на живот.
[d] Стратификация на СС риск със SCORE2 (<70 години) или SCORE2-OP (≥70 години): <50 години: нисък риск <2,5%, умерен риск 2,5% до <7,5%, висок риск ≥7,5%; 50–69 години: нисък риск <5%; умерен риск 5% до <10%; висок риск ≥10%; ≥70 години: нисък риск <7,5%, умерен риск 7,5% до <15%, висок риск ≥15%.
[e] Вижте *Таблица 9*.
[f] CCS и ОКС.

5.5.11. Ендокринни терапии за рак на гърдата

Ендокринната терапия е обичайно лечение, тъй като 65-70% от всички ранни и метастатични пациенти с BC развиват заболяване, реагиращо на хормонални рецептори.[22] Селективните модулатори на естрогенните рецептори (тамоксифен, торемифен) или ароматазните инхибитори (AI) (летрозол, анастрозол или екземестан) се препоръчват при ранен (EBC) в зависимост от менопаузалния статус, съпътстващите заболявания и риска от рецидив на заболяването. Употребата на AI в комбинация с инхибитори на циклин-зависима киназа (CDK) 4/6 се препоръчва като терапия от първа или втора линия при пациенти с положителен за хормонален рецептор/HER2-отрицателен метастатичен BC.

Употребата на AI повишава риска от дислипидемия, метаболитен синдром, хипертония, СН и МИ.[339] В проучване ATAC („Аримидекс“ и тамоксифен самостоятелно или в



Фигура 21: Андрогенна депривационна терапия свързана със сърдечносъдова токсичност.

ADT, андрогенна депривационна терапия; ПМ, предсърдно мъждене; ЗД, захарен диабет; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; GnRH, гонадотропин-освобождаващ хормон; СН, сърдечна недостатъчност; HG, хипергликемия; ХТ, хипертония; ИБС, исхемична болест на сърцето; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; МИ, миокарден инфаркт; ↑QTc, коригирано удължаване на QT интервала; TdP, torsade de pointes. Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на постмаркетингова употреба, са изброени по системо-органни класове (в MedDRA) и честота. Ако честотата е неизвестна или не може да бъде оценена от наличните данни, е оставено празно място.

[a] ADT може да удължи QTc интервала. При пациенти с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, приемащи съпътстващи лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за TdP преди започване на лечението.

[b] Повишен риск от удължаване на QTc в комбинация с ADT.[49,339,340,349,350]

Фигурата е разработена от информация за предписване на EMA,[252] Информация за предписване от FDA.[253]

комбинация), пациентите лекувани с анастрозол с предшестваща CAD са имали повече СС събития (17% срещу 10%) и повишаване на нивото на холестерола (9% срещу 5%) в сравнение с тези лекувани с тамоксифен.[351,352] По същия начин, СН е била значително по-честа с летрозол в сравнение с тамоксифен в проучване BIG (Breast International Group).[1–98.353] По-дългото времетраене на лечението с AI е било свързано с повишени шансове за развитие на ССЗ в два големи мета-анализа.[354,355] Значително по-висок риск от ВТЕ беше трайно демонстриран с тамоксифен[351,353] и не се препоръчва при пациенти с риск от тромбоза. Установено е, че торемифен и високи дози тамоксифен удължават QTc интервала[339,340]; не са публикувани данни обаче за риска при пациенти, лекувани със стандартната доза тамоксифен, използвана при ВС (20 mg/ден).

Рисковете от VTE, хиперхолестеролемия и ССЗ трябва да се обсъдят с пациентите, като същевременно се признае, че абсолютните ползи от предотвратяването на рецидив на ВС обикновено надвишават СС рискове.[339] При пациенти на възраст <70 години без клинични прояви на атеросклеротично заболяване, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален ССЗ риск със SCORE2 (при възраст ≥70 години, SCORE2-OP).[19] Нивата на холестерола и АН трябва да се проследяват редовно при пациенти получаващи AI.[356] Физическата активност и здравословното хранене също се препоръчват с цел намаляване на теглото и холестеролните нива. Силно се препоръчва спиране на тютюнопушенето за намаляване на СС риск (т.е. CAD по време на терапия с AI и VTE по време на терапия с тамоксифен).

Препоръки Таблица 17: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на ендокринна терапия за рак на гърдата

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Оценка на базалния СС риск[c] и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален ССЗ риск със SCORE2 или SCORE2-OP[d,e] се препоръчва при пациенти с ВС, получаващи хормонални терапии без предшестваща ССЗ.19	I	C
Препоръчва се годишна оценка на СС рискс по време на хормонална терапия при пациенти с ВС и висок 10-годишен риск от (фатални и нефатални) СС събития по SCORE2/SCORE2-OP.[d,e]	I	C
Оценката на СС рискс трябва да се взема предвид на всеки 5 години при пациенти с ВС с нисък или умерен 10-годишен риск от (фатални и нефатални) СС събития според SCORE2/SCORE2-OP.[d,e]	IIa	C

ВС, рак на гърдата; АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; SCORE2, Систематична оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Систематична оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни хора.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] АН, липиди, глюкоза на гладно, HbA1c, ЕКГ и обучение на пациентите за здравословен начин на живот и контрол на рисковите фактори за начина на живот.

[d] Или други валидирани СС рискови скорове.

[e] SCORE2 (<70 години) или SCORE2-OP (≥70 години) Стратификация на СС риск: <50 години: нисък риск <2,5%, умерен риск 2,5% до <7,5%, висок риск ≥7,5%; 50–69 години: нисък риск <5%; умерен риск 5% до <10%; висок риск ≥10%; ≥70 години: нисък риск <7,5%, умерен риск 7,5% до <15%, висок риск ≥15%.[19]

5.5.12. Инхибитори на циклин-зависима киназа 4/6

Употребата на CDK 4/6 инхибитори (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) в комбинация с ендокринна терапия е одобрена за лечение на пациенти с положителен за хормонални рецептори/HER2-негативен метастатичен ВС. Тази комбинация е довела до подобрения в преживяемостта без прогресия, а в някои проучвания и в общата преживяемост.[357–359] CDK 4/6 инхибиторите са показали потенциал за удължаване на QT интервала,[339,360] особено с рибоциклиб. Изпитванията фаза III на рибоциклиб включват рутинно ЕКГ мониториране.[361–368] Препоръчва се базална ЕКГ и ЕКГ трябва да се повтори на 14-ия ден от първия цикъл, преди втория цикъл, с всяко увеличение на дозата и според клиничните показания.[357]

При пациенти, които вече имат или са изложени на значителен риск от удължаване на QT интервала (*Раздел 6.4.2*), рисковете/ползите за рибоциклиб трябва да бъдат обсъдени от MDT. Важно е, че употребата на рибоциклиб трябва да се избягва в комбинация с лекарства, за които е известно че удължават QT интервала и/или силни инхибитори на CYP3A.[357]

Информацията за предписване не препоръчва рибоциклиб в комбинация с тамоксифен, поради по-висок риск от удължаване на QTc интервала.[252,367]

Препоръки Таблица 18: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на терапия с инхибитор на циклин-зависима киназа 4/6

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се мониториране на QTc[c,d] в началото и на 14 и 28 дни при всички пациенти с рак, получаващи рибоциклиб.[361,365,367,368]	I	A
Препоръчва се мониториране на QTcc,d при пациенти, лекувани с рибоциклиб при всяко увеличение на дозата.[361,365,367,368]	I	B
Трябва да се вземе предвид проследяване на QTcc при пациенти, лекувани с палбоциклиб или абемациклиб, които имат базално QTc над нормалния диапазонс или други състояния, които могат да удължат QTc интервала.[e]	IIa	C

QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал чрез използване на корекцията на Fridericia.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] QT интервалът при използване на корекцията на Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) е предпочитаният метод при пациенти с рак. Горната 99% граница на нормата за стойностите на QTc в общата популация са 450 ms за мъже и 460 ms за жени.[369]

[d] Съгласно Европейската агенция по лекарствата: (1) рибоциклиб трябва да бъде прекъсната при QTcF > 480 ms; (2) ако удължаването на QTcF се подобрява до <481 ms, възобновете лечението със същото ниво на дозата; (3) ако QTcF ≥ 481 ms се повтори, прекъснете приема, докато QTcF се подобри до <481 ms и след това възобновете рибоциклиб при следващото по-ниско ниво на дозата.

[e] Вижте *Раздел 6.4.2* и *Таблица 8*.

5.5.13. Инхибитори на киназата на анапластичния лимфом

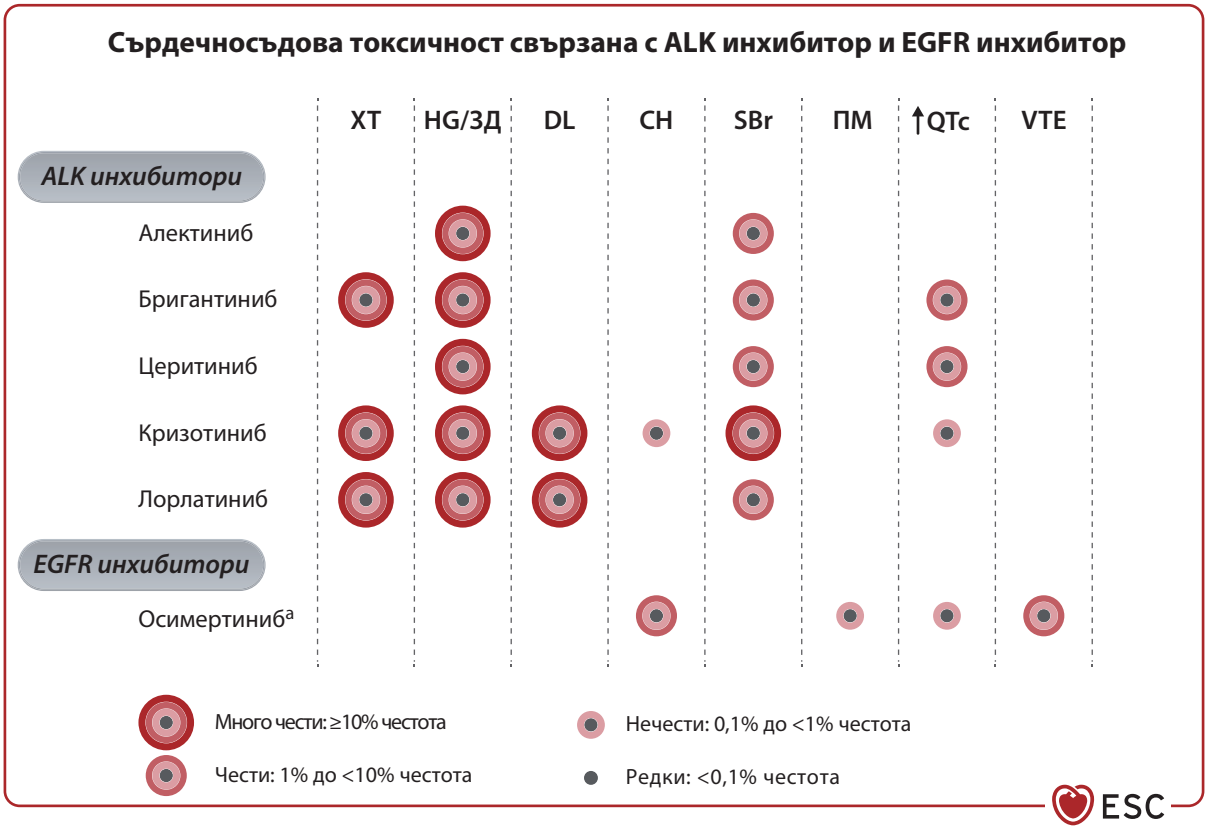
Пациенти с рак, лекувани с инхибитори на анапластичната лимфомна киназа (ALK), могат да развият неблагоприятни СС събития, включително синусова брадикардия, AV блок, удължаване на QTc интервала, хипертония, хиперглике-

мия и дислипидемия.[370,371] ОКС и СН се описват рядко при кризотиниб.[372] При пациенти, преди започване на ALK инхибитор, особено кризотиниб, се препоръчва базална ЕКГ и на пациентите би трябвало да се направи ЕКГ 4 седмици след началото на лечението и на всеки 3-6 месеца след това, особено ако изходната ЕКГ не е нормална. При пациенти лекувани с бригатиниб или лорлатиниб трябва да се вземе предвид домашно мониториране на АН. При пациентите, получаващи лечение с лорлатиниб или кризотиниб, трябва да се проверяват нивата на холестерола на всеки 3-6 месеца и да се лекуват, ако са повишени.

5.5.14. Рецепторни инхибитори на епидермалния растежен фактор

Озимертиниб е перорален необратим рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR)-TKI, одобрен за пациенти с не-дребноклетъчен рак на белия дроб, експресиращ EGFR мутации. Последните данни показват, че озимертиниб е свързан с повишен риск от удължаване на QTc интервала, ПМ, ВТЕ, LVD и СН (*Фигура 22*).[373,374] Проучване при 123 пациенти с EGFR-мутантен не-дребноклетъчен рак на белия дроб лекувани с озимертиниб съобщава за честота 4,9% на СН или МИ и значително понижение на LVEF <53% при 11% от пациентите с ТТЕ наблюдение.[375] Съществуваща хипертония и по-голяма възраст са рискови фактори за LVD и СН (3,9% и съответно 2,6% честота).[376] LVD и СН са по-чести през първата година от лечението.[376]

Препоръчва се базална стратификация на СС риск, ЕКГ и ТТЕ преди започване на озимертиниб. Трябва да се вземе предвид тримесечно ехокардиографско проследяване за нова LVD по време на лечение с озимертиниб. Препоръчва се също и внимателно мониториране на нивата на магнезий, за да се сведе до минимум рискът от индуцирана от озимертиниб хипомагнезиемия и удължаване на QTc интервала.



Фигура 22: Кардиоваскуларна токсичност, свързана с киназа на анапластичния лимфом и инхибитор на рецептор на епидермален растежен фактор.

ПМ, предсърдно мъждене; ALK, анапластична лимфомна киназа; DL, дислипидемия; ЗД, захарен диабет; EGFR, рецептор на епидермален растежен фактор; EMA, Европейска агенция по лекарствата; FDA, Администрация по храните и лекарствата; СН, сърдечна недостатъчност; HG, хипергликемия; XT, хипертония; MedDRA, медицински речник за регулаторни дейности; QTc, коригирано удължаване на QT интервала; SBr, синусова брадикардия; VTE, венозен тромбоемболизъм. Нежеланите реакции, съобщени в множество клинични проучвания или по време на постмаркетингова употреба, са изброени по системо-органни класове (в MedDRA) и честота. Ако честотата е неизвестна или не може да бъде оценена от наличните данни, е оставено празно място.

[a] Осимертиниб повишава риска от хипомагнезиемия.

Фигурата е разработена от информацията за предписване на EMA,[252] информацията за предписване на FDA.[253]

Препоръки Таблица 19: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на прием на анапластична лимфомна киназа и инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се базална оценка на СС риск[c] при пациенти преди приема на ALK инхибитори и EGFR инхибитори.	I	C
Базална ехокардиография се препоръчва при всички пациенти с рак преди започване на озимертиниб.[376]	I	B
Домашно мониториране на АН трябва да се вземе предвид при пациенти, лекувани с бригатиниб, кризотиниб или лорлатиниб	IIa	C
При пациенти на кризотиниб и лорлатиниб трябва да се има предвид изследване на холестеролния профил на всеки 3-6 месеца.	IIa	C
Ехокардиография трябва да се прави на всеки 3 месеца при пациенти по време на терапия с озимертиниб.[376]	IIa	B
ЕКГ трябва да се има предвид 4 седмици след започване на терапията и на всеки 3–6 месеца при пациенти по време на терапия с ALK инхибитор.	IIa	C

ALK, анапластична лимфомна киназа; АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; EGFR, рецептор на епидермален растежен фактор; HbA1c, гликиран хемоглобин.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Физикален преглед, измерване на АН, ЕКГ, липиден профил и измерване на HbA1c.

5.5.15. Химерни антигенни рецепторни Т-клетъчни и тумор-инфилтриращи лимфоцити терапии

CAR-T терапията се използва за лечение на остра лимфоцитна левкемия и агресивни В-клетъчни лимфоми.[377] Въпреки че докладваната честота е променлива, все повече се признава връзката между CAR-T терапията и CTR-CVT, включително LVD, СН, сърдечни аритмии, перикарден излив, TTS и сърдечен арест.[378–383] Доказано е, че повечето от описаните видове СС токсичност са свързани с появата на синдрома на освобождаване на цитокини (CRS).[377,384] При всички пациенти се препоръчва базална СС оценка, включваща ЕКГ, NP и cTn. Изходното ниво на TTE също трябва да се вземе предвид, особено при пациенти с предшестващи CVRF и ССЗ. След получаване на терапия с CAR-T, пациентите могат да развият системни възпалителни синдроми.[385] CRS трябва да се подозира, когато пациентът развие треска, с или без тахипнея, тахикардия, хипотония, хипоксия и/или друга крайна органна дисфункция часове до дни след лечението.[385] Необходима е висока степен на съмнение, за да се диагностицира CRS и да се разграничи от други състояния, които възникват при тези условия (инфекции, СН, лекарствени реакции и БЕ).[378,38]6 Сред възрастните е имало връзка между CRS и СС събития. Повишаване на cTn обикновено се наблюдава при пациенти с CRS и е свързано с повишен риск от последващи СС събития.[378] В скорошно ретроспективно проучване за фармакологична бдителност CAR-T се свързва с тахиаритмии (ПМ е най-честата, следвана от камерните аритмии), кардиомиопатия и плеврални и перикардни заболявания.[379] В световен мащаб смъртността от СС и белодробни нежелани събития е била 30,9%.[378,379,387] Ранната сърдечна оценка при пациенти с повишен cTn трябва да включва NP, ЕКГ и ехокардиография (вижте *Раздел 6.1.4* за лечението).[388] Възприетата клетъчна терапия с TIL се очерта като ефективна форма за лечение на неоперабилен метастатичен меланом в стадий III/IV. При TIL СС токсичността изглежда е свързана с директната миокардна и съдова токсичност.[380] Оценката на изходното ниво и СС наблюдението при пациенти преди TIL терапия е същият път, препоръчван и при CAR-T терапии.

Препоръки Таблица 20: Препоръки за базална оценка на риска и мониториране при пациенти, получаващи терапии с химерен антигенен рецептор на Т-клетка и тумор-инфилтриращи лимфоцити

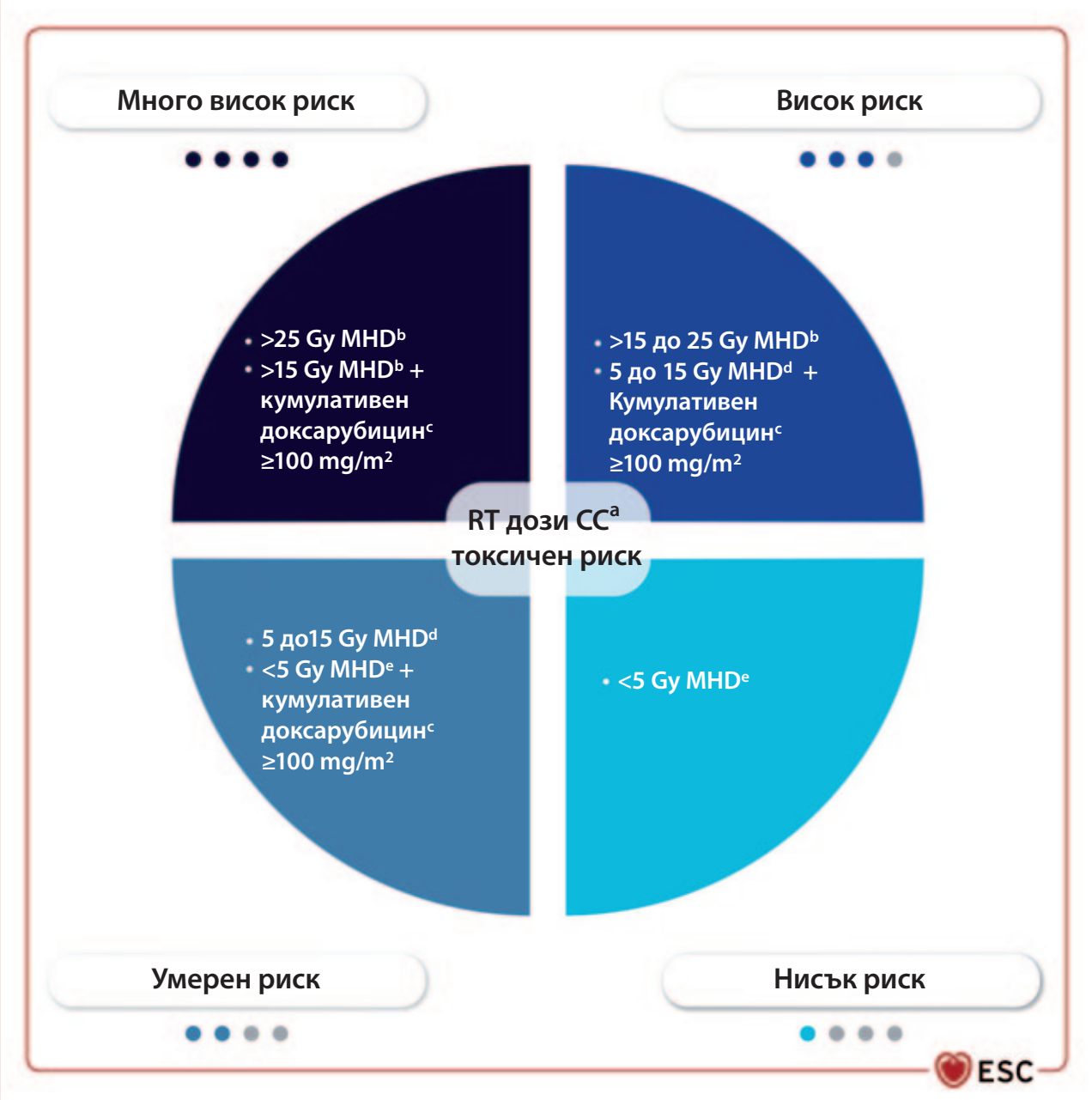
Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Базални ЕКГ, NP и cTn се препоръчват при всички пациенти с рак преди започване на CAR-T и TIL терапии.[388]	I	C
Препоръчва се изходна ехокардиография при пациенти с предшестващо ССЗ преди започване на CAR-T и TIL терапии.[388]	I	C
Преди започване на CAR-T и TIL терапии трябва да се има предвид базална ехокардиография.[388]	IIa	C
Измерване на NP, cTn и ехокардиография се препоръчва при пациенти, които развиват CRS на ASTCT ≥ 2.[c] [378,388]	I	C

ASTCT, Американско дружество за трансплантация и клетъчна терапия; CAR-T, химерен антигенен рецептор Т клетка; CRS, синдром на освобождаване на цитокини; cTn, сърдечен тропонин; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; NP, натриуретични пептиди; TIL, тумор-инфилтриращи лимфоцити.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Определете степента на CRS според оценката по ASTCT: Степен 1: треска; Степен 2: треска С хипотония, която не изисква вазопресори И/ИЛИ хипоксия, изискваща нисък назален приток на кислород; Степен 3: треска И хипотония, изискваща един вазопресор ± вазопресин И/ИЛИ хипоксия, изискваща назална канюла с висок приток или маска за лице, или маска без повторно дишане, или маска на Вентури; Степен 4: треска И хипотония, изискващи множество вазопресори, без вазопресин И/ИЛИ хипоксия, изискваща положително налягане в дихателните пътища.

5.5.16. Лъчетерапия

RT повишава риска от развитие на последващо ССЗ и периферна артериална болест (ПАБ).[173,389–394] Има продължаващ дебат относно най-безопасната доза радиация, кои сърдечни субструктури са най-чувствителни към увреждане, предизвикано от RT, и най-подходящите стратегии за минимизиране на RT- свързана ССЗ.[395,396] Сърцето се счита за радио-чувствителен „рисков орган“ по време на RT и радиационната експозиция на сърцето трябва да се поддържа толкова ниска, колкото е разумно постижимо, тъй като няма „безопасна“ доза (*Фигура 23*).[389,390] Категоризация на риска индуцирана от RT СС токсичност на базата на MHD[389,397] се препоръчва спрямо категоризиране на базата на предписаната доза, която може да не отразява точно излагането на сърдечна радиация (напр. 35 Grey [Gy] предписана доза за приблизително 70% от сърцето е еквивалентна на приблизително 25 Gy MHD, докато 35 Gy предписана доза до прибли-

зително 40% от сърцето е еквивалентна на приблизително 15 Gy MHD). MHD обаче не е перфектен показател и при някои пациенти много малка част от сърцето може да бъде облъчена до много висока доза, което все още носи значителен риск въпреки ниската MHD.[398] Следователно, в зависимост от разпределението на дозата и експозицията на специфич-



Фигура 23: Средна сърдечна доза лъчетерапия и съответният риск от сърдечносъдова токсичност.

CC, сърдечносъдови; Gy, Грей; MHD, средна сърдечна доза; RT, лъчетерапия.

[a] Препоръчва се категоризация на риска от PT на базата на MHD пред категоризацията въз основа на предписаната доза, която може да не отразява точно излагането на сърдечна радиация. В зависимост от разпределението на дозата и излагането на специфични сърдечни субструктури (както и клиничните рискови фактори), лекуващият екип може да прецени, че пациентът принадлежи към категория с по-висок риск. В допълнение, пациентът може да бъде оценен като принадлежащ към категория с по-нисък риск, ако само малка част от сърцето е била изложена на относително ниска предписана доза.[397,399-401]

[b] Или предписана RT ≥ 35 Gy до обем излагане на сърцето, ако MHD не е налична. Обърнете внимание, че в този случай ограничената информация за експозицията на сърцето не позволява да се направи разлика между високорискови и много високорискови категории.

[c] Или еквивалент.

[d] Или предписана RT 15–34 Gy до обема излагане на сърцето, ако MHD не е налична.

[e] Или предписано RT < 15 Gy до обема излагане на сърцето, ако MHD не е налична.

ни сърдечни субструктури и CVRF, тимът за лечение на рак може да прецени, че пациентът принадлежи към по-високо рискова категория.[397,399–401]

Стратегиите за предотвратяване и смекчаване на сърдечносъдовите усложнения от RT са фокусирани върху намаляването на радиационната експозиция на сърцето и сърдечносъдовите субструктури по време на лечение за рак и включват следното:

1) Модификация на лечението на рака, за да се избегне RT. Това подчертава значението на интегрирането на персонализираната кардио-онкологична оценка.[402–404]
2) Промяна на дозата и обема на лечението с RT, когато е възможно. Протоколите за RT трябва да имат за цел минималния необходим обем към минималната доза, необходима за получаване на желаната клинична полза.
3) Модифицирането на техниките за доставяне с цел намаляване на радиационната експозиция на сърцето трябва да доведе до значително намаляване на риска. Съвременните щадящи сърцето стратегии за RT включват: оптимално използване на съвременни фотонни RT технологии с модулиран интензитет; използването на дълбоко вдишване със задържане на дишането или респираторни техники при ВС,[405] лимфом,[406] и рак на белия дроб[407]; или използване на образно насочена RT, за да се гарантира точността на доставяне и терапия с протонен лъч.[408]

Честотата на сърдечните събития след ЛТ може да варира в зависимост от рисковите фактори на пациента и синергичните ефекти на радиацията с други кардиотоксични ракови лечения.[12,173]

Не са известни вторични превантивни мерки, специфични за RT (напр. медикаментозно лечение) за намаляване на риска от СС събития след RT. Въпреки това, като се има предвид известното значение на конвенционалната CVRF върху честотата на свързаните с RT инциденти, оптимизирането на модифицируемата CVRF се препоръчва при всички пациенти преди и след RT.

Препоръки Таблица 21: Препоръки за базална оценка на риска на пациенти преди лъчетерапия до обем, който включва сърцето

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се базална оценка на СС риск[c] и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE2 или SCORE2-OPd.[19,389]	I	B
Трябва да се вземе предвид базална ехокардиография при пациенти с предшестващо ССЗ преди RT с обем, който включва сърцето.	IIa	C

АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; RT, лъчетерапия; SCORE2, Систематична оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Систематична оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни хора.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] АН, липиди, глюкоза на гладно, HbA1c, ЕКГ и обучение на пациентите за здравословен начин на живот и контрол на рисковите фактори на начина на живот.

[d] SCORE2 (<70 години) или SCORE2-OP (≥70 години) Стратификация на СС риска: <50 години: нисък риск <2,5%, умерен риск 2,5% до <7,5%, висок риск ≥7,5%; 50–69 години: нисък риск <5%; умерен риск 5% до <10%; висок риск ≥10%; ≥70 години: нисък риск <7,5%, умерен риск 7,5% до <15%, висок риск ≥15%.[19]

5.5.17. Трансплантация на хематопоетични стволови клетки

HSCT представлява потенциално лечебна терапевтична възможност за много хематологични злокачествени заболявания. Подобренията в техниките за HSCT и поддържащите стратегии са намалили значително свързаната с лечението смъртност (Допълнителни данни, *Таблица S14)*.[409,410] Налице е нарастващо потвърждение за свързаната с HSCT СС токсичност и оцелелите от HSCT представляват популация с висок бъдещ риск от СС. Няколко фактора допринасят за определяне на риска от свързана с HSCT СС токсичност, включително типа HSCT (по-висок риск след алогенна HSCT), множество неконтролирани CVRF, предшестващи СС състояния (ПМ или предсърдно трептене, синдром на болния синус, камерни аритмии, CAD, МИ, умерена до тежка VHD и СН или LVEF <50%),[411] директни кардиотоксични ефекти на противоракови терапии, получени преди и по време на HSCT (антрациклин-комбиниран индукционен режим, медиастинална RT, облъчване на цялото тяло или базиран на циклофосфамид режим на кондициониране) (Допълнителни данни, *Таблица S14*) и развитието на болестта присадка срещу приемник (GVHD), тромботична микроангиопатия или сепсис.[410,412] В ранната фаза след HSCT (<100 дни), най-честото СС събитие е ПМ, въпреки че някои пациенти могат да получат СН, хипертония, хипотония, перикарден излив или VTE.[413,414] Късната токсичност включва ЗД, дислипидемия, метаболитен синдром, хипертония, СН, CAD, нарушения на проводимостта и перикарден излив.[410] Острата GVHD е свързана с тромбоза и възпалително миокардно увреждане (миокардит, СН, аномалии на проводимостта, аритмии и перикардни изливи), а хроничната GVHD е свързана с повишен риск от хипертония, ЗД и дислипидемия.[415,416]

Цялостната СС оценка, включително оценка на NP, ЕКГ и TTE, се превърна в основен компонент на оценката преди HSCT[409,410] за откриване на не-диагностицирано ССЗ, стратификация на риска от CTR-CVT и оптимизиране на предшестващите СС състояния.[411,417–420] При ранното проследяване, при високорискови реципиенти на HSCT се препоръчва мониториране на TTE на 3-тия и 12-тия месец, тъй като LVEF и GLS могат да намалеят след трансплантация (вж. *Раздел 7*). Независими фактори, свързани с дългосрочно ССЗ при оцелели от HSCT, са алогенна HSCT, предшестващо ССЗ или

Препоръки Таблица 22: Препоръки за базална оценка на риска при пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При пациенти с HSCT се препоръчва базална и серийна оценка на СС риск (3 и 12 месеца, след това всяка ежегодна), включително измерване на АН, ЕКГ, измерване на липидите и HbA1c.	I	C
Ехокардиография се препоръчва при всички пациенти преди HSCT.	I	C
Преди HSCT трябва да се вземе предвид базово измерване на NP.[417,418]	IIa	C

АН, артериално налягане; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; NP, натриуретични пептиди.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

множество неконтролирани CVRF, анамнеза за лечение на рак (радиация на медиастинално или мантийно поле, алкилиращи агенти, >250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент), висок риск схеми за кондициониране (облъчване на цялото тяло, алкилиращи агенти) и GVHD.[410] *Фигура 24* обобщава стратегии за превенция и намаляване на СС усложнения при пациенти, подложени на HSCT.

5.5.18. Други ракови лечения

Няколко други терапии за рак могат също да предизвикат клинично значими СС събития. Циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксани (паклитаксел и доцетаксел) могат да индуцират миокардна дисфункция и СН.[4] СС токсичност на циклофосфамид се наблюдава предимно при пациенти, получаващи високи дози (>140 mg/kg) преди HSCT и обикновено се появява в рамките на дни след прилагане на лекарството.[410]

Химиотерапията, съдържаща платин (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) може да причини съдово заболяване (вазоспазъм, МИ и венозна и артериална тромбоза). Те могат да възникнат по време на лечението и също така да допринесат за повишен дългосрочен риск от CAD при оцелелите. Пациентите с рак на тестисите, лекувани с цисплатин, имат по-висок риск от съдово заболяване при дългосрочно проследяване.[421] Рискът за отделния пациент все още е трудно да се предскаже, но по време и след терапията се препоръчват промени в начина на живот, висока степен на клинично подозрение при пациенти, които изпитват гръдна болка и внимателно проследяване на CVRF.[422] Цисплатин[422] причинява рядко СН; но, тъй като изисква прилагане на висока i.v. обем, за да се избегне бъбречна токсичност, пациентите с предшестващо ССЗ могат да развият симптомна СН.

Арсеновият триоксид се използва за лечение на някои левкемии и миеломи. Арсеновият триоксид често удължава

Фигура 24: Рискови фактори и сърдечносъдово проследяване при пациенти, насочени за трансплантация на хематопоетични стволови клетки.

BNP, B-тип натриуретичен пептид; АН, артериално налягане; CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; СС, сърдечно-съдови; ССЗ, СС заболяване; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; GVHD, болест на присадката срещу приемника; HbA1c, гликиран хемоглобин; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; М, месеци; NP, натриуретични пептиди (включително BNP или NT-proBNP); NT-proBNP, N-терминален pro-BNP; TTE, трансторакална ехокардиография.

[a] Включително физикално изследване, АН, липиден профил и HbA1c.

[b] Радиация на медиастиналното или мантелното поле, алкилиращи агенти, >250 mg/m2 доксорубицин или еквивалент.

[c] Общо облъчване на тялото, алкилиращи агенти.

QT интервала (26–93% от пациентите) и има съобщения за живото-застрашаващи камерни тахиаритмии.[45 259] Удължаването на QTc интервала се наблюдава 1–5 седмици след инфузия на арсенов триоксид и след това се връща към изходното ниво до края на 8-та седмици. Пациенти получаващи лечение с арсенов триоксид трябва да се проследяват всяка седмица с ЕКГ през първите 8 седмици от лечението. Необходимо е също така проследяване на електролитите, тъй като арсеновият триоксид може да предизвика хипокалиемия, хипомагнезиемия и бъбречна дисфункция. Рисковите фактори за удължаване на QT интервала трябва да се контролират преди, по време и след лечение на рак (*Раздел 6.4.2*).

Няколко FMS-подобни инхибитори на тирозин киназа 3 (FLT3) (първо поколение: мидостаурин; второ поколение: гилтеритиниб) са тествани за лечение на остри миелоидни левкемии. Синдромът на диференциация предизвикан от гилтериниб (треска, диспнея, плевроперикарден излив, белодробен оток, периферен оток, хипотония, бъбречна дисфункция и обрив) изисква ранна кортикостероидна терапия и хемодинамично проследяване до изчезване на симптомите. Мидостаурин и гилтериниб могат да удължат QTc интервала и е необходимо внимателно проследяване на електролитите и минимизиране на взаимодействията лекарство-лекарство (вж. *Раздел 6.4.2*; *Таблица 9*; Допълнителни данни, *Таблици S15 и S16*).[423]

6. Диагностика и лечение на остра и подостра сърдечносъдова токсичност при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръчва се координирана MDT за обсъждане на пациенти с рак, които развиват остри СС усложнения от тяхното лечение на рак.[5] Препоръчва се насочване към специализирана кардио-онкологична служба за пациенти с рак, които имат нов CTR-CVT по време и след лечение на рак.[12] Превенцията и управлението на ССЗ при пациенти с рак обикновено следват публикуваните Препоръки на ESC за специфични ССЗ. Тази глава предоставя препоръки за лечение на CTR-CVT, който възниква по време на противораково лечение, и подчертава къде се различава подходът при пациенти с рак в сравнение с тези без рак. Решението за започване на СС лечение (лекарства, устройства) трябва да включва разглеждане на набор от фактори, включително рак и тежест на СС симптоми, прогноза на рака, текущи изисквания за лечение на рака, включително алтернативни варианти, възможни нежелани лекарствени реакции, лекарствени взаимодействия и предпочитанията на пациента. Обширен списък на лекарствените взаимодействия е предоставен в Допълнителни данни, *Таблици S15–S17*.

Препоръки Таблица 23: Препоръка за управление на сърдечносъдови заболявания и сърдечносъдова токсичност, свързана с терапията на рак при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се специализирана СС оценка[c] за оптимална диагностична обработка и лечение на пациенти с рак, които се представят с нова СС токсичност по време и след лечение на рак.[5]	I	C

СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдово заболяване.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Препоръчва се насочване към кардио-онколог, когато е възможно; алтернативно, пациентите трябва да бъдат насочени към специализиран кардиолог с опит в лечението на ССЗ при пациенти с рак.

6.1. Сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак

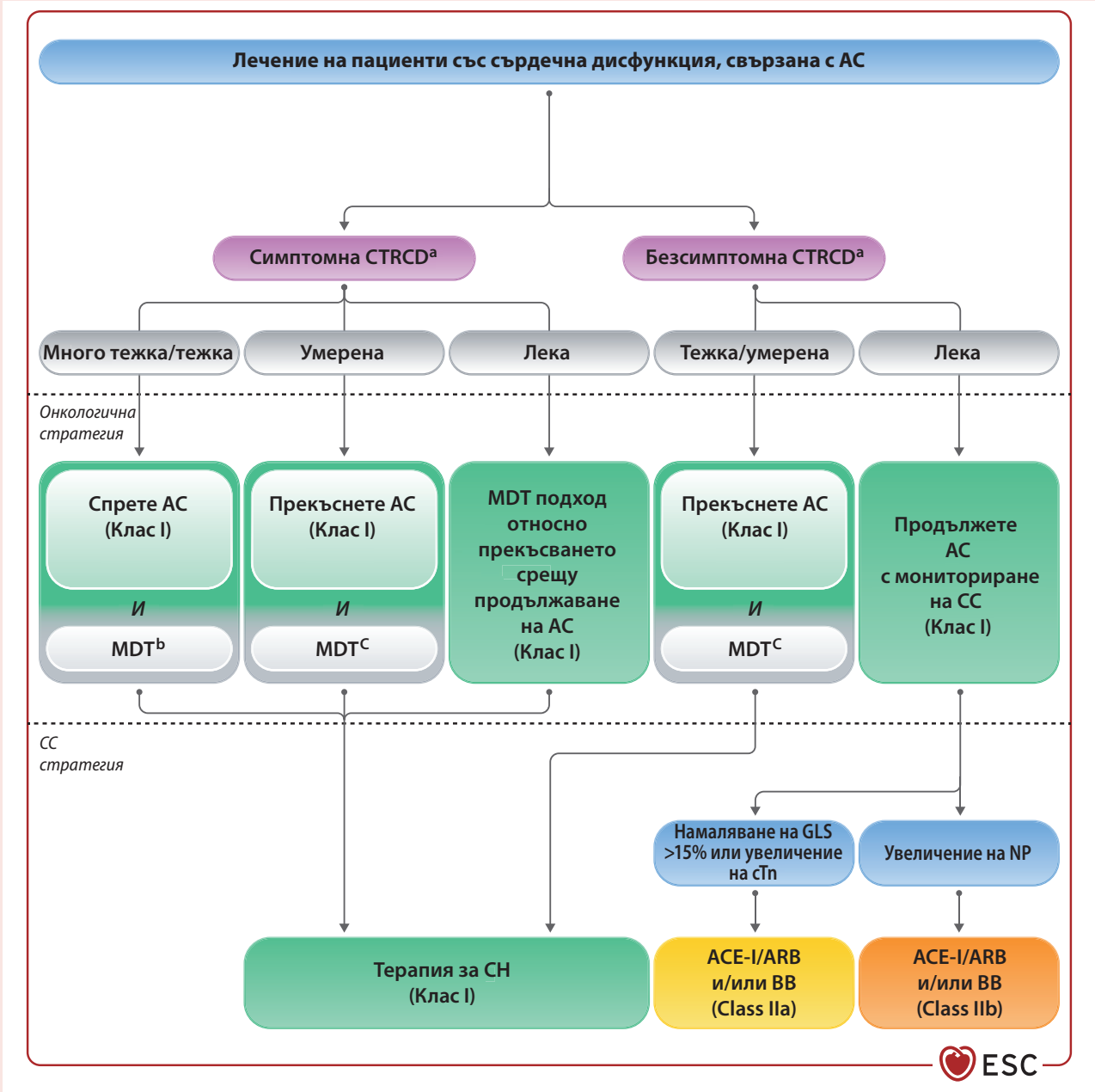
6.1.1. Сърдечна дисфункция, свързана с антрациклинова химиотерапия

CTRCD по време на антрациклинова химиотерапия може да се прояви клинично или да бъде открита при безсимптомни пациенти по време на проследяване (*Фигура 10*; *Таблица 3*).4 Диагнозата сърдечна дисфункция свързана с антрациклинова химиотерапия включва нови СС симптоми, нови патологични прояви в сърдечната функция при СС образна диагностика и/или нови увеличения на сърдечните биомаркери (*Таблица 3*). Препоръчва се обсъждане от MDT за вземане предвид на съотношението риск/полза от продължаване на антрациклиновата химиотерапия при пациенти, които развиват нова CTRCD.

Преустановяване на антрациклиновата химиотерапия се препоръчва при пациенти с рак, които развиват тежка симптомна CTRCD.[22] Има редки изключения, при които след обсъждане на MDT може да се вземе предвид повторно лечение с допълнителна антрациклинова химиотерапия, като се използват описани по-долу превантивни стратегии, и при внимателно проследяване с всеки цикъл на антрациклинова химиотерапия. Препоръчва се временно прекъсване на химиотерапията с антрациклин при пациенти, които развиват умерено изразен симптомна CTRCD, и при пациенти, които развиват умерена или тежка безсимптомна CTRCD. при пациенти, които развиват лека симптомна CTRCD по отношение на прекъсване срещу продължаване на антрациклинова химиотерапия се препоръчва подходът избран от MDT.

Базирана на препоръките СН терапия се препоръчва при пациенти, които развиват симптомна CTRCD или безсимптомен умерена или тежка CTRCD по време на антрациклинова химиотерапия. Препоръчва се употребата на ACE-I/ARB или инхибитор на ангиотензиновия рецептор неприлизин, бета-блокер, инхибитор на натрий-глюкозен ко-транспортер 2 и антагонист на минералкортикоидния рецептор, освен когато лекарствата са противопоказани или не се понасят. Препоръчва се титриране нагоре до таргетните дози, както е описано в Препоръките на ESC от 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична СН.[14] При лека безсимптомна CTRCD, докато антрациклиновата химиотерапия продължава без прекъсване, трябва да се вземат предвид ACE-I, ARB и/или бета-блокери (*Фигура 25*).[1,14,102,424] Демонстрирани са благоприятните ефекти от аеробни упражнения преди и по време на антрациклинова химиотерапия и се препоръчват при пациенти с рак, които развиват CTRCD.[11]

Препоръчва се MDT за обсъждане на рестартирането на антрациклинова химиотерапия при пациенти, които са развили лека или умерена симптомна CTRCD, или умерена



Фигура 25: Лечение на свързана с антрациклинова химиотерапия сърдечна дисфункция.

АС, антрациклинова химиотерапия; ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; BB, бета-блокери; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; СС, сърдечносъдови; GLS, глобална надлъжна деформация; СН, сърдечна недостатъчност; ЛК, лява камера; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MDT, мултидисциплинарен тим; NP, натриуретични пептиди.

[a] Виж *Таблица 3* (*Раздел 3*) за пълна дефиниция (симптомна CTRCD: симптомно потвърден СН синдром; безсимптомна тежък CTRCD: LVEF < 40%; безсимптомна умерена CTRCD: LVEF 40–49%; безсимптомна лека CTRCD: LVEF > 50%).

[b] В редки изключения химиотерапията с антрациклин може да бъде възобновена след възстановяване на функцията на ЛК с оптимална терапия за СН.

[c] Препоръчва се обсъждане на MDT преди рестартиране на антрациклинова химиотерапия след възстановяване на ЛК функция.

или тежка безсимптомна CTRCD, след възстановяване на функцията на ЛК при лечение на СН. Ако има убедителна причина за продължаване на антрациклинова химиотерапия, съществуват три други стратегии в допълнение към продължаването на ACE-I/ARB и бета-блокери в целеви дози за СН.[14] Първо, минимизиране на дозата на прилаганата антрациклинова химиотерапия. Второ, преминаване към липозомни антрациклинови препарати. Трето, предварително лечение с дексразоксан преди всеки следващ цикъл на антрациклинова химиотерапия (*Раздел 5.2.1*).

Препоръки Таблица 24: Препоръки за лечение на свързаната с лечение на рак сърдечна дисфункция по време на антрациклинова химиотерапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Индуцирана от антрациклинова химиотерапия симптомна CTRCD		
Терапия за СН се препоръчва при пациенти, които развиват симптомна CTRCD по време на антрациклинова химиотерапия.[c 208,425]	I	B
Прекратяване на химиотерапията с антрациклини се препоръчва при пациенти, които развиват тежка симптомна CTRCD.[c]	I	C
Препоръчва се временно прекъсване на антрациклиновата химиотерапия при пациенти, които развиват симптомна умерена CTRCD[c] и мултидисциплинарен подход, що се отнася до решението за рестартиране.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход що се отнася до прекъсване срещу продължаване на антрациклинова химиотерапия при пациенти, които развиват лека симптомна CTRCD.[c]	I	C
Индуцирана от антрациклиновата химиотерапия безсимптомна CTRCD.		
Препоръчва се временно прекъсване на антрациклиновата химиотерапия и започване на терапия за СН при пациенти, които развиват безсимптомна умерена или тежка CTRCD.[c 22]	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход по отношение на решението кога да се започне отново при всички пациенти с умерена или тежка безсимптомна CTRCD.[c 22]	I	C
Продължаване на антрациклиновата химиотерапия се препоръчва при безсимптомни пациенти, които имат LVEF ≥50% и които са развили значително понижение на GLSc или тропонин, или покачване на NP >ULN.	I	C
При безсимптомни пациенти, които имат LVEF ≥50% и които са развили значително понижение на GLSc, трябва да се вземат предвид ACE-I/ARB и/или бета-блокери.[d 75,93,102]	IIa	B
Безсимптомни пациенти, които имат LVEF ≥ 50% и при които е настъпило покачване на тропонина >ULN трябва да се вземат предвид ACE-I/ARB и/или бета-блокери.[d 147,211]	IIa	B
Безсимптомни пациенти, които имат LVEF ≥50% и които са развили NP >ULN, биха могли да се вземат предвид ACE-I/ARB и/или бета-блокери.[d 211]	IIb	C
Стратегии за рестартиране на антрациклинова химиотерапия при пациенти с CTRCD.		
Липозомният антрациклине може да се вземе предвид при пациенти с умерена или тежка симптомна или безсимптомна CTRCD[c], които се нуждаят от допълнителна антрациклинова химиотерапия с цел намаляване на риска от допълнителна СС токсичност.	IIb	C
Декстразоксан[f] може да се има предвид при пациенти с умерена или тежка симптомна или безсимптомна CTRCDc, които се нуждаят от допълнителна антрациклинова химиотерапия за намаляване на риска от допълнителна СС токсичност.	IIb	C

Продължава

Продължение

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин-рецепторни блокери; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; СС, сърдечносъдови; GLS, глобален надлъжен стрейн; СН, сърдечна недостатъчност; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; NP, натриуретични пептиди; ULN, горна граница на нормата.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Виж *Таблица 3*. Значителен спад в GLS = относително намаление >15%.

[d] Избягване на хипотония.

[e] Виж текста за специфичен тип липозомен доксорубицин и злокачествени заболявания (*Раздел 5.2*).

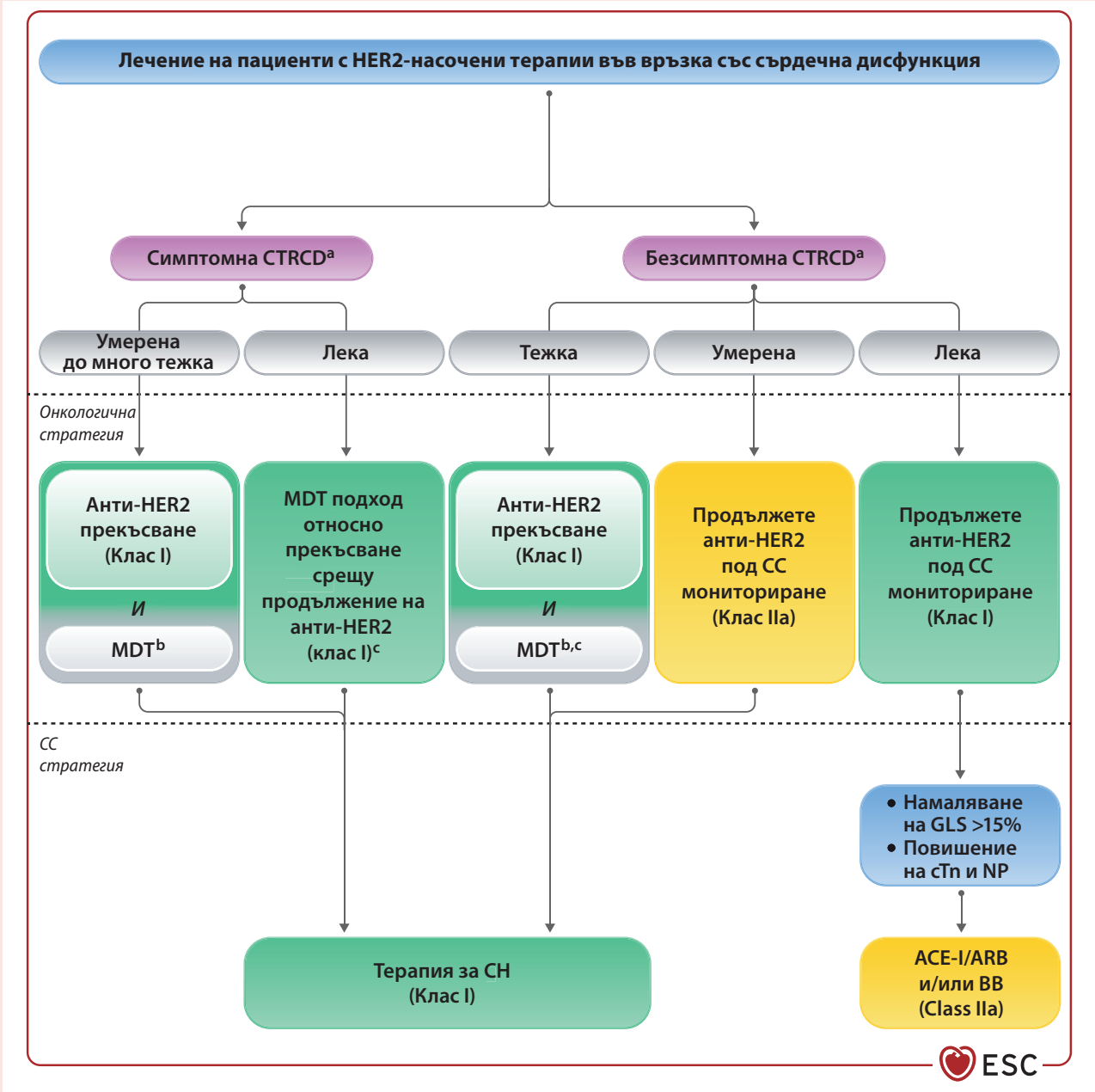
[f] Според Европейската агенция по лекарствата: ≥350 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент; според Американската администрация по храните и лекарствата: ≥300 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент.

Препоръчва се строго сърдечно мониториране на всеки 1–2 цикъла при пациенти, които подновяват антрациклинова химиотерапия след епизод на CTRCD и при пациенти с лек безсимптомна CTRCD, докато продължават антрациклинова химиотерапия.

6.1.2. Терапия насочена към човешки епидермален рецептор 2, свързана със сърдечна дисфункция

Диагнозата на HER2-насочената терапия свързана с CTRC- може да бъде поставена с помощта на комбинацията от нови СС симптоми, изображения и биомаркери. Пациентите могат да имат симптомна CTRCD или може да са без симптоми.[426] Препоръчва се ранно лечение на симптомна и безсимптомна тежка CTRCD (LVEF < 40%), съгласно Препоръките на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична СН,[14] за предпазване от влошена СН,[425] особено когато се продължи таргетната противоракова терапия.[427] При пациенти, които развиват CTRCD, за ръководене на клиничните решения се препоръчва MDT. Препоръчва се временно прекъсване при пациенти, които развиват умерена или тежка симптомна CTRCD или тежка безсимптомна CTRCD (LVEF < 40%) по време на терапия, насочена към HER2. При пациенти с лека симптомна CTRCD се препоръчва подходът с MDT за продължаване или прекъсване на HER2-таргетната терапия. При пациенти с безсимптомна умерена CTRCD (LVEF 40–49%), HER2-таргетното лечение трябва да продължи, като се препоръчва кардиопротективна терапия (ACE-I/ARB и бета-блокери) с често сърдечно мониториране.[22,33,189] При пациенти с безсимптомна лек aCTRCD (LVEF ≥ 50% със значително ново намаление на GLS и/или повишаване на сърдечния биомаркер) се препоръчва продължаване на HER2-таргетното лечение и трябва да се обмисли кардиопротективна терапия (ACE-I/ARB и/или бета-блокери).[22,211,428,429]

Препоръчва се често сърдечно наблюдение със сърдечно изобразяване и сърдечни серумни биомаркери при всички пациенти с CTRCD, които продължават HER2-насочени терапии за рак и при тези, които я рестартират след изчезване на признаците и симптомите на СН и възстановяване на LVEF ≥ 40% (в идеалния случай възстановяване до LVEF ≥ 50%) (*Фигура 26*).[22,33,189] Препоръчва се ехокардиография и измерване на сърдечен серумен биомаркер на всеки два цикъла от първите четири цикъла след рестартиране на HER2-таргетната терапия, а след това честотата може да бъде намалена, ако сърдечната функция и нивата на биомаркера останат стабилни.



Фигура 26: Лечение на сърдечната дисфункция, във връзка с терапията с човешкия епидермален рецептор 2.

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; BB, бета-блокери; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; CC, сърдечносъдови; GLS, глобална надлъжна деформация; HER2, човешки епидермален рецептор 2; CH, сърдечна недостатъчност; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MDT, мултидисциплинарен тим; NP, натриуретични пептиди.

[a] Виж *Таблица 3* (*Раздел 3*) (симптоматична CTRCD: симптомно потвърден синдром CH; безсимптомна тежка CTRCD: LVEF < 40%; безсимптомна умерена CTRCD: LVEF 40–49%; безсимптомна лека CTRCD: LVEF > 50%).

[b] За пациенти, при които HER2-таргетната терапия е била прекъсната, чиито признаци и симптоми на CH не преминават и/или LVEF остава <40%, би могло да се обмисли възобновяване на HER2-таргетната терапия, ако не съществува алтернативна терапевтична възможност. При напреднал рак, който се повлиява добре само от трастузумаб, съотношението риск/полза може да наложи продължаване на терапията, ако другите възможности остават ограничени.[22]

[c] За пациенти, при които HER2-таргетната терапия е била прекъсната и които са възстановили LVEF ≥ 40% и сега са безсимптомни, трябва да се вземе предвид възобновяване на HER2-таргетната терапия, подкрепена от CH терапия и ехокардиография, както и оценка на сърдечния биомаркер на всеки два цикъла за първите четири цикъла след рестартирането, а след това честотата може да бъде намалена.[22]

Препоръки Таблица 25: Препоръки за поведение при свързана с раково лечение сърдечна дисфункция по време на терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Симптомна CTRCD индуцирана от HER2-таргетна терапия		
Индуцирана от HER2-насочена терапия симптомна CTRCD терапия за СН се препоръчва при пациенти, които развиват симптомна умерена до тежка CTRCD с LVEF<50%c по време на HER2-насочено лечение.	I	B
Препоръчва се временно прекъсване на лечението насочено към HER2 при пациенти, които развиват умерена или тежка симптомна CTRCD,[c] а решението за рестартиране трябва да бъде базирано на мултидисциплинарен подход след подобряване на функцията на ЛК и изчезване на симптомите.[d]	I	C
При пациенти, които развиват лека симптомна CTRCD,[c] се препоръчва СН терапия и мултидисциплинарен подход за вземане на решение за продължаване или прекъсване на HER2-таргетната терапия.[d] [431,432]	I	C
Безимптомна CTRCD индуцирана от HER2-таргетна терапия		
Препоръчва се временно прекъсване на терапията насочена към HER2 и започване на терапия за СН при пациенти, които развиват безсимптомна тежка CTRCD.[c]	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход ппри вземането на решение за рестартиране на насочено към HER2 лечение при пациенти с тежка безсимптомна CTRCD.[c]	I	C
Трябва да се вземе предвид продължаване на HER2-таргетната терапия при пациенти, които развиват безсимптомна умерена (LVEF 40–49%) CTRCDc чрез по-често сърдечно мониториране.[33,189,428,433]	IIa	B
Продължаване на HER2-таргетна терапия се препоръчва при пациенти, които развиват безсимптомна лека (LVEF ≥ 50%) CTRCD[c] с по-често сърдечно мониториране.[428]	I	C
При пациенти, които развиват безсимптомна умерена (LVEF 40–49%) CTRCDc по време на HER2-насочено лечение, се препоръчва ACE-I/ARB и бета-блокери.[e] [189]	I	C
ACE-I/ARB и/или бета-блокери трябва да се вземат предвид при безсимптомни пациенти, получаващи HER2-таргетни терапии, които имат LVEF ≥ 50%, но развиват значително понижение на GLSc, докато продължават HER2-таргетната терапия.[e] [22,428]	IIa	B

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с ракова терапия; GLS, глобален надлъжен стрейн; HER2, човешки епидермален рецептор 2; СН, сърдечна недостатъчност; ЛК, лява камера; LVEF, фракция на изтласкване на LV; NP, натриуретични пептиди.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Виж *Таблица 3*.

[d] За пациенти, при които HER2-таргетната терапия е била прекъсната и които са възстановили LVEF ≥ 40% и сега са безсимптомни, трябва да се има предвид възобновяване на HER2-таргетната терапия, подкрепено от терапия за СН и ехокардиография и оценка на сърдечните биомаркери на всеки два цикъла от първите четири цикъла след рестартиране, а след това честотата може да бъде намалена.

[e] Избягвайте хипотонията.

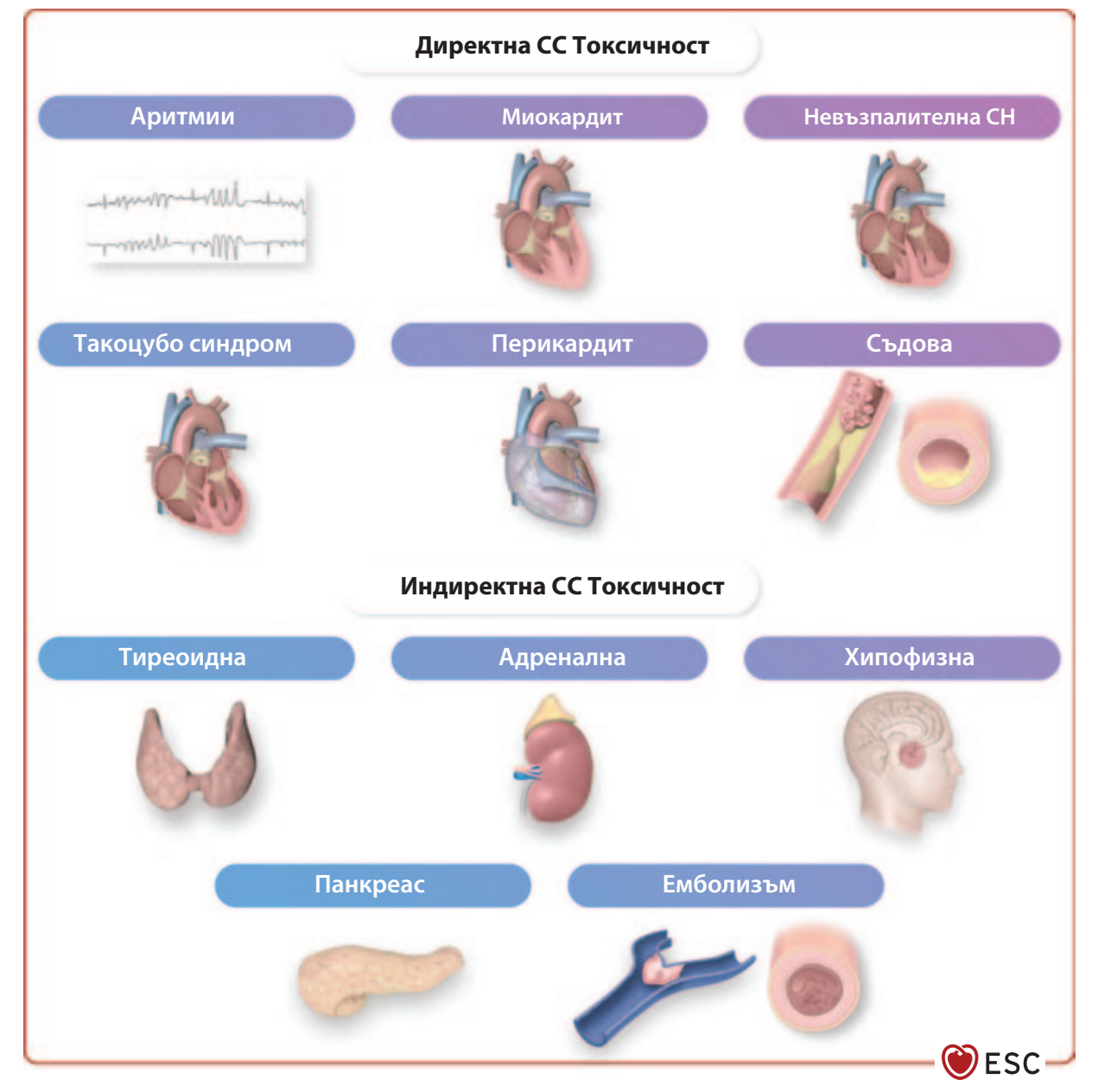
6.1.3. Миокардит, свързан с инхибитор на имунната контролна точка и невъзпалителна сърдечна недостатъчност

Миокардитът е тежко усложнение на ICI с висок процент смъртност, който се развива най-често през първите 12 седмици лечение, въпреки че може да има късни случаи (след 20-та седмица).[386] Други СС токсичности свързани с ICI включват дислипидемия, ОКС, васкулит, AV блок, надкамерни и камерни аритмии, внезапна смърт, TTS, невъзпалителен LVD, перикардит, перикарден излив и исхемичен инсулт, с по-високи рискове за миокардит (коефициент на вероятност 4,42) и дислипидемия (коефициент на вероятност 3,68) (*Фигура 27*).[323,325]

Диагнозата на свързания с ICI миокардит се основава първоначално на наличието на симптоми, ново повишаване на тропонина (свързано със сърдечносъдови симптоми, или с имуно-свързани нежелани събития), както и нови ЕКГ промени (AV или интравентрикуларни нарушения на проводимостта, брадикардия, тахиаритмии) (вж *Раздел 3*; *Таблица 3*).[17,434,435] Всяка абнормна находка налага да се проведе по спешност сърдечна образна диагностика и да се изключат други причини за миокардно увреждане за изключване (напр. ОКС, остър инфекциозен миокардит) на миокардно увреждане. При хемодинамично нестабилни пациенти (включително тези с камерни аритмии [VA] или пълен AV блок) трябва да започне незабавно лечение с високи дози метилпреднизолон, докато се изчакват допълнителни потвърждаващи изследвания.[436] TTE и CMR се препоръчват при всички пациенти със съмнение за миокардит, свързан с ICI. Понастоящем специфичните характеристики на CMR за индуциран от ICI миокардит не са добре описани и се препоръчват модифицирани критерии на Lake Louise (*Таблица 3*).[18] Може да се вземе предвид сърдечна флуородезоксиглюкозна позитрон-емисионна томография (PET),[437,438] ако CMR не е наличен или е противопоказан, въпреки че PET чувствителността е ниска и изисква строго 18-часово гладуване без въглехидрати.[439] Ендомиокардна биопсия (EMB) трябва да се вземе предвид в случаите, когато диагнозата е подозирана, но не е потвърдена неинвазивно (напр. противоречиви резултати от сърдечни изображения и биомаркери или клинично нестабилни пациенти).[440] Всички случаи на свързан с ICI миокардит трябва да се класифицират според тежестта на миокардита (фулминантен или нефулминантен, включително симптомни, но хемодинамично и електрически стабилни пациенти и инцидентни случаи, диагностицирани по същото време, както други имуносвързани нежелани събития), за да се ръководи пътят на лечение (*Фигура 28*).[331]

Препоръчва се прекъсване на лечението с ICI при всички случаи на съмнение за миокардит, свързан с ICI (всеки пациент, развиващ нови сърдечни симптоми, нови сърдечни аритмии, нови сърдечни блокове или ново повишение на тропонина, който е получил ICI терапия през последните 12 седмици), докато се извършват изследванията. След пълно обратно развитие на патологичните находки се препоръчва обсъждане в МДТ, за определяне на риска/ползата от окончателно спиране спрямо възобновяване на ICI лечението при пациенти със съмнителен, но непотвърден миокардит.

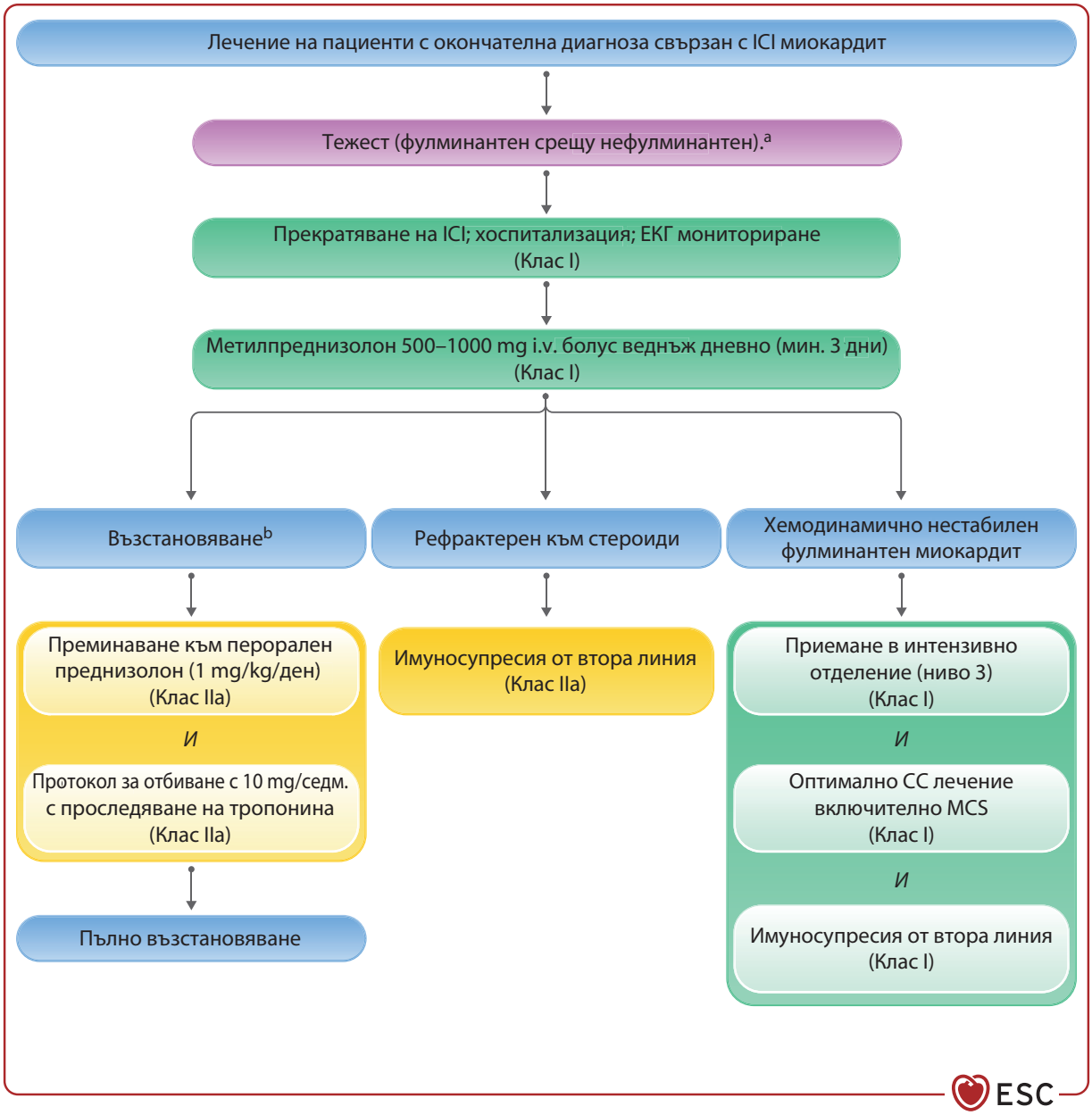
При пациенти с рак с фулминантен или нефулминантен свързан с ICI миокардит се препоръчва спиране на лечението с ICI при, а пациентът трябва да бъде хоспитализиран и се изисква леглови режим ниво 2 или 3 с непрекъснато ЕКГ мониториране. СС усложнения трябва да се лекуват съгласно специфичните Препоръки на ESC (СН,[14] тахиаритмии,[441,442] AV блок,[443] или перикарден излив[444]).



Фигура 27: Директна и индиректна сърдечносъдова токсичност, свързана с инхибитора на имунната контролна точка. СС, сърдечносъдови; СН, сърдечна недостатъчност.

Лечение на нефулминантен,както и на фулминантен миокардит, свързан с ICI, с метилпреднизолон 500–1000 mg i.v. болус веднъж дневно през първите 3–5 дни трябва да бъде започнато възможно най-скоро, след като диагнозата се счете за вероятна, за да се намали MACE, включително смъртността.[386,436] Когато се установи клинично подобрение (намаление на cTnc с >50% от пиковото ниво в рамките на 24–72 h и всички LVD, AV блокове и аритмии са отстранени), препоръката е преминаване към перорален преднизолон, започвайки с 1 mg/kg до най-много 80 mg/ден. Макар че най-подходящият протокол за прекратяване не е утвърден, трябва да се обмисли седмично намаляване на пероралния преднизолон (най-често с 10 mg на седмица) под клинично, ЕКГ и cTn наблюдение (*Фигура 28*). Трябва да се вземе предвид повторна оценка на ЛК функция и cTn, когато дозата на преднизолон е намалена до 20 mg/ден,а след това продължава отбиването от преднизолона с 5 mg на седмица до 5 mg/ден и стъпки до окончателно намаление от 5 mg/ден до 1 mg седмично.

Ако тропонинът не се понижи значително (>50% намаление спрямо пиковата стойност) и/или AV блокът, камерните аритмии или LVD персистират въпреки 3-дневното лечение с i.v. метилпреднизолон плюс сърдечното лечение, тогава се потвърждава стероид-резистентен свързан с ICI миокардит и трябва да се вземе предвид имуносупресия от втора линия.[22,445,446] Липсват данни, за да се препоръча специфичен режим на имуносупресия от втора линия и се препоръчва обсъждане в MDT. В момента се изследват няколко лекарства с обещаващи резултати от серии случаи, включително i.v.



Фигура 28: Диагноза и лечение на миокардит, свързан с инхибитора на имунната контролна точка.

CMR, сърдечен магнитен резонанс; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; СН, сърдечна недостатъчност; ICI, инхибитор на имунната контролна точка; ICU, единица за интензивно отделение; i.v., интравенозно; LGE, късно гадолиниево усилване; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MCS, механична циркулаторна подкрепа.

[a] **Фулминантен**: хемодинамична нестабилност, СН, изискваща неинвазивна или инвазивна вентилация, пълен или високостепенен сърдечен блок и/или значителна камерна аритмия. **Нефулминантни**: включително симптомни, но хемодинамично и електрически стабилни пациенти и инцидентни случаи, диагностицирани по същото време както други имуносвързани нежелани събития. Пациентите може да имат намалена LVEF, но без признаци на тежко заболяване

[b] **Възстановяване**: продължаващо подобрение на клиничните симптоми на пациента, признаците, биомаркерите и образните параметри, но все още не-нормализирани, докато са на намаляващи дози имуносупресия. **Пълно възстановяване**: пациенти с пълно изчезване на острите симптоми, нормализиране на биомаркерите и възстановяване на LVEF след прекъсване на имуносупресията. CMR все още може да показва LGE или повишен T1 поради фиброза, но трябва да липсва всякакво предположение за остър оток.

микофенолат мофетил, анти-тимоцитен глобулин (анти-CD3 антитяло), i.v. имуноглобулин, плазмен обмен, тоцилизумаб, абатацепт (CTLA-4 агонист), алемтузумаб (анти-CD52 антитяло) и тофацитиниб. Препоръчва се повишено внимание срещу употребата на инфликсимаб при стероид-рефрактерен миокардит и СН.[447,448] Пациентите с фулминантен свързан с ICI ми-

окардит, усложнен от хемодинамична и/или електрическа нестабилност, се нуждаят от прием в интензивно отделение (ICU) и кардиогенният шок трябва да се лекува съгласно Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична СН.[14] Трябва да се има предвид единична доза i.v. метилпреднизолон при клинично нестабилни пациенти с рак, при чието представяне има подозрение за индуциран от ICI миокардит преди да бъде потвърдена окончателната диагноза.

След възстановяване от свързан с ICI миокардит и излизане от перорална стероидна терапия, се препоръчва обсъждане в MDT, за да се преразгледа решението дали да се поднови лечението с ICI. То зависи от различни фактори, включително тежестта на свързания с ICI миокардит (фулминантен срещу нефулминантен срещу безсимптомен), алтернативни възможности за онкологично лечение, показания за метастатично спрямо добавено/новодобавено лечение и намаляване от двойна ICI до единична ICI терапия, ако е предизвикано от комбинирано ICI лечение.[449]

Невъзпалителни синдроми на СН са наблюдавани и при пациенти, лекувани с ICI. Те включват TTS, невъзпалителна СН или LVD,[450] и post-МИ СН.[451,452] Невъзпалителната СН е обичайно късно събитие и диагностичният процес трябва да се базира на определяне на фенотипа на СН и изключване на миокардит, TTS и ОКС.[14] Има и доказателства, че след лечение с ICI може да възникне васкулит и CAD.[335] Има показания за лечение на остра и хронична СН съгласно Препоръките на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична СН,[14] но няма показание за имуносупресия, когато миокардитът е изключен. Прекъсването срещу продължаването на ICI терапията зависи от тежестта на синдрома на СН и всеки един случай подлежи на разглеждане от MDT. Аритмии, като ПМ, могат да се наблюдават при пациенти с ICI терапия без миокардит (напр. ICI-свързан тиреоидит с тиреотоксикоза, ICI-свързан перикардит или ICI-свързани тежки системни възпалителни синдроми). Лечението с ICI може да продължи след изключване на миокардит.

Препоръки
Таблица 26: Препоръки за диагностика и лечение на миокардит, свързан с инхибитор на имунната контролна точка

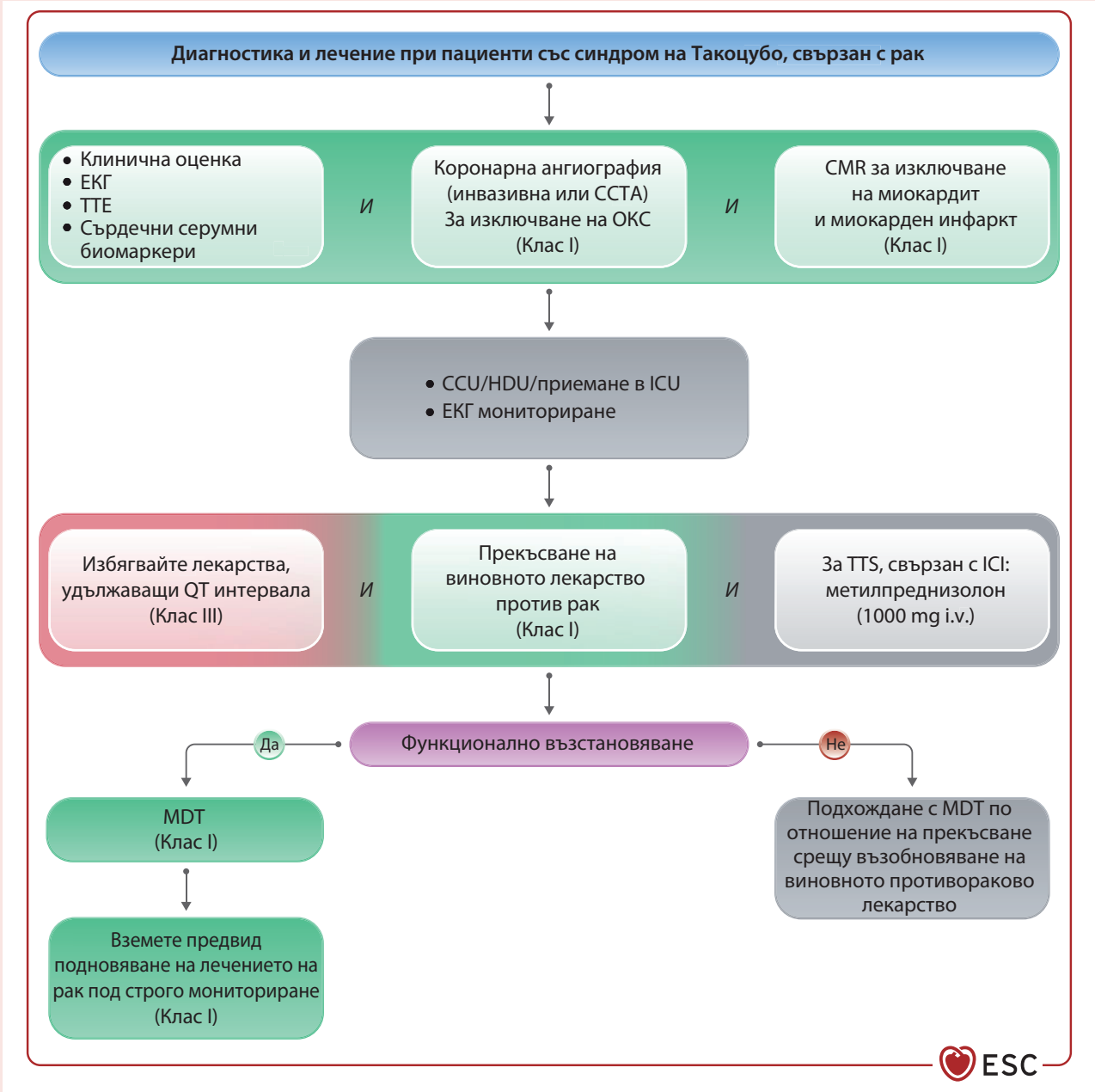
Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчват се cTn, ЕКГ и СС изобразяване (ехокардиография и CMR) за диагностициране на миокардит, свързан с ICI.[320,434,435,453]	I	B
При пациенти със съмнение за свързан с ICI миокардит, се препоръчва временно прекъсване на лечението с ICI до потвърждаване или отхвърляне на диагнозата.	I	C
EMB трябва да се вземе предвид за потвърждаване на диагнозата свързан с ICI миокардит, ако диагнозата е подозирана, но не е потвърдена след сърдечно изобразяване и биомаркери.[c]	IIa	C
Препоръчва се прекъсване на лечението с ICI при пациенти с потвърден свързан с ICI миокардит.	I	C
Непрекъснато ЕКГ мониториране за откриване за нововъзникнал AV блок и тахиаритмии по време на острата фаза се препоръчва за всички пациенти със симптомен миокардит, свързан с ICI.	I	C
Ранни високи дози кортикостероиди[d] се препоръчват при пациенти с рак и потвърден миокардит, свързан с ICI.[22,436,454]	I	C
Препоръчва се продължаване на високите дози кортикостероиди за лечение на миокардит, свързан с ICI, до изчезване на симптомите, ЛК систолна дисфункция, проводните нарушения и значително намаляване на cTn.[e]	I	C
Преминаване от i.v. към перорален преднизолон трябва да се вземе предвид след клинично подобрение (изчезване на: симптоми, ЛК систолна дисфункция, аномалии в проводимостта и значително намаляване на cTn[e]).[f]	IIa	C
Трябва да се вземе предвид имуносупресивно лечение от втора линия при пациенти със стероидно-рефрактерен миокардит, свързан с ICI.[g]	IIa	C
Приемане в интензивно звено (ниво 3), лечение с i.v. метилпреднизолон и оптимално СС лечение, включително механична подкрепа (когато е показано), се препоръчват при пациенти с фулминантен миокардит, свързан с ICI.[14]	I	C
Единична доза i.v. метилпреднизолон[d] трябва да се има предвид при нестабилни[h] пациенти с рак, при които се подозира индуциран от ICI миокардит.	IIa	C
Препоръчва се мултидисциплинарно обсъждане преди рестартиране на лечението с ICI при избрани пациенти с предшестващ неусложнен миокардит, свързан с ICI.	I	C

AV, атриовентрикуларен; CMR, сърдечен магнитен резонанс; cTn, сърдечен тропонин; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; EMB, ендомиокардна биопсия; СН, сърдечна недостатъчност; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; интензивно отделение; i.v., интравенозно; LGE, късно гадолиниево усилване; ЛК, лява камера; LVD, ЛК дисфункция; LVEF, ЛК фракция на изтласкване.

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Вижте *Таблица 3* за дефиницията на миокардит, свързан с ICI. EMB трябва да се има предвид при нестабилни пациенти или когато CMR е противопоказан.
[d] Ранно: ≤24 h; високи дози кортикостероиди (метилпреднизолон 500–1000 mg/ден).
[e] Намаляване на cTn с >50% от пиковото ниво.
[f] **Пълно възстановяване**: Счита се, че пациентите с пълно преминаване на острите симптоми, нормализиране на биомаркерите или намаляване на cTn с >50% от пиковото ниво и възстановяване на LVEF след прекъсване на имуносупресията са постигнали пълно възстановяване. CMR все още може да показва LGE или повишен T1 поради фиброза, но трябва да липсва всяко предположение за остър оток. **Непълно възстановяване**: (1) увеличаване на симптомите или биомаркерите на миокардит или невъзможност за намаляване на имуносупресията без клинично или биомаркерно обостряне; (2) пациенти с персистираща LVD въпреки изчезването на острите симптоми с имуносупресия.
[g] **Стероидно рефрактерен**: непреминаващ или влошаващ се миокардит (клинично влошаване или персистиращо повишаване на тропонина след изключване на други етиологии), въпреки високата доза метилпреднизолон (*Таблица 3*; Допълнителни данни, *Таблица S1*).
[h] **Нестабилни**: пациенти със симптомна СН, камерни аритмии, нов пълен сърдечен блок.

6.1.4. Терапии с химерични антигенни рецепторни Т-клетъчни и тумор–инфилтриращи лимфоцити и сърдечна дисфункция

Въпреки че не съществуват широкомащабни проучвания за множествените сърдечносъдови усложнения сред възрастни, лекувани с CAR-T терапии, малки проучвания и доклади за единични случаи показват, че сърдечносъдовите усложнения представляват около 20% от нежеланите събития.[378] Сърдечносъдовите усложнения са свързани с висока смъртност и са последствие от CRS и невротоксичния синдром, свързан



Фигура 29: Диагностика и лечение при свързан с рак синдром на Такоцубо.
ОКС, остри коронарни синдроми; CCTA, коронарна компютърна томографска ангиография; CCU, отделение за коронарна грижа; CMR, сърдечен магнитен резонанс; ЕКГ, електрокардиограма; HDU, единица с висока степен на зависимост; ICI, инхибитор на имунната контролна точка; ICU, интензивно отделение; i.v., интравенозно; MDT, мултидисциплинарен тим; TTE, трансторакална ехокардиография; TTS, синдром на Такоцубо.

с имунните ефекторни клетки. Най-честите сърдечносъдови усложнения при пациенти, получаващи терапии с CAR-T, са аритмии (77,6%), включващи удължен QTc интервал, камерни аритмии и ПМ; СН (14,3%); и МИ и VTE (0,5%).[455] При съмнение се препоръчва 12-отвеждаща ЕКГ в покой, непрекъснато ЕКГ мониториране, TTE, cTn и NP. Приемането в интензивно отделение (ниво 3) се препоръчва при тежките случаи, поради риска от злокачествени сърдечни аритмии, циркулаторен колапс и мултиорганна системна недостатъчност. Степента на повишаване на цитокините корелира по принцип с тежестта на CRS. С-реактивният протеин не е специфичен за CRS и промените в С-реактивния протеин могат да изостават от клиничните промени с ≥12 h. Драматичното повишаване на интерлевкин-6 е потвърждаваща находка за диагностициране на CRS. Лечението на специфичното сърдечносъдово усложнение трябва да следва Препоръките на ESC с допълнително лечение на CRS (напр. антитялото срещу рецептора на интерлевкин-6, тоцилизумаб и дексаметазон).[381]

Въпреки че сърдечносъдовите усложнения са чести при терапиите с TIL, преживяемостта не изглежда значително засегната. Най-честите сърдечносъдови събития са хипотония, която може да изисква лечение с i.v. течности и пресори, ПМ и в по-малка степен повишаване на cTn, предполагащо миокардно увреждане.[380] Необходими са допълнителни

изследвания, за да се определят механизми и потенциални стратегии за превенция, които да помогнат на клиницистите при лечението на тези СС събития.

6.1.5. Сърдечна недостатъчност по време на трансплантация на хематопоетични стволови клетки

Сърдечносъдови усложнения по време на HSCT, включително конгестивна СН,[456] артериални събития, тампонада и ритъмни нарушения (ПМ, предсърдно трептене и надкамерна тахикардия),[457] не са чести, но са клинично значими и трябва да се лекуват съгласно специфичните Препоръки на ESC (СН,[14] тахиаритмии,[273,441] перикарден излив,[444] или остър коронарен синдром[458]). Проучвания върху леченията по време на HSCT за предотвратяване на остра, както и на късна CV токсичност са ограничени.[145] ACE-I и бета-блокерите могат да бъдат ефективни, но това изисква допълнително потвърждение. Амбулаторните и домашните упражнения и образователни програми, въведени след HSCT, могат да подобрят работния капацитет и качеството на живота,[459] и се проучва ролята на предварителната физическа рехабилитация преди HSCT.[460,461]

6.1.6. Синдром на Такоцубо и рак

Разпространението на злокачествените заболявания е високо при пациенти с TTS и е рисков фактор за по-лоши резултати. Самото злокачествено заболяване, някои лечения на рак (5-FU, ICI, VEGFi) и стресът, свързан с диагнозата, изследванията и лечението, са признати за пускови или предразполагащи фактори за TTS.[462–466] Препоръчва се диагностика, използваща общи критерии за TTS.[467,468] Изследванията при пациент с рак и съмнение за TTS трябва да включва клиничен преглед, ЕКГ, TTE, сърдечни биомаркери (cTn и NP) и CMR (*Фигура 29*).[468,469] Повечето пациенти се нуждаят от инвазивна коронарна ангиография, за да се изключи остър МИ. При пациенти с напреднало злокачествено заболяване или значителна тромбоцитопения, при които инвазивната коронарна ангиография е противопоказана, се препоръчва CCTA. Сърдечните образни изследвания трябва да се извършват възможно най-рано, когато се подозира диагнозата, тъй като LVD може да бъде преходна и ако се открие значителна LVD, се препоръчва повторна образна диагностика, за потвърждаване на възстановяването.

Препоръки
Таблица 27: Препоръки за диагностика и лечение на синдрома на Такоцубо при пациенти с рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Коронарна ангиография (инвазивна или CCTA) се препоръчва за изключване на ОКС.	I	C
CMR се препоръчва за изключване на миокардит и МИ.[458]	I	B
Лекарства, удължаващи QT интервала, не се препоръчват по време на острата TTS фаза.[c]	III	C

ОКС, остри коронарни синдроми; CMR, сърдечен магнитен резонанс; CCTA, коронарна компютър-томографска ангиография; ЛК, лява камера; МИ, миокарден инфаркт; QTc, коригиран QT интервал; TTS, синдром на Такоцубо.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] До пълно възстановяване и нормализиране на ЛК функция и QTc.

Препоръчва се прекъсване на лекарството против рак при пациенти с TTS. Лекарства удължаващи QT интервала трябва да се избягват.[467] В случаите на TTS, свързана с ICI, ролята на имуносупресията е неизвестна и ако възпалението на миокарда присъства в модела на TTS при CMR, тогава i.v. метилпреднизолон се препоръчва предвид припокриването между индуциран от ICI TTS и индуциран от ICI миокардит. Съществува ограничена информация относно вероятността за повторно предизвикване на ICI след TTS и след възстановяване на функцията на ЛК.

Препоръчва се обсъждане в MDT след възстановяване от острата фаза на TTS и, ако се налага рестартиране на виновното противораково лекарство от онкологична гледна точка, се препоръчва редовно проследяване на сърдечните биомаркери (напр. cTn и NP измервания преди всеки цикъл на ICI, и TTE, ако настъпи ново повишаване на сърдечните биомаркери) (*Фигура 29*).

6.2. Коронарна артериална болест

6.2.1. Остри коронарни синдроми

Пациентите с рак са изложени на повишен риск от CAD поради комбинацията от CVRFs[34] и СС токсичност на раковата терапия[12], в съчетание с индуцирано от рака провъзпалително и протромботично състояние (*Таблица 7*).[467,468,470–473]

Сегашните познания за ОКС при пациенти с рак се базират на обсервационни данни и регистри, които показват, че, особено когато са диагностицирани в рамките на 1 година, те са изложени на повишен риск от големи СС събития, хеморагия и сърдечна и несърдечна смъртност.[474-480] Пропорцията на пациентите с ОКС с диагностициран рак се увеличава и съставлява около 3% от големите серии.[475]

Диагнозата на ОКС се основава на същите принципи, както при пациенти без рак, включително симптоми, ранна 12-канална ЕКГ и серийни измервания на hs-cTn при пациенти представящи се с вероятен ОКС без елевация на ST сегмента (NSTE-ACS).[458] Клиничното представяне може да бъде нетипично[481] или маскирано от рак или странични ефекти свързани с терапията; следователно диагностичното подозрение трябва да бъде повишено при пациенти с висок СС риск или лекувани със съдови кардиотоксични терапии (*Таблица 7*). Ехокардиографията подобрява диагностичната прецизност при пациенти с атипични симптоми и прави оценка на други сърдечни причини за гръдна болка.

Таблица 7: Ракови лечения, които предразполагат към остър коронарен синдром

Ускорена атеросклероза и руптура на плаки	ADT (GnRH агонисти), ICI, нилотиниб, понатиниб, лъчева терапия, VEGFi
Вазоспазъм	Блеомицин, флуоропиримидини, таксани, VEGFi, винка алкалоиди
Коронарна тромбоза	Алкилиращи агенти (цисплатин, циклофосфамид), ерлотиниб, ICI, IMiD (леналидомид, талидомид), моноклонални антитела (Ракови лечение, които предразполагат към остър коронарен синдром, анти-CD20), нилотиниб, платинова химиотерапия, PI, понатиниб, VEGFi.

ADT, андрогенна депривационна терапия; GnRH, гонадотропин-освобождаващ хормон; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; IMiD, имуномодулиращи лекарства; PI, протеазомни инхибитори; VEGFi, инхибитори на васкуларния ендотелен растежен фактор.

Лечението на ОКС при пациенти с рак може да бъде предизвикателство, поради слабост, повишен хеморагичен риск, тромбоцитопения, повишен тромботичен риск и възможната необходимост за бъдещи операции/интервенции.[482] Лечението за рак трябва временно да се прекъсне и е показан спешен мултидисциплинарен подход[5] планиране на индивидуализирано лечение, базирано на препоръките, като се взема предвид статусът на рака, прогнозата и предпочитанията на пациента по отношение на инвазивното лечение. Както при пациенти без рак, е показано приемане в звено за мониториране и започване на подходящо антиисхемично и антитромботично лечение при липса на противопоказания.

Голям ретроспективен анализ за съпоставянето на резултатите за склонност установи, че перкутанната коронарна интервенция (ПКИ), въпреки по-слабото й използване, е била силно свързана с по-ниска коригирана MACE и обща смъртност при пациенти с рак (Ходжкинови и неходжкинови лимфоми и гърдата, белодробен рак, рак на дебелото черво и рак на простатата).[483] Поради това се препоръчва незабавна коронарна ангиография и ПКИ при пациенти с рак и ОКС, ако прогнозата на рака е ≥6 месеца или ако имат остри усложнения на ОКС (кардиогенен шок, белодробен оток, камерни тахиаритмии), за които ПКИ предлага облекчаване на симптомите.[483] Когато е показано стентиране, се предпочитат излъчващи лекарство стентове от трето поколение, поради по-ниския риск от тромбоза на стента. Балонната ангиопластика е свързана с по-лош резултат[474] и трябва да се използва само в случай на тежка тромбоцитопения или необходимост от спешна операция. Експертите препоръчват измерване на фракционният резервен поток или коефициентът на моментната свободна вълна[484] с цел избягване на ненужни интервенции, докато вътресъдовият ултразвук и оптичната кохерентна томография могат да се използват за осигуряване на оптимално позициониране и разширяване на стента, за да се избегнат тромботични усложнения.[485]

Ретроспективни данни показват по-слабо използване на инвазивно лечение при пациенти с рак и МИ с елевация на ST сегмента (STEMI), въпреки по-добрия резултат при инвазивно лекувани пациенти.[475,480,483] ПКИ не е показала полза за смъртността при пациенти с напреднал рак и NSTE-ОКС в сравнение с оптималната медицинска терапия.[479] Следователно може да се опита неинвазивен подход при пациенти с ниско рисков NSTE-ACS (без признаци или симптоми на продължаваща исхемия или хемодинамична нестабилност) и лоша ракова прогноза (<6 месеца).

Поради потенциално по-високия хеморагичен риск (особено при пациенти с активен GI рак),[477] предпочитаната антитромботична стратегия след лекарство излъчващ стент се състои от DAPT с аспирин и клопидогрел вместо по-нови P2Y12 антагонисти. Продължителността на DAPT трябва да бъде възможно най-кратка (1–3 месеца).[458] При пациенти нуждаещи се от терапевтична антикоагулация и антиагрегантна терапия, NOAC и единичен перорален антиагрегант (за предпочитане клопидогрел) е стратегията по подразбиране след кратък период на тройна терапия. антитромботична терапия (до 1 седмица в болница).[458] Коронарната артериална байпас хирургия (CABG) може да се вземе предвид при пациенти с екстензивна CAD, които не са подходящи за ПКИ, след обсъждане в MDT и когато раковата прогноза е >12 месеца.

Тромбоцитопенията (тромбоцитен брой <100 000/μL) придружава около 10% от пациентите с рак и може да усложни лечението на ACS. На базата на малка серия случаи, коронарна ангиография при тези пациенти може да се извърши безопасно, когато се вземат превантивни мерки за избягване на хеморагия: трансфузия на тромбоцити преди катетеризацията (при тромбоцити <20 000/μL), радиален достъп, внимателна хемостаза и използване на по-ниска доза хепарин (30–50 U/kg).[486] Антитромбоцитите не трябва да се спират, освен ако броят на тромбоцитите не е <10 000/μL за аспирин или <30 000/μL за клопидогрел. За ПКИ и CABG експертите препоръчват минималният брой на тромбоцитите да бъде 30 000/μL и съответно 50 000/μL.[484]

В случай на МИ с необструктивни коронарни артерии, може да се вземе предвид CMR за откриване на други причини за миокардно увреждане, особено миокардит и TTS.

Когато острата исхемия е провокирана от противоракова терапия, след обсъждане от MDT, трябва да се вземат предвид алтернативни терапии за рак. В случай на коронарен вазоспазъм, дължащ се на флуоропиримидини, и при липса на алтернативна терапия, може да се вземе предвиди

Препоръки
Таблица 28: Препоръки за лечение на остри коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При пациенти с рак и STEMI или високорисков NSTE-ACS се препоръчва инвазивна стратегия при очаквана продължителност на живота ≥6месеца.[475,479,483]	I	B
При пациенти с лоша прогноза[c] на рака (с очаквана продължителност на живота <6 месеца) и/или много висок хеморагичен риск, които се преставят със STEMI или NSTE-ACS трябва да се има предвид консервативна неинвазивна стратегия .[479]	IIa	C
Препоръчва се временно прекъсване на раковата терапия при пациенти, при които се подозира, че раковата терапия е допринасяща причина.[d] [10,490]	I	C
При пациенти с рак и много висок хеморагичен риск лекувани с ПКИ за ОКС, трябва да се вземе предвид кратка DAPT стратегия.[e]	IIa	C
При пациенти с рак, тромбоцитопения и ОКС, ако тромбоцитите са <10 000/μL, не се препоръчва аспирин.	III	C
При пациенти с рак, тромбоцитопения и ОКС клопидогрел не се препоръчва, ако тромбоцитите са <30 000/μL, а прасугрел или тикагрелор не се препоръчват, ако тромбоцитите са <50 000/μL.	III	C
Тикагрелор или прасугрел биха могли да се вземат предвид при пациенти с рак и нисък хеморагичен риск заедно с прекомерен тромботичен риск, лекувани с ПКИ за ОКС.	IIb	C

ОКС, остри коронарни синдроми; CrCl, креатининов клирънс; CC, сърдечносъдови; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия; GI, гастро-интестинална; GU, пикочно-полова; NSTE-ACS, остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; STEMI, миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; ULN, горна граница на нормата.

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Свързани с напреднал стадий на рак и/или тежки необратими не-CC коморбидности.
[d] Противоракови терапии, свързани с висок риск от OCS (много чести [>10%]): капецитабин, паклитаксел, цисплатин, карфилзомиб, бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберсепт, акситиниб, сорафениб, пазопаниб, кабозантиниб, ленватиниб, понатиниб, ерлотиниб.

повторно лечение, макар и противоречиво, в звено за мониториране след изключване на тежка CAD (CT или коронарна ангиография) и след започване на профилактична терапия с дългодействащи нитрати и калциеви антагонисти (КА).[487-489]

След ОКС се препоръчва преразглеждане на лекарствата за рак и всяко лекарство за рак, свързано с тромбоза и МИ, трябва да бъде спряно. Рестартирането на лекарства за рак, свързани с остра тромбоза и МИ след ОКС (*Таблица 7*), трябва да се извършва само след MDT за изследване на други ракови терапии, с подходящо обучение и съгласие на пациента. Терапиите за рак, които не са свързани с МИ, могат да бъдат рестартирани, след като реваскуларизацията, където е показана, бъде завършена, а пациентът е стабилизиран с медицинска терапия за ACS без усложнения.

6.2.2. Хронични коронарни синдроми

Няколко лечения за рак са свързани с повишен риск от стабилна стенокардия и хронични коронарни синдроми (CCS).[491] 5-FU и капецитабин могат в някои случаи да ускорят появата на стенокардия при усилие.[4,482,492] Исхемия, предизвикана от платин-съдържаща химиотерапия, обикновено се появява след един от първите три цикъла и при пациенти със подлежаща CAD.[493] Честотата на сърдечна исхемия е 1–5% с антимикротубулни агенти, 2–3% с малко-молекулни VEGF-TKI и 0,6–1,5% при терапии с VEGFi моноклонални антитела.[492] нилотиниб, хонатиниб,[494] и ICI[335] също ускоряват атеросклерозата, която може да доведе до стабилна стенокардия.

Пациентите, подложени на лечение за рак, които се представят с нова стабилна стенокардия, трябва да бъдат подложени на внимателна клинична оценка, с агресивна модификация на CVRF и първоначално медицинско лечение на техните симптоми.[484] Диагнозата и лечението на CAD трябва да следва Препоръките на ESC 2019 г. за диагностика и лечение на хронични коронарни синдроми.[100]

Подходът към CCS е сходен при пациенти със и без рак, в съответствие с препоръчаните подходи.[100] Въпреки това, в условията на CCS, решенията относно коронарната реваскуларизация трябва да се вземат от MDT, който включва специалисти по кардио-онкология, интервенционисти и онколози.[5] ПКИ при пациенти с рак е свързана с повишен риск от кървене, 90-дневно повторно приемане за остър МИ, вътреболнична и дългосрочна смъртност и необходимост от повторна реваскуларизация, като степента на риска зависи от вида на рака, както и от неговия стадий.[495,496] Прекомерният хеморагичен риск трябва да бъде смекчен чрез поддържане на възможно най-кратък срок на DAPT.[497,498] Рискът е по-висок при пациенти с диагноза рак през предшестващата година.[477]

Препоръки Таблица 29: Препоръки за лечение на хронични коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се индивидуализирана продължителност на DAPT при пациенти с рак и CCS, след реваскуларизация, на базата на тромботичен/исхемичен и хеморагичен риск, вид и стадий на рака и текущото раково лечение.[100,498]	I	C

CCS, хронични коронарни синдроми; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.

6.3. Клапна сърдечна болест

Нова или влошаваща се VHD при пациенти с рак може да бъде свързана със съпътстващи състояния, включително CTRCD, ОКС, ПХ, ендокардит, сърдечни тумори и тромбоза на механична клапна протеза.[499,500]

Съществуващата тежка VHD е свързана с повишен риск от CTRCD,[12,501–503] и може също така да представлява риск за резултатите от операцията за рак. При пациенти с механични клапни протези, рискът от тромбоза срещу хеморагия трябва да бъде внимателно балансиран по време на химиотерапевтичното лечение. При пациенти с тежка VHD, диагностицирана при базалната оценка, преди раковата терапия е необходим MDT, за определяне на най-добрия вариант на лечение. Сърдечната хирургия при пациенти с рак е често предизвикателна, поради коморбидности, уязвимост, медиастинална фиброза поради предишна RT, нарушено заздравяване на рани и необходимост от неотложно онкологично лечение (хирургия, химиотерапия, таргетни ракови терапии, които повлияват заздравяването на раните). Транскатетърната аортна клапна имплантация (TAVI) може да бъде жизнеспособен вариант за пациенти с рак с тежка аортна стеноза, за ограничаване на времената за възстановяване и отлагане на започване на раковото лечение.[504–506]

Пациенти с рак, за които се подозира нова или влошаваща се VHD, като диспнея или нов сърдечен шум, или тези с треска и положителни хемокултури, трябва да се изследват за ендокардит и да се лекуват съгласно Препоръките 2021 г. на ESC/Европейската асоциация за кардио-торакална хирургия(EACTS) за поведение при VHD,[507] като се взема предвид свързаната с рака прогноза. Ако е показана клапна операция или перкутанно лечение на клапа при пациент, който провежда лечение за рак, тогава се препоръчва MDT с цел определяне на вида клапно лечение и на перипроцедурните подходи при лечение на рака.

Препоръки Таблица 30: Препоръки за лечение на клапно сърдечно заболяване при пациенти, получаващи противораково лечение

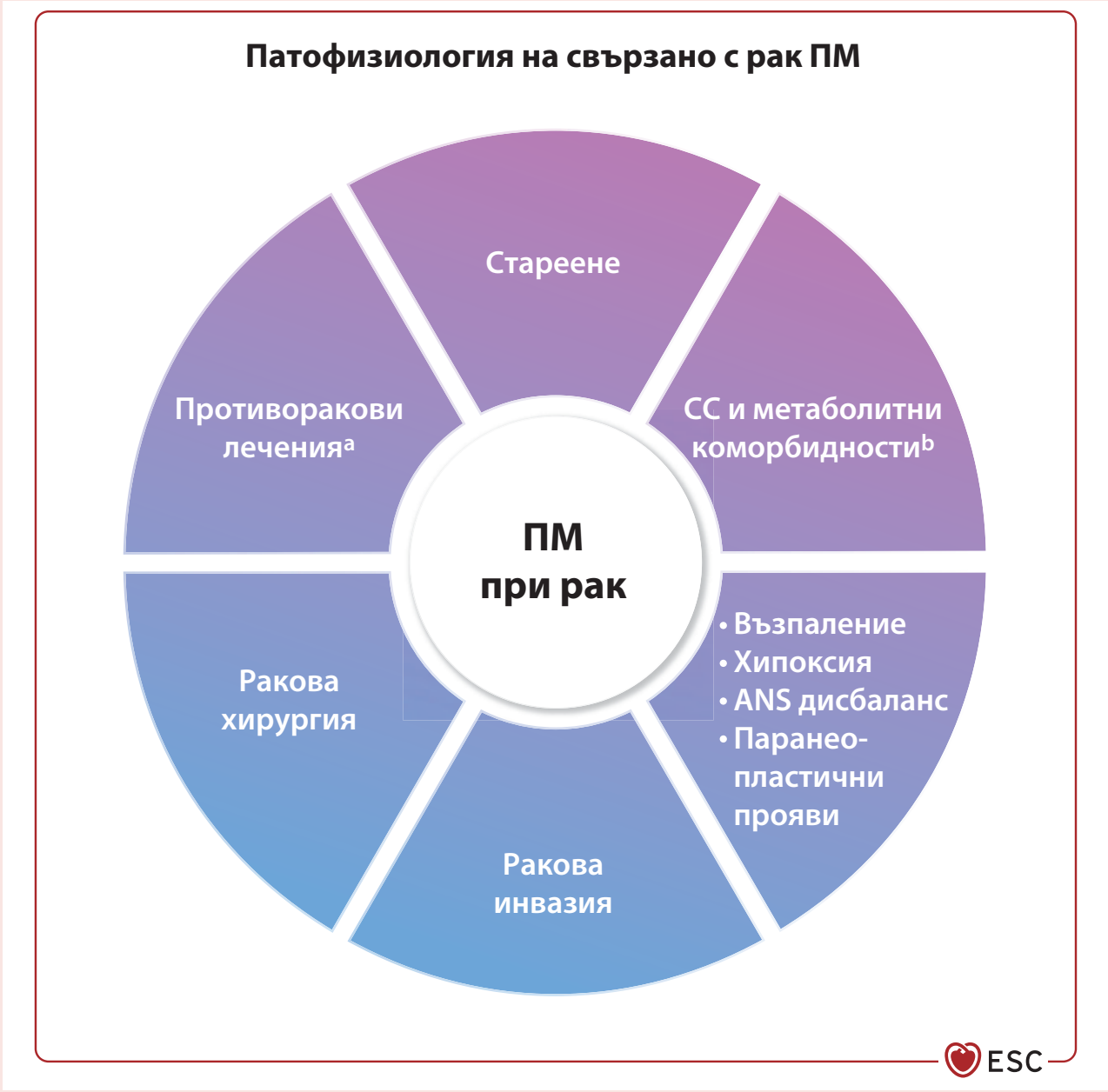
Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При пациенти с рак и предшестваща тежка VHD се препоръчва лечение съответстващо на Препоръките на ESC/EACTS 2021 за лечение на VHD, като се взема предвид прогнозата на рака и предпочитанията на пациента.[507]	I	C
При пациенти с рак, развиващи нов VHD по време на ракова терапия, се препоръчва лечение съобразено с Препоръките на ESC/EACTS 2021 за управление на VHD[507], като се взема предвид прогнозата за рака и съпътстващите коморбидности.	I	C

EACTS, Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия; ESC, Европейско кардиологично дружество; VHD, клапно сърдечно заболяване.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.

6.4. Сърдечни аритмии

6.4.1. Предсърдно мъждене

ПМ може да се появи при пациенти с рак в различни условия: може да е маркер за раков тип или окултен рак, или може да се развие при пациенти, подложени на операция, хими-



Фигура 30: Патофизиология на предсърдно мъждене, свързано с рак.

ПМ, предсърдно мъждене; ANS, автономна нервна система; СС, сърдечносъдови; ЗД, захарен диабет; СН, сърдечна недостатъчност; ИБС, исхемична болест на сърцето; VHD, клапно сърдечно заболяване.

[a] Допълнителни данни, *Таблица S18*.

[b] Затлъстяване, хипертония, ЗД, ССЗ (СН, ВХД, ИБС, кардиомиопатии, сърдечна амилоидоза), заболявания на щитовидната жлеза, обструктивна сънна апнея, хронична обструктивна белодробна болест, хронично бъбречно заболяване, автономна дисфункция, консумация на алкохол, генетично предразположение.

отерапия или RT.[508,509] Всички видове рак показват повишен риск от ПМ в сравнение с контролната група, но рискът от ПМ зависи от вида и стадия на рака.[510,511] ПМ по време на лечение на рак може да бъде причинено от специфична терапия или взаимодействие с вече съществуващ субстрат при по-възрастни пациенти с рак.

По време на терапия за рак ПМ може да се появи с честота, варираща от 2% до 16%, в зависимост от най-различни фактори[4,490,508,512–514] и може да се представи като първо диагностицирано ПМ, или като рецидив на пароксизмално ПМ. Рискът от развитие на ПМ е по-голям при пациенти на възраст над 65 години и/или с предшестващо ССЗ.[4,509,512,515] Раковата хирургия е свързана с различна честота на поява на ПМ, като най-високата честота се съобщава при белодробна хирургия, където варира от 6% до 32 %, но се случва и при не-торакална хирургия (напр. 4–5% след колектомия).[509]

Много противоракови лекарства се свързват с повишен риск от ПМ по отношение на инцидентно, както и на рецидивиращо ПМ (Допълнителни данни, *Таблица S18*).[251] ПМ може да се появи скоро след лечението[516] или седмици или месеци след започване на лечението.[517,518] Патофизиологията на ПМ, свързано с рака е сложна и е подробно разгледана другаде (*Фигура 30*).[509]

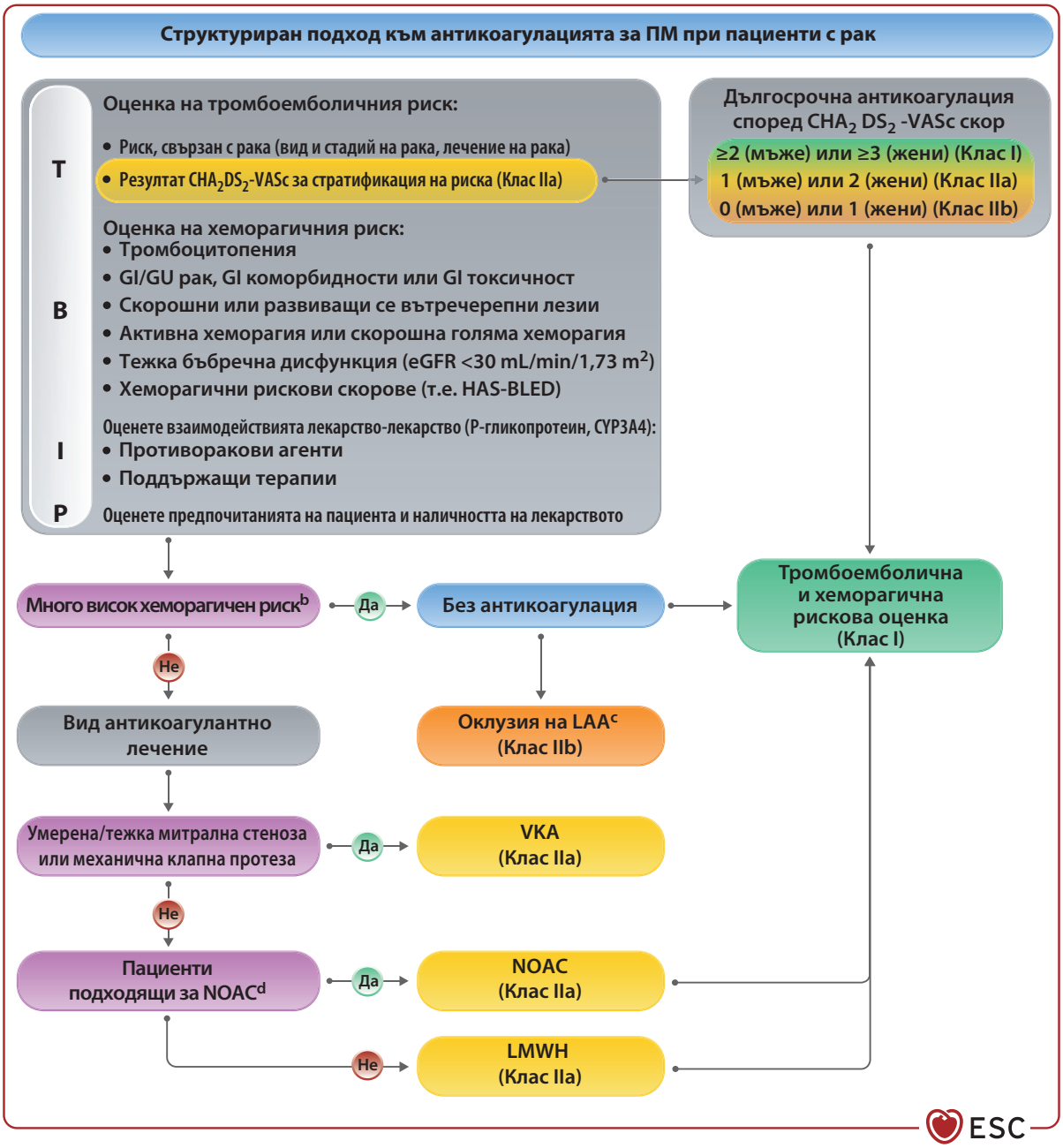
При пациенти с рак появата на ПМ е свързана с два пъти по-висок риск от системен тромбоемболизъм/инсулт и шестократно увеличение на риска от СН.[4,509,512] Едновременното съществуване на рак повишава риска от смъртност по всякаква причина, голяма хеморагия и интракраниален кръвоизлив при пациенти с ПМ. Връзката между рака и исхемичния инсулт се различава при различните видове рак и при някои видове хеморагичният риск изглежда надвишава тромбоемболичния риск.[519] Лечението на ПМ при пациенти с рак трябва да следва Препоръките на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдното мъждене[273] и трябва да се приложи т.нар. „ABC път" (Atrial fibrillation Better Care) (A: Антикоагулация за избягване на инсулт/системен емболизъм, B: По-добър контрол на симптомите и интервенции за контрол на честотата и/или ритъма с лекарства и C: Придружаващи заболявания и лечение на CVRF, включително промени в начина на живот).[273,520]

Острото лечение на ПМ при пациенти с рак трябва да вземе предвид електрическата кардиоверсия в случаи на хемодинамична нестабилност,[521] докато при други изборът между контрола на честотата и контрол на ритъма има няколко важни съображения, специфични за пациентите с рак. Лекарствата за контрол на ритъма могат да доведат до удължаване на QT-интервала,[369] често имат лекарствени взаимодействия с раковите терапии или могат да имат ограничена ефикасност, ако терапията за рак е конкретната причина за ПМ.[508] Сред лекарствата за контрол на честотата се предпочитат бета-блокерите, особено ако терапиите за рак имат потенциален риск от CTRCD, докато дилтиазем и верапамил трябва да се избягват, когато е възможно, поради техните лекарствени взаимодействия и отрицателни инотропни ефекти.[508] Възможността за аблация на ПМ трябва да бъде обсъдена при избрани пациенти със CH/LVD и/или неконтролирани симптоми, като се вземат предвид раковото състояние и прогнозата в контекста на използване на MDT.[522]

Комплексен въпрос при пациенти с рак с ново ПМ е стратификацията на риска за инсулт/системна емболия, която според насоките трябва да се основава на скора CHA_2DS_2-VASc (Застойна сърдечна недостатъчност,Хипертония, Възраст ≥ 75 години [2 точки], Диабет мелитус, Инсулт [2 точки]—съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория [жена]).[273,523,524] Скорът CHA_2DS_2-VASc не е широко валидиран при пациенти с рак.[525] В голяма група пациенти с ПМ, прогнозната стойност на скора CHA_2DS_2-VASc е била по-ниска при пациенти с рак, отколкото при тези без рак, но при Пациенти с ПМ с рак е установено прогресивно повишаване на риска от исхемичен инсулт и според скора CHA_2DS_2-VASc (от 0,9% на година до 8,9% на година).[519] Въпреки това, обхватът на този резултат не е да идентифицира пациенти с висок риск, а по-скоро да идентифицира нискорискови пациенти, при които антикоагулацията може да бъде избегната. Проучване, базирано на група данни от датската система за здравеопазване, установи, че скорове 0 и 1 по CHA_2DS_2-VASc при пациенти със скорошен рак са свързани с по-висок риск от инсулт/тромбоемболизъм за 2 години, отколкото при пациенти без скорошен рак.[526] Тази концепция трябва да се има предвид при определяне на съотношението риск/полза от антикоагулацията при отделни пациенти с рак. Следователно, решението за антикоагулация при пациенти с активно злокачествено заболяване трябва да вземе предвид повишения риск от тромбоза и/или хеморагия и други резултати за прогнозиране на риска, използвани за общата популация с ПМ.[509] За оценка на хеморагичния риск HAS-BLED (Хипертония, Абнормна бъбречна функция и чернодробна функция, Инсулт, Хеморагия, Лабилно международно нормализирано съотношение, Старческа възраст, Лекарства или алкохол). Предложеният подход към антикоагулантната терапия при рак, базиран на акронима T (тромботичен риск), B (риск от хеморагия), I (взаимодействия между лекарства), P (достъп и предпочитания на пациента), е очертан във *Фигура 31*.[519,527]

Дългосрочна антикоагулация се препоръчва при възрастни пациенти със CHA_2DS_2-VASc ≥2 при мъже или ≥3 при жени и също трябва да се има предвид, когато резултатът е 1 при мъжете и 2 при жените.[273] Клиничният модел на ПМ (т.е. установена за първи път, пароксизмална, персистираща, дълготрайна персистираща, постоянна, следоперативна) не трябва да повлиява на показанията за тромбопрофилактика.[273] Същият подход може да бъде предложен за пациенти с рак и ПМ, като се има предвид също, че резултатът CHA_2DS_2-VASc вероятно подценява техния тромбоемболичен риск.[530] В специфичните условия на рак, вземането на решение за дългосрочна перорална антикоагулация трябва да вземе предвид и свързаните с рака вид, стадий, прогноза и потенциално променящия се риск от тромбоемболия или хеморагия.[508,509] Употребата на антагонисти на витамин K (VKA) при рак е ограничена от техните недостатъци в тези условия; все пак те остават единствените показани антикоагуланти при пациенти с умерена до тежка митрална стеноза или механична клапна протеза. LMWH са важен инструмент за краткотрайна антикоагулация, особено при хоспитализирани пациенти със скорошна диагноза рак, напреднало раково заболяване или по време на някои ракови лечения (напр. пациенти, получаващи миелосупресивна химиотерапия или със скорошна активна хеморагия). Въпреки това, ефикасността на LMWH за превенция на инсулт или системна емболия при ПМ не е установена и тяхната употреба се основава само на тяхната доказана ефикасност и безопасност при ВТЕ. Използването на NOAC за ПМ не е оценявано в специално RCT при пациенти с рак. Въпреки това, вторични анализи на основополагащи изпитвания на NOAC, използващи директни инхибитори на фактор Xa (ROCKET AF [Изпитване при предсърдно мъждене на ривароксабан веднъж дневно перорално директно инхибиране на фактор Xa в сравнение с антагонизъм на витамин K за превенция на инсулт и емболизъм], ARISTOTLE [апиксабан за намаляване на инсулт и Други тромбоемболични събития при предсърдно мъждене], ENGAGE AF-TIMI 48 [Ефективна антикоагулация с фактор Xa следващо поколение при предсърдно мъждене – тромболиза при миокарден инфаркт 48]) и данните от наблюдения подсказват по-добра безопасност и най-малко подобна ефективност на NOAC в сравнение с VKA при пациенти с ПМ и активен рак.[531–538] Употребата на NOAC при рак е ограничена от лекарствени взаимодействия,[508] тежка бъбречна дисфункция, повишен риск от кървене при пациенти с неоперирани или остатъчни стомашно-чревни (GI) или пикочно-полови заболявания (GU), или нарушена стомашно-чревна абсорбция.

При прецизно подбрани пациенти с рак се използват устройства за затваряне на левопредсърдното ухо (LAA). Потенциалните усложнения, свързани с импланта, включително свързана с устройството тромбоза, и липсата на проспективни данни при пациенти с рак трябва да бъдат взети под внимание за тази опция. В скорошен ретроспективен анализ на пациенти насочени за оклузия на LAA рискът от вътреболничен исхемичен инсулт/преходна исхемична атака е бил по-висок при пациенти с активен рак, отколкото при



Фигура 31: Структуриран подход към антикоагулацията за ПМ при пациенти с рак.

ПМ, предсърдно мъждене; CHA_2DS_2-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт (2 точки) – Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); CrCl, креатининов клирънс; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; GI, стомашно-чревен; GU, пикочно-полов; HAS-BLED, Хипертония, Абнормна бъбречна и чернодробна функция, Инсулт, Хеморагия, Лабилно международно нормализирано съотношение, По-възрастни хора, Наркотици или алкохол; ЛП, ляво предсърдие; LAA, левопредсърдно ухо; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; NOAC, перорален антикоагулант, който не е антагонист на витамин K; VKA, антагонисти на витамин K.

[a] При избрани пациенти трябва да се вземат предвид образни сърдечни параметри, свързани с повишен тромбоемболичен риск (LAA тромб, силно разширено ляво предсърдие, силно нарушен ЛП стрейн[528]).

[b] **Много висок хеморагичен риск**: активна или скорошна голяма хеморагия (преди <1 месец); скорошни/развиващи се вътречерепни лезии; брой на тромбоцитите <25 000/μL. Според Международното дружество по тромбоза и хемостаза,[529] голямото кървене се определя като спад в нивото на хемоглобина ≥2 g/dL и/или трансфузия на ≥2 единици червени кръвни клетки и/или фатално кървене и/или кървене в критична област (интракраниална, интраспинална, вътреочна, перикардна, вътреставна, интрамускулна с компартмент синдром или ретроперитонеална).

[c] Може да се вземе предвид **перкутанно затваряне на лявото ухо** при пациенти с очаквана продължителност на живота >1 година, които са с висок риск от тромбоемболия и хеморагия и при които антикоагулацията е противопоказана.

[d] **Състояния, които са в полза на LMWH**: неопериран рак на GI/GU; GI коморбидност или токсичност; тежка бъбречна дисфункция (CrCl < 15 mL/min); лекарствени взаимодействия между NOAC като основно лекарство и други лекарства, брой на тромбоцитите <50 000/μL.

тези без рак или предишна анамнеза за рак. Степента на комбинирания вътреболничен резултат (болнична смърт, исхемичен инсулт/транзиторна исхемична атака, системна емболия, хеморагия изискваща кръвопреливане, перикарден излив/сърдечна тампонада лекувани с перикардиоцентеза или хирургично, и отстраняване на емболизираното устройство) и изходът при 30-дневната/180-дневната рехоспитализация не са се различавали сигнификантно между групите.[539]

Началото на ПМ може да бъде свързано с преходни фактори, като периоперативния период или ефекта на лекарства, за които е известно, че улесняват появата на ПМ. Традиционното предположение, че в тези случаи ПМ може да възникне като изолирано събитие без рецидив, може да не е валидно, тъй като появата на ПМ често може да бъде свързана с предшестващ предсърден субстрат с уязвимост към ПМ.[540] Следоперативното ПМ е свързано с четири- до петкратен риск от рецидив на ПМ през следващите 5 години, заедно със сравним дългосрочен тромбоемболичен риск от ПМ, което не е свързано с операция.[273,540,541] Антикоагулантната терапия води до подобен по-нисък риск от тромбоемболични събития и смърт по всякаква причина и в двете групи.[541] При липса на директни доказателства трябва да се вземе предвид антикоагулация за предотвратяване на тромбоемболични инциденти при пациенти с риск от инсулт с ПМ след ракова операция, като се взема предвид очакваната нетна клинична полза и предпочитанията на информирания пациент.[273] По подобен начин, при пациенти с ПМ видимо свързано с преходни фактори – като химиотерапия, други лекарства или електролитни нарушения – се препоръчва внимателна клинична оценка на склонността към допълнително развитие на ПМ, като е необходимо да се преразгледа съотношението риск/полза при дългосрочно предписване на антикоагулант след 3-месечния период.

При пациенти с рак и новооткрито или рецидивиращо ПМ, вземането на решение за противораково лечение изисква лечение определено от кардио-онкологичен MDT,[5] като се отчита, че нито наличието, нито рискът от ПМ представляват противопоказания за противораково лечение.[508,517]

Препоръки
Таблица 31: Препоръки за лечение на предсърдно мъждене при пациенти получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
CHA_2DS_2-VASc скорът трябва да се вземе предвид за стратификация на риска от инсулт/системен тромбоемболизъм като се взема предвид, че той може да подцени действителния тромбоемболичен риск.[519,526]	IIa	C
Дългосрочната антикоагулация се препоръчва за превенция на инсулт/системен тромбоемболизъм при пациенти с рак при ПМ и CHA_2DS_2-VASc скорове ≥2 (мъже) или ≥3 (жени) съгласно Препоръките на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдното мъждене.[273]	I	C
Дългосрочната антикоагулация трябва да се вземе предвид с цел превенция на инсулт/системен тромбоемболизъм при пациенти с рак с ПМ и резултат CHA_2DS_2-VASc = 1 (мъже) или = 2 (жени) съгласно Препоръките на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдно мъждене.[273]	IIa	C
Пациентите с рак, с ПМ и CHA_2DS_2-VASc резултат 0 (мъже) или 1 (жени) може да имат по-висок тромботичен риск от пациентите без рак и може да се има предвид терапевтична антикоагулация след преценка на хеморагичния риск.[526]	IIb	C
Препоръчва се повторна оценка на риска от тромбоемболия и кървене по време на проследяването при пациенти с рак с ПМ.[d] [273]	I	C
NOAC трябва да се има предвид с предпочитание пред LMWH и VKA за превенция на инсулта (с изключение на пациенти с механични сърдечни клапи или умерена до тежка митрална стеноза) при пациенти без висок хеморагичен риск, значими лекарствени взаимодействия или тежка бъбречна дисфункция.[531–537]	IIa	B
LMWH трябва да се вземе предвид при пациенти с активен раке и ПМ, които не са подходящи за NOAC.[f] [525]	IIa	C
Може да се обмисли оклудиране на LAA с цел превенция на инсулта при пациенти с рак с ПМ и противопоказания за дългосрочна антикоагулация с очаквана продължителност на живота >0,12 месеца.[273,539]	IIb	C
Антитромбоцитна терапия или профилактична LMWH не се препоръчват за превенция на инсулт или системна тромбоемболия при ПМ с рак.[273]	III	C
Стратегията за контрол на сърдечната честота, за предпочитане с бета-блокери, трябва да се има предвид при пациенти, които развиват добре поносимо ПМ, докато получават активно лечение за рак[g].	IIa	C

5-FU, 5-флуороурацил; ПМ, предсърдно мъждене; BMI, индекс на телесната маса; CHA_2DS_2-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст >75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт (2 точки) – Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); CrCl, креатининов клирънс; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; EGFR, рецептор на епидермален растежен фактор; ESC, Европейско кардиологично дружество; CH, сърдечна недостатъчност; LAA, ляво предсърдно ухо; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; ЛК, лява камера; MM, мултиплен миелом; NOAC, перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин K; VKA, антагонисти на витамин K.

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Фактори, които могат да повишат тромбоемболичния риск при пациенти с рак, включително коморбидности (протеинурия > 150 mg/24 h, eGFR < 45 mL/min/1,73 m^2, ИТМ ≥ 30 kg/m^2, тромбофилия), вид на рака (панкреатичен, стомашен, яйчников, мозък, бял дроб, MM), противоракови терапии в стадий на рака (метастатично заболяване) : алкилиращи агенти, афлиберсепт, бевацизумаб, антрациклини, капецитабин, 5-FU, гемцитабин, метотрексат, EGFR инхибитори, блеомицин, акситиниб, ленватиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, карфилзомиб, иринотекан, таксани, тазонермин, третиноин.
[d] Рискът от инсулт и хеморагия може да се промени по време на лечение на рак, както и в хода на подлежащото заболяване; преоценката е важна за информиране на решенията за лечение и справяне с потенциално модифицируеми рискови фактори за хеморагия.
[e] Пациенти подложени на лечение за рак, пациенти диагностицирани с рак през последните 6 месеца и пациенти с прогресиращо или напреднало заболяване.
[f] Висок хеморагичен риск, тежка бъбречна дисфункция (CrCl < 15 mL/min); взаимодействия главно лекарство NOAC–други лекарства.
[g] Безсимптомни или слабо симптомни пациенти без признаци или симптоми на влошаване на ЛК функция. Оптималната таргетна сърдечна честота при пациенти с ПМ е неясна. Сърдечна честота в покой <110 удара в минута (т.е. мек контрол на честотата) трябва да се счита за първоначална таргетна цел при честотния контрол. Преглед на стратегията за честотен срещу ритъмен контрол трябва да се направи в края на раковото лечение.[273]

6.4.2. Дълъг коригиран QT интервал и камерни аритмии

VA не са чести по време на рак, въпреки че честотата им се увеличава при пациенти с напреднал рак и СС коморбидности.[49,259,516,542] Предложените механизми за обяснение на индуцираната от ракова терапия VA включват: (1) директни ефекти на лекарствата за рак върху активността/експресията на йонните канали, които регулират потенциала на камерната активност,[4,369,442,516,542,543] и (2) постоянния аритмогенен субстрат, създаден от рака и системното възпаление, причинено от рака, предварително съпътстващи СС заболявания и/или нова CTR-CVT.[4,9,259,369,442,516,542,543]

Лечението на индуцираната от раковата терапия VA трябва да следва общите клинични препоръки.[22,442,544] При пациенти с безсимптомна само-прекратяваща се VA не се налага спиране на лекарството, освен ако имат допълнителна CVRF или персистиращи патологични промени в ЕКГ.[270] Симптомната VA изисква намаляване или спиране на лекарството за рак, а пациентите трябва да бъдат насочвани към кардиолог за оценка и лечение.[4,442]

Рецидивиращата симптомна животозастрашаваща VA изисква спешна намеса.[4,270,442,544] Прилагането на антиаритмични лекарства от клас IA, IC и III е ограничено от риска от лекарствени взаимодействия и удължаване на QTc интервала. Бета-блокерите и лекарствата от клас IB е по-малко вероятно да причинят лекарствени взаимодействия или удължаване на QTc интервала. Бета-блокерите са предпочитаният избор, ако лекарството за рак също е свързано с CTRCD. Амиодарон е антиаритмично лекарство на избор при пациенти със структурно сърдечно заболяване и хемодинамична нестабилност. Решенията за употреба на антиаритмични лекарства или терапия с устройства (кардиовертер дефибрилатори, катетърна аблация) трябва да вземат предвид очакваната продължителност на живота, качеството на живота и рисковете от усложнения.[349]

Повечето VA, предизвикани от ракова терапия, са свързани с удължаване на QTc, водещо до развитие на TdP.[259,516,542] Рисковите фактори за удължаване на QTc и TdP са обобщени в *Таблица 8*.[4,22,45,48,516,543]

Горните 99% нормални граници за стойностите на QTc в общата популация са 450 ms за мъже и 460 ms за жени.[545] Въпреки че няма праг на удължаване на QTc, при който може да настъпи TdP, QTc ≥ 500 ms се свързва с два до три пъти по-висок риск за TdP, докато TdP настъпва рядко, когато QTc е <500 ms.[442] Въпре-

Таблица 8: Рискови фактори за индуцирано от лекарството удължаване на QT и torsade de pointes

Коригируеми	Некорегируеми
Лекарства, удължаващи QT[a] • Антиаритмични средства • Антибиотици • Антидепресанти • Противогъбични средства • Антиеметици • Антихистамини • Антипсихотици • Бримкови диуретици • Опиоиди (метадон) Брадиаритмия Електролитен дисбаланс/аномалии • Хипокалиемия (≤3,5 mEq/L) • Хипомагнезиемия (≤1,6 mEq/L) • Хипокалциемия (≤8,5 mEq/L) Неадекватно коригиране на дозата на бъбречно или чернодробно изчистени лекарства, удължаващи QT интервала	Остра миокардна исхемия Възраст >65 години Базален QTc интервал Удължаване[b] Фамилна анамнеза за внезапна смърт (вроден LQTS или генетичен полиморфизъм) Женски пол Нарушена бъбречна функция (напр. бъбречно екскретирани лекарства) Чернодробно заболяване (за лекарства, екскретирани в черния дроб) Лична анамнеза за синкоп или лекарствено индуциран TdP Съществуващо СС3 (CAD, СН, ЛК хипертрофия)

CAD, коронарна артериална болест; СС3, сърдечносъдови заболявания; СН, сърдечна недостатъчност; LQTS, синдром на дългия QT интервал; ЛК, лява камера; QTc, коригиран QT интервал; TdP, torsade de pointes.

[a] Вижте https://www.crediblemeds.org.

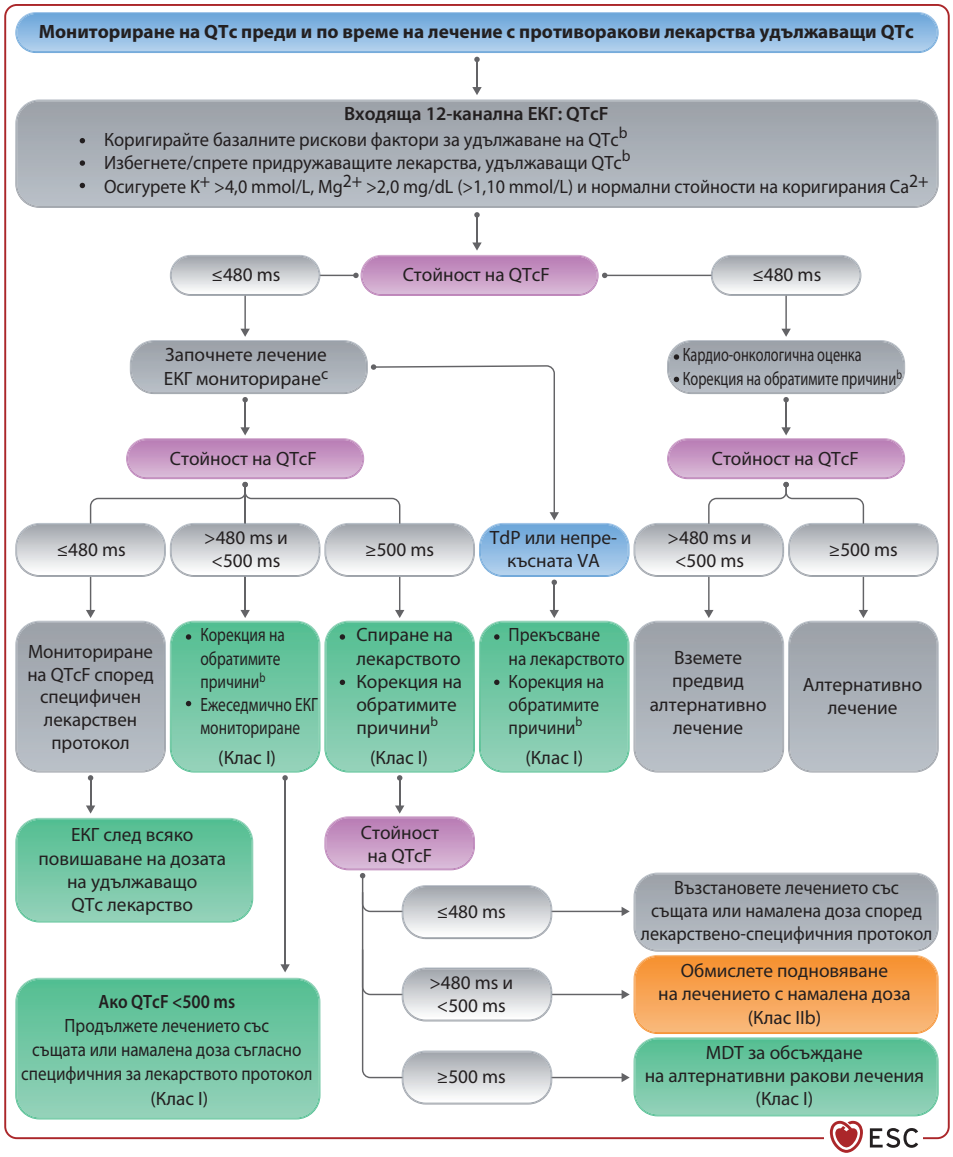
[b] При пациенти с рак се препоръчва QTc използващ корекцията на Fridericia (QTcF = QT/3√RR).

Таблица 9: Класификация на коригираното удължаване на QT интервала, предизвикано от терапия с лекарства за рак

Класификация	Лекарства
Висок риск: удължаване на QTcF ≥ 10 ms и риск от TdP	• Акларубицин • Арсенов триоксид • Гласдегиб • Нилотиниб • Оксалиплатин • Пазопаниб • Рибоциклиб • Сунитиниб • Торемифен • Вандетаниб
Умерен риск: удължаване на QTcF ≥ 10 ms и нисък или никакъв риск от TdP (или несигурен)	• Абареликс • Белиностат • Бригантиниб • Карбозантиниб • Церитиниб • Кризотиниб • Довитиниб • Ентректиниб • Ерибулин • Гилтеритиниб • Ивосидениб • Лапатиниб • Ленватиниб • Осимертиниб • Панобиностат • Рукапариб • Селперкатиниб • Сорафениб • Типирацил/трифлуридин • Вемурафениб
Нисък риск: удължаване на QTcF <10 ms[a]	• ADT • Афатиниб • Акситиниб • Биниметиниб • Бортезомиб • Босутиниб • Карфилзомиб • Дабрафениб • Дазатиниб • Encorafenib • Мидостаурин • Пертузумаб • Понатиниб • Ромидепсин • Quizartinib • Тамоксифен • Вориностат

ADT, андрогенна депривационна терапия; QTcF, коригиран QT чрез използване на корекцията на Fridericia; TdP, torsade de pointes.

[a] ADT може да удължи QTc интервала (GnRH агонист, GnRH антагонист, бикалутамид, флутамид, апалутамид, даролутамид, ензалутамид и абиратерон) (вж. *Фигура 21*). Разработено от информация за предписване на EMA,252 информация за предписване на FDA,[253] и AZCERT.[547]



Фигура 32: Мониториране на коригирания QT интервал преди и по време на лечение с противоракови лекарства удължаващи коригирания QT интервал.

Ca^{2+}, калций; ЕКГ, електрокардиограма; K^{+}, калий; MDT, мултидисциплинарен тим; Mg^{2+}, магнезий; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал по корекцията на Fridericia; TdP, torsade de pointes; VA, камерни аритмии. При пациенти с рак се препоръчва QT интервал по корекцията на Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$). Горните 99% граници на нормата за стойностите на QTc в общата популация са 450 ms за мъже и 460 ms за жени.[369]

[a] *Таблица 9.*

[b] *Таблица 8* и https://www.crediblemeds.org.

[c] ЕКГ мониториране на базално ниво, след достигане на постоянни противоракови лекарствени нива, след всяко изменение на дозата или всяко прекъсване на лечението >2 седмици; месечно през първите 3 месеца, а след това периодично по време на лечението в зависимост от специфичните за пациента рискови фактори и ракови лечения.

ки че честотата на удължаване на QTc ≥500 ms и TdP е ниска по време на лечение на рак, удължаването на QTc до нива, които изискват по-внимателно проследяване (QTc ≥ 480 ms), се среща по-често (*Таблица 9*).[4,9,22,45,48,49,259,369,516,543,546] Промените в QT интервала с >60 ms спрямо базалното ниво не трябва рутинно да повлияват решенията за лечение, ако QTc остава <500 ms.1 Препоръчва се консултация с кардиолог при пациенти с патологичен базален QTc интервал, пациенти лекувани с лекарства, които удължават QT интервала, тези които развиват нови сърдечни симптоми (синкоп или пресинкоп, бързи палпитации или удължаване на QTc с новопоявила се брадикардия, висока степен на сърдечен блок) и/или тези с известни наследствени аритмични нарушения.[4,45,48,442,544] Предизвикателствата пред кардио-онкологичните екипи са да идентифицират пациенти, които са по-податливи на развитие на VA, да определят дали VA се дължи директно на CTR-CVT, да индивидуализират лечебната стратегия и да оптимизират клиничното мониториране по време на лечението.

Фигура 32 показва алгоритъма за лечение на удължено QTc по време на терапия на рак. При пациенти с рак се препоръчва формулата на Fridericia, която е показала по-малка грешка от други методи за корекция, като Bazzett при високи, както и при ниски сърдечни честоти.[44] При пациенти лекувани с лекарства, които удължават QTc, серумните електролити и други рискови фактори подлежат на строго мониториране и избягване по възможност на съпътстващи лекарства, укоито дължават QT интервала.[4,22,45,369,543] За избрани лекарства за рак има специфични препоръки на производителя за ЕКГ мониториране по време на лечението, приспособяване на дозата или прекъсване на терапията в случай на удължаване на QTc.[548]

Въпреки че няма препоръки, пациенти с рак и удължаване на QTc интервала свързано с тежка брадикардия или синусови паузи, могат да имат полза от инфузия на изопреналин или временно пейсиране. Въпреки сегашните ограничения, подобрената прогноза на много злокачествени заболявания увеличава броя на пациентите с рак, които са кандидати за имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD), особено когато очакваната продължителност на живота е >1 година (включително пациенти, които са преживели реанимирана внезапна сърдечна смърт или тежка VA от удължаващо QTc-интервала лекарство без да съществува алтернативно лечение).

Препоръки Таблица 32: Препоръки за лечение на удължен коригиран QT интервал и камерни аритмии при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Как да лекуваме удължаването на QTc при пациенти с рак		
Спиране на ракова терапия, удължаваща QTc интервала се препоръчва при пациенти, които развиват TdP или продължителни камерни тахиаритмии по време на лечението.[549]	I	C
Временно прекъсване на QTc-удължаващото лечение на рак се препоръчва при пациенти, които развиват безсимптомен QTcF ≥ 500 ms, а ЕКГ трябва да се повтаря на всеки 24 часа до изчезване на удължаването на QTcF.[549]	I	C
При пациенти с рак, които развиват QTcF ≥500 ms, се препоръчва незабавно спиране на всяко виновно лекарство и корекция на електролитните аномалии и други рискови факторис.[349,442,546]	I	C
Седмично ЕКГ мониториране се препоръчва при безсимптомни пациенти с рак и QTcF 480–500 ms, които са лекувани с удължаваща QTc ракова терапия.[349,442,546]	I	C
Препоръчва се 12-канална ЕКГ след всяко повишаване на дозата на удължаващата QTc ракова терапия.[270,442,544]	I	C
Рестартиране на удължаващата QTc ракова терапия		
Препоръчва се мултидисциплинарна дискусия преди рестартиране на удължаващи QTc-интервала лекарства при пациенти, които са развили значително удължаване на QTcF, с цел обсъждане на алтернативни ракови лечения.[4,22,259,349,442,546]	I	C
При пациенти, които са имали значително удължаване на QTcF, може да се вземе предвид рестартиране на виновното удължаващо QTc раково лечение, в идеалния случай при намалена доза според всички лекарствени препоръки.[45,259,349,442,546,549]	IIb	C
При пациенти с рак, след рестартиране на удължаваща QTc ракова терапия, през първите 4-6 седмици се препоръчва ежеседмично ЕКГ мониториране, а след това – ежемесечно.[549]	I	C

ЕКГ, електрокардиограма; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал чрез корекция на Fridericia; TdP, torsade de pointes.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Вж. https://www.crediblemeds.org и *Table 8*.

6.4.3. Брадиаритмии

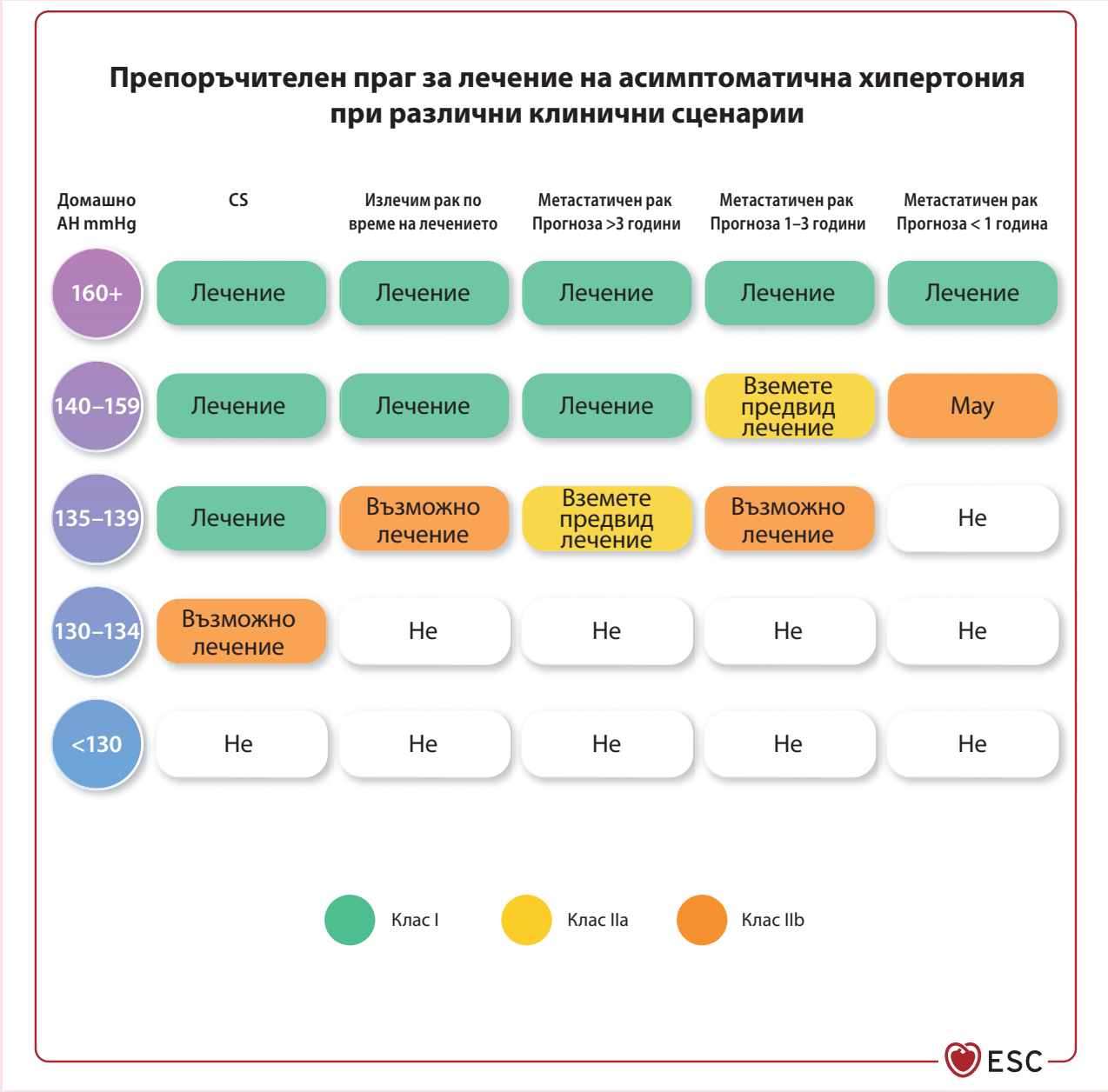
Болестта на AV проводимостта може да бъде причинена от ICI в присъствието или отсъствието на миокардит. Ако PR интервалът се увеличи (нов сърдечен блок първа степен) при пациенти, лекувани с ICI, се препоръчва серийно ЕКГ мониториране и ако се развие удължаване на PR до >300 ms, пациентът трябва да бъде хоспитализиран с цел внимателно ЕКГ мониториране и има показания за i.v. methylprednisolone.[550]

IMiD (талидомид, помалидомид)[285] и ALK инхибиторите (кризотиниб, алектиниб, бригатиниб или церитиниб)[551] са свързани със синусова брадикардия. Препоръчва се холтер ЕКГ мониториране, за изключване на значителни синусови паузи при симптомни пациенти. При безсимптомни пациенти с нормална ЛК функция, синусовата брадикардия обикновено се понася добре и лечението може да продължи. Ако пациентите са симптомни (синкоп, предсинкоп с намалена толерантност към упражнения, поради хронотропна некомпетентност), тогава се препоръчва опит за спиране на раковото лекарство, за да се потвърди причинно-следствена връзка със симптомите. Необходимо е обсъждане в MDT, за анализиране на рисковете/ползите от алтернативни ракови терапии срещу рестартиране на терапията на виновното лекарство за рак в по-ниска доза с мониториране на сърдечната честота. В избрани случаи, когато няма налична алтернатива за лечение на рак, е показано пейсиране.

6.5. Артериална хипертония

Артериалната хипертония при пациенти с рак може да бъде причинена от тяхното лечение за рак (напр. VEGFi, второ и трето поколение BCR-ABL TKI, бригатиниб, ибрутиниб, флуоропиримидини, цисплатин, абиратерон, бикалутамид, ензалутамид), неракови лекарства (напр. кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни лекарства) и други фактори, включително стрес, болка, прекомерна консумация на алкохол, бъбречно увреждане, нелекувана сънна апнея, затлъстяване и намалено физическо натоварване.[552] При всички пациенти с рак и нововъзникнала хипертония е важно да бъдат коригирани тези други фактори преди да се вземе предвид прекъсване на раковото лечение.

Нелекуваната хипертония[344] е потвърден рисков фактор за СН по време на лечение с антрациклини,[553] ибрутиниб,[264] и VEGFi.[554] При условие, че много от раковите терапии, които причиняват хипертония, причиняват и CTRCD, като терапия от първа линия се препоръчва лечение на хипертонията с ACE-I или ARB за намаляване на риска от CTRCD. Комбинираната терапия с ACE-I или ARB и дихидропиридинов КА се препоръчва при пациенти с рак при сис-



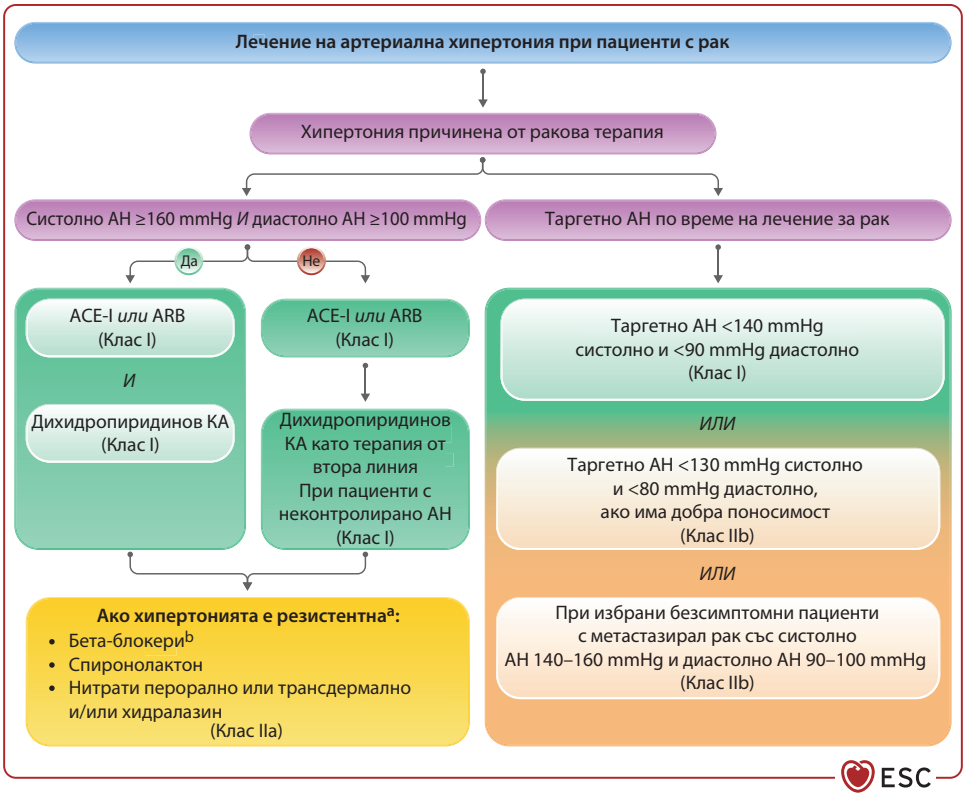
Фигура 33: Препоръчителен праг за лечение на безсимптомна хипертония при различни клинични сценарии. АН, артериално налягане; CS, преживели рак.

толно АН ≥ 160 mmHg и диастолно АН ≥ 100 mmHg, поради по-бързото начало на контрол на АН с комбинацията, отколкото с ACE-I/ARB монотерапия (*Фигури 33 и 34*).

Ако се диагностицира тежка хипертония (систолно АН ≥ 180 mmHg или диастолно АН ≥ 110 mmHg), Конкурентните СС рискове и рисковете от рак трябва да бъдат оценени от MDT и всяка ракова терапия свързана с хипертония, трябва да бъде отложена или временно спряна, докато АН бъде контролирано до стойности <160 mmHg (систолно АН) и <100 mmHg (диастолно АН). Терапията на виновния рак може да бъде рестартирана, след като бъде постигнат контрол на АН, като се вземе предвид и възможно намаляване на дозата.

При пациенти с резистентна хипертония, свързана с ракова терапия, трябва да се вземе предвид спиронолактон, перорални или трансдермални нитрати и/или хидралазин. При пациенти с рак и данни за висок симпатиков тонус, стрес и/или болка трябва да се имат предвид бета-блокери, включително карведилол или небиволол. Диуретици, за предпочитане спиронолактон, могат да се имат предвид при пациенти с рак и хипертония, и данни за повишена задръжка на течности, с мониториране на АН, електролитите и бъбречната функция.

Решенията за започване на лечение за АН и таргетните АН по време на лечение на хипертонията, предизвикана от лекарства за рак, зависят от контекста на рака и прогнозата (*Фигура 34*). CS трябва да се лекува съгласно препоръките за лечение на артериална хипертония 2018 г. на ESC/Европейското дружество по хипертония (ESH).[138]



Фигура 34: Лечение на артериална хипертония при пациенти с рак.

ПМ, предсърдно мъждене; ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; АН, артериално налягане; КА, калциеви антагонисти; СН, сърдечна недостатъчност; МИ, миокарден инфаркт; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.

[a] Резистентната хипертония се дефинира като неконтролирано АН, въпреки лечението с оптимални или най-поносими дози от три или повече лекарства, включително диуретик, и потвърдено с амбулаторно и домашно мониториране на АН.

[b] Вземете предвид бета-блокери (небиволол или карведилол се предпочитат при пациенти с VEGFi) на всеки етап от лечението, когато има специфично показание за тяхната употреба, напр. СН, стенокардия, пост-МИ или ПМ.

Препоръки
Таблица 33: **Препоръки за лечение на артериална хипертония при пациенти, получаващи противораково лечение**

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Общи		
Препоръчва се ефективно лечение на АХ, предизвикана от терапия на рак, за превенция на прекъсването на раковото лечение и СС усложнения.	I	C
По време на терапия на рак може да се вземе предвид целево АН <130 mmHg систолно и <80 mmHg диастолно, при условие че лечението е с добра поносимост.	IIb	C
При избрани безсимптомни пациенти с метастатичен рак би могло да се вземе предвид праг на лечение за систолно АН 140–160 mmHg и диастолно АН 90–100 mmHg, при условие че е осигурено непрекъснато мониториране на АН.	IIb	C
Препоръчва се оценка на конкурентните СС рискове и рисковете от рак, ако систолното АН е ≥180 mmHg или диастолното АН ≥110 mmHg и всяка комбинирана с хипертония ракова терапия трябва да бъде отложена или временно спряна, докато АН се контролира до стойности <160 mmHg (систолно) и <100 mmHg (диастолно).	I	C

Продължава

Продължение

По време на лечението на рак се препоръчва целево АН <140 mmHg систолно и <90 mmHg диастолно.	I	C
Лечение на артериална хипертония, предизвикана от ракова терапия		
ACE-I или ARB са антихипертензивни лекарствас от първа линия, препоръчвани за лечение на АН при пациенти с рак.[555–557]	I	B
Дихидропиридинови КА се препоръчват като антихипертензивни лекарства от втора линия при пациенти с рак и неконтролирано АН.	I	C
Комбинираната терапия с ACE-I или ARB и дихидропиридинови КА се препоръчва при пациенти с рак при систолно АН ≥160 mmHg и диастолно АН ≥100 mmHg.	I	C
Дилтиазем и верапамил не се препоръчват за лечение на артериална хипертония при пациенти с рак поради лекарствени взаимодействия.[d]	III	C

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; АН, артериално налягане; КА, калциеви антагонисти; СС, сърдечносъдови..

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Освен когато са противопоказани.

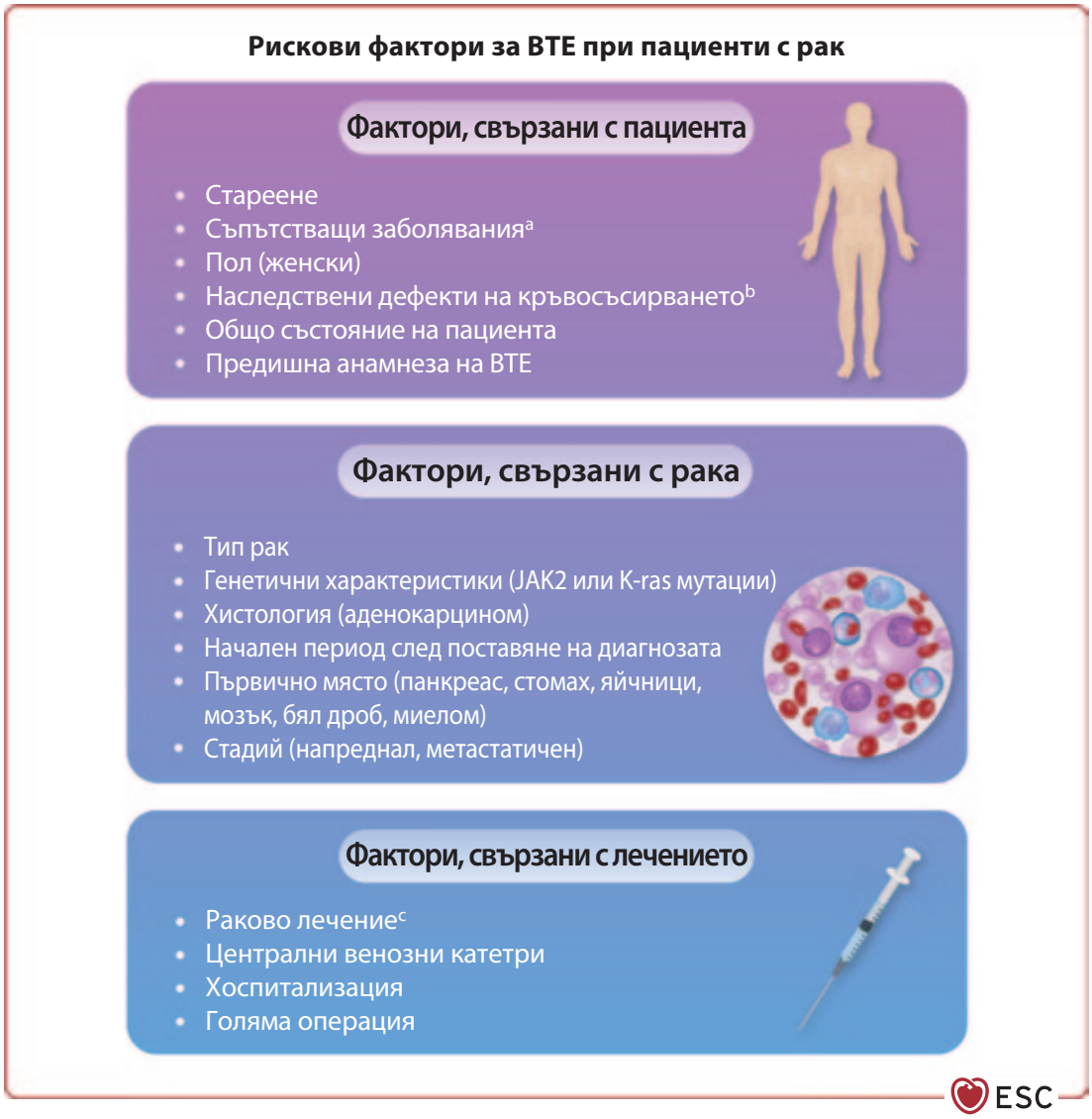
[d] При избрани пациенти с рак, които имат непоносимост към множество други антихипертензивни лекарства, могат да се вземат предвид дилтиазем и верапамил при внимателно проследяване на взаимодействията лекарство-лекарство.

6.6. Тромбоза и тромбоемболични инциденти

Тромбоемболичните събития, които се развиват по време на рака и неговото лечение, обхващат както VTE, така и артериална тромбоемболизъм (ATE) и се наричат най-общо свързана с рака тромбоза. Свързаната с рака тромбоза се определя от протромботичната среда, предизвикана от рака, протромботичните свойства на някои противоракови и допълнителни терапии и рискови фактори свързани с пациента, включително демографски данни, генетично предразположение и коморбидности.[513]

6.6.1. Венозен тромбоемболизъм

ВТЕ, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и БЕ, е втората водеща причина за смърт при пациенти със злокачествени заболявания.[558] Ракът създава пет пъти по-висок риск от ВТЕ, а свързаната с рак ВТЕ представлява 30% от всички случаи на ВТЕ.[559,560] Рискът от ВТЕ варира в хода на рака, като най-висок риск възниква в периода след диагностициране на рак, по време на хоспитализация и химиотерапия и при развитие на метастатично заболяване.[561,562] Непровокираната ВТЕ може да бъде първият клиничен признак на злокачествено заболяване, последван от 5% честота на диагнозата рак през следващите 12 месеца.[563]



Фигура 35: Рискови фактори за венозен тромбоемболизъм при пациенти с рак.

ATE, артериална тромбоемболия; BMI, индекс на телесната маса; CrCl, креатининов клирънс; IMiD, имуномодулиращи лекарства; PI, протеазомни инхибитори; VTE, венозен тромбоемболизъм.

[a] Остра инфекция, хронично бъбречно заболяване (CrCl < 45 mL/min), белодробно заболяване, затлъстяване (BMI ≥ 30 kg/m^2), ATE.

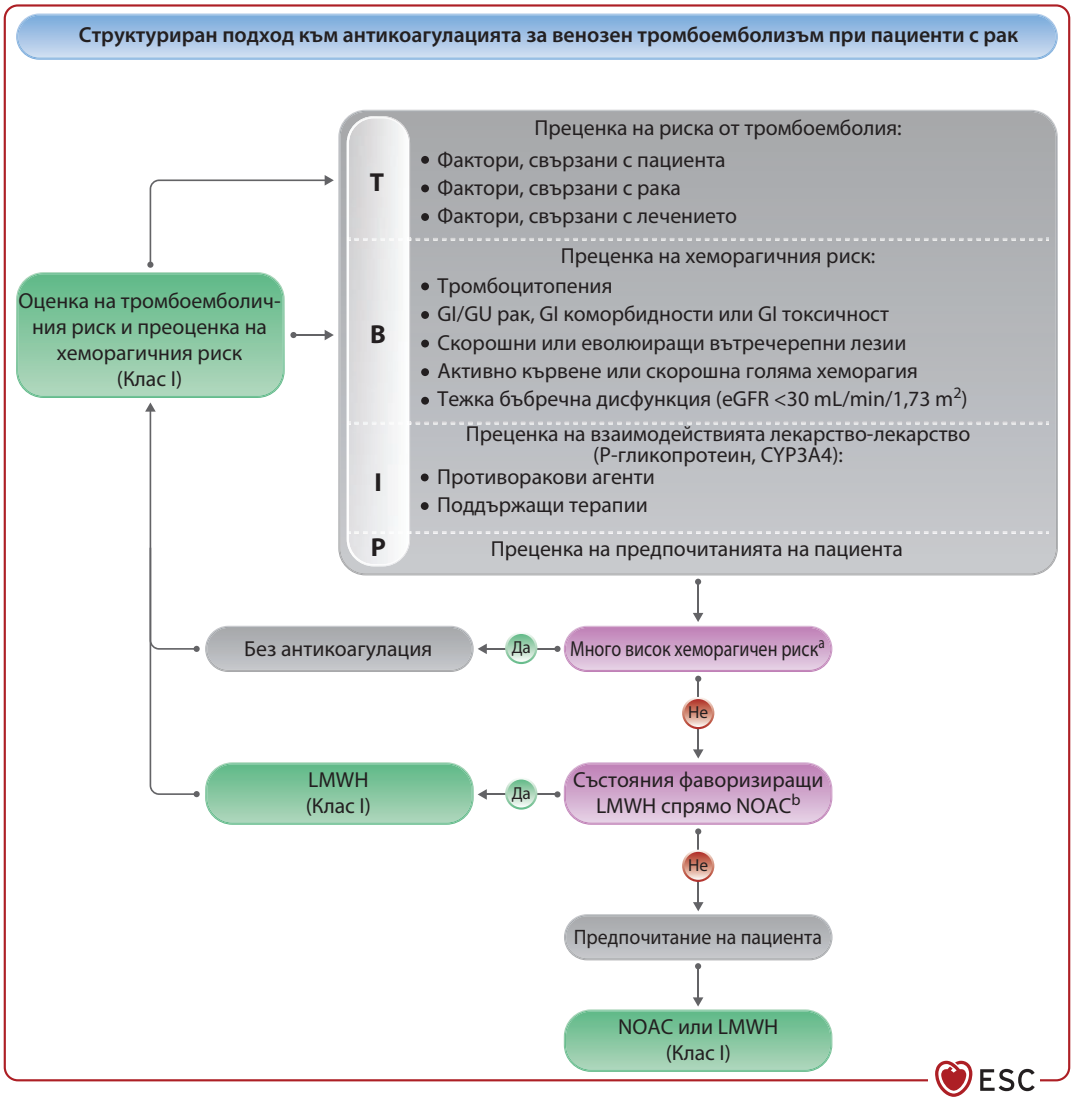
[b] Factor V на Leiden, мутация на протромбинов ген.

[c] Химиотерапия (карбоплатин, циклофосфамид, антрациклини, антиметаболити, иринотекан, таксани, тазонермин), антиангиогенни средства (бевацизумаб, акситиниб, ленватиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб), IMiD (талидомид, леналидомид), PI (карфилзомиб), хормонална терапия, средства за стимулиране на еритропоезата.

Рисковите фактори за ВТЕ при рак са обобщени във *Фигура 35*.[564,565] Пациенти със симптоми или признаци, предполагащи ВТЕ, като едностранен оток на долния крайник или необяснима диспнея, трябва да бъдат изследвани с венозен ултразвук на долни крайници или КТ с контрастно усилване за ДВТ и СТ белодробна ангиография за БЕ, съгласно Препоръките на ESC 2019 г. за диагностика и лечение на остър белодробен емболизъм,[566] и втория консенсусен документ включващ диагностиката и лечението при остра дълбока венозна тромбоза.[567]

6.6.2. Артериален тромбоемболизъм

Ракът носи два пъти по-висок риск от АТЕ, включително МИ и исхемичен инсулт.[568] Рискът от АТЕ е по-висок при мъже, в напреднала възраст и при пациенти с рак на белия дроб или бъбреците. Патологиите, свързани с АТЕ при рак, включват исхемичен инсулт, индуциран от ПМ или RT-индуцирано заболяване на каротидната артерия, емболизация на туморни клетки или небактериален тромботичен ендокардит, периферна микроциркулаторна тромбоемболия, свързана с дисеминирана интравазална коагулация, пара-



Фигура 36: Структуриран подход към антикоагулацията за венозен тромбоемболизъм при пациенти с активен рак.

CrCl, креатининов клирънс; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; GI, стомашно-чревен; GU, пикочно-полов; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; NOAC, перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К; ВТЕ, венозен тромбоемболизъм.

[a] **Много висок хеморагичен риск**: активна или скорошна голяма хеморагия (<1 месец); скорошни/еволюиращи вътречерепни лезии; брой на тромбоцитите <25 000/μL. Според Международното дружество по тромбоза и хемостаза[529] голямата хеморагия се дефинира като: спад в нивото на хемоглобина ≥ 2 g/dL, трансфузия на ≥2 опаковки еритроцити, фатална хеморагия или хеморагия в критична област (интракраниална, интраспинална , вътреочна, перикардна, вътреставна, интрамускулна с компартмент синдром или ретроперитонеална)..

[b] **Състояния с предпочитане на LMWH**: неопериран GI/GU рак; GI коморбидности или токсичност; тежка бъбречна дисфункция (CrCl <15 mL/min); взаимодействия NOAC главно лекарство–лекарство, брой на тромбоцитите < 50 000/μL.

доксална церебрална емболия в хода на VTE и тромбоза на церебралните синуси.[569]

6.6.3. Интракардиална тромбоза

Интракардиалният тромб при пациенти със злокачествени заболявания може да е резултат от протромботичните свойства на рака и неговото лечение, и използването на централни венозни катетри. Тромбът е най-честата интракардиална маса и може да се появи във всяка сърдечна камера. Тромбите в дясното предсърдие често са свързани с венозен катетър, чиято линия е въведена неправилно в дясното предсърдие. Интравентрикуларните тромби се появяват обикновено на фона на CTRCD. LAA тромбите са свързани най-често с ПМ, което също може да има връзка с рака или неговата терапия.

Пациентите със системна емболизация трябва да бъдат изследвани за сърдечен произход на тромба, първоначално с TTE и/или трансезофагеална ехокардиография.[528] CMR е по-чувствителен и специфичен метод от TTE за откриване на интракардиални тромби и CMR с късно гадолиниево усилване (LGE), като техниката на дълго инверсионно време в момента се счита за златен стандарт.[570,571]

6.6.4. Антикоагулантна терапия

Пациентите с рак често имат повишен тромботичен риск, както и повишен хеморагичен риск, свързан с определени локализации на рак (напр. GI, интракраниален), тромбоцитопения и други коагулационни дефекти (в резултат на инвазия в костния мозък, терапии за рак или самия рак) и свързани коморбидности (напр. бъбречна или чернодробна дисфункция, GI токсичности). Няколко противоракови средства се характеризират допълнително с лекарствени взаимодействия с антикоагуланти. Всички тези фактори могат да направят антикоагулацията при рак доста предизвикателна. Предложеният подход към антикоагулантна терапия при венозна тромбоза, свързана с рак, базиран на акронима TBIP (Тромбоемболичен риск, Хеморагичен риск, Взаимодействия лекарство-лекарство, Предпочитания на пациента), е очертан на *Фигура 36*.[527]

6.6.4.1. Лечение и вторична профилактика на венозния тромбоемболизъм

Няколко големи RCTs и мета-анализи са показали, че LMWH намалява риска от рецидивиращ VTE с 40% в сравнение с VKA, с подобен риск от голяма хеморагия.[572–576] Въпреки това, VKA се характеризират с непредсказуем антикоагулантен ефект и кратко време на терапевтичния диапазон при пациенти със злокачествени заболявания, дължащи се на множество лекарствени взаимодействия, стомашно-чревна токсичност, недохранване и чернодробна дисфункция.[577]

NOAC са оценени като потенциални алтернативи на LMWH за свързан с рак VTE, на базата на RCTs, които сравняват едоксабан, ривароксабан или апиксабан с далтепарин.[578–583] Съвкупността от доказателства, получени от тези проучвания и последващи мета-анализи[584–586], показва, че NOAC не са по-малостойни от далтепарин за намаляване на риска за рецидив на VTE. Рискът за голяма хеморагия е бил сходен, въпреки че NOAC са били свързани с повишен риск от клинично значими неголеми хеморагии, особено при пациенти със злокачествени GI и GU заболявания на лумена.[586] В резултат на това едоксабан, ривароксабан и апиксабан се препоръчват за лечение на VTE (DVT and БЕ) при пациенти с рак без някой от следните рискови хеморагични фактори: неоперирани злокачествени GI или GU заболявания, анамнеза за скорошна хеморагия или в рамките на 7 дни от голяма операция, сигнификантна тромбоцитопения (брой на тромбоцитите <50 000/μL), тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс (CrCl <15 mL/min) или GI коморбидности.[582,586] В допълнение, взаимодействията лекарство–лекарство между NOAC, терапии за рак и други съпътстващи лечения трябва да се проверяват.[587] Съществуват и опасения по отношение на NOAC при пациенти с GI токсичност, като повръщане или такива, които са претърпели гастректомия или обширна чревна резекция, както и такива с тежко увредена бъбречна функция. Споделеното вземане на решения, като се вземат предвид информираните предпочитания на пациента, трябва да ръководи избора на антикоагулант.

Случайно възникналата проксимална DVT или БЕ трябва да се третира по същия начин както симптомната VTE, тъй като те имат подобни нива на рецидив и смъртност.[588]

Минималната продължителност на антикоагулацията е 6 месеца и се препоръчва удължена антикоагулация при наличие на активно злокачествено заболяване, метастатична болест или употреба на химиотерапия. Кохортни проучвания са показали, че удължената терапия с LMWH над 6 и до 12 месеца е безопасна при свързан с рака VTE.[589,590] Въпреки това, пациентите с рак са изложени и на висок хеморагичен риск

Препоръки
Таблица 34: Препоръки за лечение на венозен тромбоемболизъм при пациенти получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Апиксабан, едоксабан или ривароксабан[c] се препоръчват за лечение на симптомен или инцидентен VTE при пациенти с рак без противопоказания.[d 578–581,584,585]	I	A
LMWH се препоръчват за лечение на симптомен или инцидентен VTE при пациенти с рак с брой на тромбоцитите >50 000/μL.[298,299,578–581,584,585]	I	A
При пациенти с рак с брой на тромбоцитите 25 000–50 000/μL може да се вземе предвид антикоагулация с половин доза LMWH след мултидисциплинарно обсъждане.[591]	IIb	C
Удължаване на антикоагулантната терапия над 6 месеца трябва да се има предвид при избрани пациенти с активен рак[e], включително метастатична болест.[589,590]	IIa	A
VTE свързан с катетър		
Антикоагулацията при пациенти с рак и свързан с катетър BTE антикоагулацията се препоръчва минимум 3 месеца и по-дълго продължаване, ако катетърът остане *in situ*.	I	C

CrCl, креатининов клирънс; GI, стомашно-чревен; GU, пикочно-полов; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; ULN, горна граница на нормата; BTE, венозен тромбоемболизъм.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Лекарствата са изброени по азбучен ред.

[d] Висок риск от GI или GU хеморагия, GI проблеми с абсорбцията, значителни взаимодействия лекарство–лекарство, тежка бъбречна дисфункция (CrCl < 15 mL/min), сигнификантно чернодробно заболяване (аланин аминотрансфераза/аспартат аминотрансфераза > 2 × ULN) или значителна тромбоцитопения (тромбоцитен брой < 50 000/μL). В допълнение, пациенти с първични мозъчни тумори или мозъчни метастази и остра левкемия бяха изключени от семенното изпитване на апиксабан.[580]

[e] Пациенти, подложени на лечение за рак, пациенти с диагностициран рак през последните 6 месеца, и пациенти с прогресиращо или напреднало заболяване.

по време на антикоагулантно лечение и трябва да се прави периодична оценка на съотношението риск/полза.

При рецидивиране на ВТЕ по време на антикоагулация, пациентът трябва да бъде изследван дали се придържа към лечението, за прогресия на рака или рецидив, и трябва да се включи докато трябва да се препоръча различна стратегия за антикоагулация (напр. замяна на NOAC с LMWH). Лечението на пациенти с ВТЕ и брой на тромбоцитите <25 000/μL трябва да се индивидуализира от MDT.[299]

Продължителността на антикоагулацията при пациенти с тромбоза, свързана с катетър, зависи от това дали катетърът е отстранен или остава *in situ*. Ако бъде отстранен, тогава антикоагулацията трябва да продължи най-малко 3 месеца и докато последващото сърдечно изследване потвърди изчезването на тромба. Ако катетърът остане *in situ*, трябва да продължи дългосрочна терапевтична антикоагулация.

6.6.4.2. Първична профилактика на венозния тромбоемболизъм

Пациенти подложени на операция и тези, които са хоспитализирани или са продължително на легло, се нуждаят от тромбопрофилактика с ниски дози антикоагуланти.[298,299,592–594] Проучването ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II показа благоприятни резултати с LMWH като първична тромбопрофилактика за 4 седмици след голяма хирургия за абдоминален или тазов рак.[595] За амбулаторни пациенти рискът от VTE трябва да бъде определен индивидуално, а предлаганите скорове скорове, като тези на Khorana или COMPASS-CAT (проспективно СРавнение на Методите за оценка на тромбоемболичния риск с клинични Възприятия и ОсведоменоСТ при пациенти в реалния живот — Свързана с Рак Тромбоза), може да бъдатполезни.[596,597] По-нататъшни проучвания и мета-анализ показват, че LMWH намалява сигнификантно честотата на симптомния VTE при амбулаторни пациенти с рак получаващи химиотерапия с приемлива безопасност.[598–600] Две рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични проучвания са оценили ролята на NOAC за първична профилактика на VTE при високорискови амбулаторни пациенти получаващи системна терапия за рак (Khorana скор ≥ 2).[601,602] За период на проследяване от 180 дни терапията с апиксабан (2,5 mg два пъти дневно)[601] е довела до значително по-ниска честота на VTE, въпреки че честотата на големите хеморагични епизоди е била по-висока, отколкото при плацебо. Лечението с ривароксабан (10 mg веднъж дневно)[602] е довело до нисигнификантно по-ниска честота на VTE или смърт поради VTE с нисък хеморагичен риск (няма значими разлики с плацебо). Нужни са допълнителни данни за използването на NOAC при тези условия. За да се вземе предвид такава терапия, тя трябва да бъде придружена от обсъждане с пациента на относителните ползи и вреди, раковата прогноза, цената на лекарството и продължителността на профилактиката.

Препоръки Таблица 35: Препоръки за лечение на венозен тромбоемболизъм при пациенти получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Удължена профилактика с LMWH в продължение на 4 следоперативни седмици се препоръчва при пациенти с рак, подложени на голяма отворена или лапароскопска коремна или тазова операция с нисък хеморагичен риск и висок риск от VTE.[c] [298,299,595]	I	B
Профилактичният LMWH за първична профилактика на VTE е показан при хоспитализирани пациенти с рак или такива с продължителен постелен режим или намалена подвижност при липса на кървене или други противопоказания.[298,299,592,594]	I	B
За амбулаторни пациенти с рак и висок риск от тромбоза получаващи системна терапия,[d] може да се има предвид първична тромбопрофилактика с NOAC (апиксабан или ривароксабан) или LMWH, при условие че няма значими противопоказания.[e] [298,593,594,601,602]	IIb	B
Препоръчва се обсъждане с пациента на относителните ползи и вреди, прогнозата на рака, цената на лекарството и продължителността на лечението преди профилактична антикоагулация за първична профилактика на ВТЕ.	I	C

LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; NOAC, перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин K; VTE, венозен тромбоемболизъм.

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] сНамалена подвижност, затлъстяване, история на ВТЕ.
[d] Локално напреднал или метастазирал рак на панкреаса или белия дроб или Khorana скор ≥ 2.
[e] Рискови хеморагични фактори, значителни взаимодействия лекарство–лекарство или тежка бъбречна дисфункция.

6.7. Хеморагични усложнения

Хеморогичните усложнения са по-чести при пациенти с рак, отколкото при пациенти без рак. Това може да е пряко свързано със самия тумор или индиректно свързано с химиотерапията или индуцирано от RT отслабване на лигавичните бариери.[530]

6.7.1. Високорискови пациенти

GI and GU ракове са свързани със значително повишен риск от кървене в сравнение с други солидни тумори.[603] Тромбоцитопенията и тромбоцитната дисфункция поради хематологични злокачествени заболявания или потискане на костния мозък могат да обострят хеморагичността. Други хеморагични рискови фактори са напреднала възраст, бъбречно или чернодробно увреждане, метастатично заболяване, нисък индекс на телесната маса и лечение с ибрутиниб, VEGFi, цетуксимаб или бевацизумаб.[578,603–605] Стомашната защита с рутинна употреба на инхибитори на протонната помпа трябва да се вземе предвид при всички пациенти с рак приемащи DAPT[606,607] или на антикоагулация.[530]

6.7.2. Антитромбоцитна терапия

Антиагрегантната терапия, по-специално DAPT, повишава риска от кървене при пациенти с рак.[477] След ОКС и/или ПКИ, хеморагичният риск е приблизително 1,6 пъти по-голям при пациенти с рак, отколкото при тези без рак.[477,605] Рискът е най-голям при тези, диагностицирани с рак през предходната година, докато по-отдалечените ракови заболявания носят по-нисък допълнителен риск.[477] Скорът PRECISE-DAPT (ПРЕдсказване на хеморагични Усложнения При пациенти, подложени на имплантиране на Стент и послЕдваща Двойна АнтиТромбоцитна Терапия) изглежда не се представя добре за прогнозиране на хеморагия при пациенти с карцином.[477] За намаляване на хеморагичния риск продължителността и интензивността на DAPT трябва да бъдат сведени до мини-

мум,[477,607] а тройната терапия да се избягва, ако е възможно. В същото време DAPT - ако е показана - не трябва да се спира без основателна причина. Скорошен експертен консенсусен документ предлага намалени прагове на броя на тромбоцитите за СС терапии, препоръчвайки започване на аспирин при брой на тромбоцитите >10 000/μL и започване на DAPT (с аспирин и клопидогрел) при брой на тромбоцитите >30 000/μL.[608] При пациенти с брой на тромбоцитите <50 000/μL, клопидогрел се предпочита пред прасугрел или тикагрелор, а гликопротеин IIb/IIIa инхибиторите трябва да се избягват.[608] С цел намаляване на перипроцедурната хеморагия при ПКИ трябва за да се предпочита радиален достъп[484], а при пациенти с брой на тромбоцитите <20 000/μL може да се вземе предвид профилактична тромбоцитна трансфузия.[609]

6.7.3. Лечение на хеморагията

Трябва да се спазват, когато това е възможно, основните принципи за лечение на хеморагиите чрез контрол на източника на хеморагията. При животозастрашаваща хеморагия може да са необходими трансфузии на тромбоцити при значителна тромбоцитопения и прекратяване и противодействие на антикоагулацията, както при общата популация.[530,610] Могат да се вземат предвид антифибринолитични средства, като транексамова киселина или е-аминокапронова киселина. Може да е необходима неспецифична подкрепа на хемостазата с помощта на концентрати на коагулационен фактор и специфични реверсивни агенти при пациенти на NOAC с животозастрашаваща хеморагия.[530] При пациенти със скорошна тромбоза трябва да се избягват рекомбинантният активиран фактор VII или активирани концентрати на протромбиновия комплекс.

6.8. Периферна артериална болест

Има все повече доказателства, че лечението на рак засяга съдовата система. Скорошен мета-анализ показа значително повишена артериална неразтегливост след антрациклиново и неантрациклиново лечение.[611] Паранеопластичен акрален съдов синдром е описан след започване на ниволумаб, с първи симптоми 3 седмици след започване на терапията.[612] Феноменът на Рейно се свързва с употребата на блеомицин, циклофосфамид, съединения на платината, винка алкалоиди и флуоропиримидини.[491] Обичайното лечение на болестта на Рейно включва нефармакологични мерки помагащи за предотвратяване на епизода (избягване на провокиращи фактори като ниска температура, вазоконстрикторни лекарства) и дълго-действащ дихидропиридинов КА (амлодипин, нифедипин с модифицирано освобождаване).

Лечението с нилотиниб или понатиниб може да бъде свързано с повишен риск от нежелани съдови инциденти, включително артериално ригидност и развитие на ПАБ.[494] При подгрупа пациенти тези събития са тежки или дори животозастрашаващи.[613] Въпреки че точните механизми остават неизвестни, ние препоръчваме скрининг за предшестваща ПАБ и за съдови рискови фактори като ЗД при всички пациенти преди и по време на терапия с нилотиниб или понатиниб. Обобщени данни от три клинични проучвания показаха, че артериалната оклузивна болест е свързана с интензивността на дозата при пациенти, лекувани с понатиниб,[614] но ПАБ не е разгледана отделно. Ако възникне бързо прогресираща ПАБ с ТКІ от второ поколение, може да е препоръчително да превключите към алтернативен по-нискорисков ТКІ (напр. иматиниб). Трябва да се вземат предвид инхибитори на тромбоцитната агрегация или антикоагуланти и статини. Въпреки липсата на доказателства, всички рискови фактори трябва да бъдат коригирани.[615]

Препоръки
Таблица 36: Препоръки за лечение на периферно артериално заболяване по време на противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При пациенти, които развиват нова симптомна ПАБ, се препоръчва мултидисциплинарен подход при вземане на решение за продължаване срещу прекъсване на виновната ракова терапия[c].	I	C

ПАБ, периферна артериална болест; VEGFi, инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] VEGFi, нилотиниб, понатиниб, платини и др.

6.9. Пулмонална хипертония

И петте групи от класификацията на ПХ могат да се наблюдават при пациенти с рак. Няколко лекарства за рак могат да причинят ПХ група 1 (белодробна артериална хипертония [БАХ]), включително карфилзомиб, босутиниб, дазатиниб,[616] понатиниб, интерферон алфа и алкилиращи агенти (напр. митомицин С и циклофосфамид, които причиняват предимно белодробна вено-оклузивна болест).[617] ПХ свързана с левостранно сърдечно заболяване (група 2) се отнася за лекарства, причиняващи СН (напр. антрациклини). ПХ свързана с белодробно заболяване (група 3) се дължи на лекарства и терапии причиняващи белодробна фиброза (напр. блеомицин, облъчване на гръдния кош). Най-честото белодробно съдово заболяване, усложняващо рака, е VTE, който може да причини хронична тромбоемболична ПХ (група 4). Трябва да се отбележи, че централните венозни катетри са важни причини за ПХ група 4, усложняваща лечението на рака. Друга ПХ група 4, дължаща се на обструкции на белодробната артерия, включва ангиосарком и други злокачествени тумори (напр. бъбречен карцином, карцином на матката, тумори на зародишните клетки на тестисите).[618]

ПХ с неясни и/или многофакторни механизми (група 5) включва няколко състояния, които могат да бъдат усложнени от сложно и понякога припокриващо се засягане на белодробните съдове. Туморната ПХ включва белодробна туморна микроемболия и белодробна туморна тромботична микроангиопатия.[619] Описани са множество причини за ПХ при пациенти с хронични миелопролиферативни заболявания. При хронична миелогенна левкемия уголемяването на далака и анемията могат да доведат до възникване на хиперкинетичен синдром. При истинска полицитемия и есенциална тромбоцитемия има повишен риск от VTE и хронична тромбоемболична ПХ. Освен това, образуването на кръвен съсирек в чернодробните вени може да доведе до синдром на Budd-Chiari и последваща портална ПХ. Белодробната екстрамедуларна хематопоеза, усложняваща идиопатичната или вторична миелофиброза, може също да допринесе за диспнея и ПХ.[620]

Симптомите на ПХ са неспецифични, като задух и умора. В по-късните етапи могат да се развият симптоми на десностранна СН. Трябва да се направи ЕКГ и изследване за ДК хипертрофия, но нормалната ЕКГ не изключва ПХ. Ехокардиографията е първият избор за оценка на вероятността от ПХ при пациенти,

които развиват симптоми и/или признаци, предполагащи ПХ по време на лечение за рак. Когато пиковата скорост на трикуспидалната регургитация (TRV) е ≤2,8 m/s (равняващо се на изчислено систолно БАН [sPAP] ≤35 mmHg) и няма други признаци на ПХ, тогава вероятността за ПХ е ниска. При липса на трикуспидален регургитационен джет, други ехокардиографски признаци могат да повишат подозрението за ПХ (напр. съотношение на базалния диаметър на ДК/ЛК>1, време на акцелерация в изходящия тракт на ДК<105 ms, диаметър на долната празна вена>21 mm с намален инспираторен колапс).[620] Изходното ниво на TTE трябва да се има предвид при пациенти, приемащи лекарства за рак, които могат да причинят ПХ; въпреки това е необходима дясна сърдечна катетеризация за окончателна диагноза ПХ и в подкрепа на решенията за лечение на ПАХ. В проучването DASISION (DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients), 5% от пациентите, рандомизирани на дазатиниб, са диагностицирани с ПХ, в сравнение с 0,4% от тези, рандомизирани към иматиниб.[621] При пациенти, които развиват ПХ, лечението с дазатиниб трябва да се прекъсне и да се използва алтернативна TKI.[616]

Цялостното управление на ПХ при онкологични пациенти трябва да се базира на Препоръките на ESC/Европейското респираторно дружество (ERS) 2022 г. за диагностика и лечение на белодробна хипертония.[620] Насочването към център за ПХ се препоръчва с цел мултидисциплинарно лечение с онкологичен тим. При пациенти с CML, лекувани с лекарства, причиняващи ПХ-индуцирана БАХ, се препоръчва спиране на потенциално виновната терапия, ако има голяма вероятност за нова ПХ (пикова TRV > 3,4 m/s, което се равнява на изчислен sPAP от ≥50 mmHg) до потвърждаване на диагнозата или отхвърлянето ѝ чрез дясна сърдечна катетеризация. При пациенти с CML на дазатиниб се препоръчва алтернативен BCR-ABL TKI, ако те развият симптомна БАХ или безсимптомно повишаване на пиковата TRV >3,4 m/s. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на дазатиниб и внимателно проследяване на пиковата TRV с TTE на всеки 4 седмици при пациенти с CML, които развиват нова безсимптомна пикова TRV, вариираща от 2,9 до 3,4 m/s.[620] Ако при серийно проследяване пиковата TRV остане нормална или леко повишена, тогава дазатиниб може да продължи с разредено мониториране на TTE на всеки 3 месеца. Когато пиковият TRV продължава да се покачва, трябва да се извърши катетеризация на дясното сърце, лечението с дазатиниб трябва да се спре и трябва да се вземат предвид лекарства за БАХ, ако бъде потвърден БАХ.

Препоръки Таблица 37: Препоръки за лечение на белодробна хипертония по време на противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се дясна сърдечна катетеризация и преустановяване на лечението с дазатиниб при пациенти развиващи симптомно или безсимптомно повишаване на пиковата TRV >3,4 m/s.	I	C
Трябва да се вземе предвид намаляване на дозата на дазатиниб и внимателно проследяване на пиковата TRV с ехокардиография при пациенти, които развиват нова безсимптомна пикова TRV, вариираща от 2,9 до 3,4 m/s	IIa	C
При пациенти с потвърдена БАХс индуцирана от дазатиниб или нов безсимптомен пик на TRV >3,4 m/s, се препоръчва алтернативен BCR-ABL инхибитор след възстановяване на пика на TRV до <2,8 m/s	I	C

BCL-ABL, клъстерен регион на точка на прекъсване – онкогенен локус на Abelson; БАХ, белодробна артериална хипертония; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Дефинитивната диагноза ПАХ изисква дясна сърдечна катетеризация.

6.10. Перикардни заболявания

Перикардитът и перикардният излив може да са свързани с широк спектър от лечения на рак, включително облъчване на гръдния кош, цитотоксични терапии (антрациклини, блеомицин, циклофосфамид, цитарабин), таргетни терапии (изцяло транс ретиноева киселина, арсенов триоксид, дазатиниб) и имунни терапии (интерлевкин-2, интерферон-αICI). Комбинацията от терапии може да има синергичен ефект върху перикарда. Тези индуцирани от терапията усложнения трябва да се разграничават от прогресиращ рак (локална инвазия, метастатично засягане или обструкция на медиастиналния лимфен дренаж) и несвързани с рака причини като инфекция, особено при имунокомпрометирани пациенти.[622] Внимателната анамнеза и клиничният преглед са полезни за определяне на причината. TTE играе централна роля в диагностиката и лечението. CT и CMR могат да предоставят допълнителна информация за перикардно възпаление и констриктивна физиология. Принципите за диагностика и лечение трябва да следват Препоръките на ESC 2015 г. за диагностика и лечение на перикардни заболявания,[444] но има някои специфични въпроси, които трябва да се имат предвид при пациенти с рак.[482]

6.10.1. Перикардит

Диагнозата на перикардит при пациенти с рак следва същите принципи, както при тези без рак, но симптомите могат да бъдат нетипични.[444] Острият перикардит причинен от радиация стана рядък поради по-ниските дози и подобрените техники за облъчване. Настъпва в рамките на дни до седмици след лечение и обикновено е самоограничаващ се, но много години по-късно може да се развие до констриктивен перикардит (*Раздел 8.6*). Перикардитът причинен от конвенционалните ракови терапии отшумява често със стандартна терапия или след прекратяване на лечението.[444] Прекъсването на раковото лечение трябва да се обсъди с кардио-онкологичния тим. Препоръчва се лечение с противовъзпалителни лекарства (напр. ибупрофен) и колхицин при липса на противопоказания, тъй като намалява честотата на рецидивите изискващи повторна интервенция.[623] Ниски до умерени дози стероиди са показани само за резистентни случаи, с изключение на свързан с ICI перикардит.[444]

Перикардитът, свързан с ICI, има средно време на поява 30 дни при ретроспективни проучвания за проследяване и е свързан с лоша прогноза, особено в случай на съпътстващ миокардит.[444,624]

При пациенти с тежък свързан с ICI перикардит, с умерен или тежък излив, се препоръчва спиране на ICI и високи дози стероиди (метилпреднизолон 1 mg/kg/ден) със или без колхицин, както и перикардиоцентеза в случай на сърдечна тампонада.[624,625] В случай на рефрактерен перикардит трябва да се вземат предвидт имуносупресивни лекарства. За неусложнен свързан с ICI перикардит ICI могат да бъдат продължени

и може да се има предвид колхицин или нестероидни противовъзпалителни лекарства.[326,444] За пациенти, нуждаещи се от прекратяване на ICI, след обсъждане в MDT може да се вземе предвид рестартиране на ICI след отзвучаване на перикардното заболяване и под строго маниториране.

6.10.2. Перикарден излив

Перикардните изливи се наблюдават често като случайна находка при пациенти с рак. Раковата терапия е причина за перикарден излив в <30% от случаите, макар че те може да се увеличат с разширената употреба на ICI при рак. Свързаните със злокачествени заболявания перикардни изливи причинени от директна (бял дроб, езофагеална, гърда) или метастатична инвазия (злокачествени хематологични заболявания, яйчници, меланом) или от обструкция на лимфни възли обикновено се свързват с лоша прогноза.

Клиничното представяне зависи от размера на излива и скоростта на нарастването му.[444] Перикардните изливи свързани със злокачествено заболяване съставляват >30% от пациентите, които се представят със сърдечна тампонада[626] и обикновено се развиват бавно, което води до по-големи перикардни изливи към момента на диагностициране в сравнение с незлокачествените перикардни изливи. Лечението се състои от определяне на причината и оценка на хемодинамичното въздействие. Малки до средни по размер изливи (>4 и <20 mm) могат да бъдат проследени с повторна оценка 7–14 дни след първоначалната диагноза и на следващи 4–6-седмични интервали.[444,627] При нестабилни пациенти с признаци на тампонада се предпочита незабавна перикардиоцентеза под ехокардиографски контрол пред хирургична перикардиотомия, за свеждане до минимум на потенциалните усложнения.[628] При пациенти със сърдечна тампонада, която се дължи злокачествени перикардни изливи, колхицинът може да бъде полезен за подобряване на клиничните резултати и намаляване на честотата на повторната интервенция.[623] Рядко се налага дренаж на свързания с ICI перикарден излив,[629] и трябва да се вземат предвид кортикостероиди.[630] Интраперикардното вливане на цитостатици/склерозиращи агенти, колхицин[623] и облъчване на чувствителни към радиация тумори може да намали рецидивирането след дрениране. В случай на рецидивиращи злокачествени перикардни изливи след спешна перикардиоцентеза трябва да се вземе предвид създаване на плевроперикарден или плевроперитонеален прозорец с балонна перикардиотомия или операция.[444]

Ако перкутанният достъп не е осъществим и при стабилни пациенти с големи (≥20 mm) или бързо разширяващи се злокачествени перикардни изливи преди развитието на сърдечна тампонада трябва да се вземе предвид хирургичен перикарден прозорец.

Препоръки Таблица 38: Препоръки за лечение на перикардни заболявания при пациенти, получаващи противораково лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Общи		
Препоръчва се диагностика и лечение на остър перикардит при пациенти с рак на базата на Препоръките на ESC 2015 г. за диагностициране и лечение на перикардни заболявания и се препоръчва мултидисциплинарно обсъждане преди да се прекъсне противораковата терапия.[444]	I	C
Трябва да се вземе предвид хирургичен перикарден прозорец, ако перкутанен достъп не е осъществим или в случаи на рецидивиращи злокачествени перикардни изливи.	IIa	C
Интраперикардно вливане на цитостатици или склерозиращи средства може да се вземе предвид с цел предотвратяване на рецидив.	IIb	C
Диагностика и лечение на свързан с ICI перикардит		
Мултимодално CC изобразяване (ехокардиография, CMR + CT), ЕКГ и измерване на сърдечни биомаркери се препоръчват за потвърждаване на диагнозата, оценка на хемодинамичните последствия от перикардното заболяване и изключване на свързан миокардит.	I	C
Преднизолон и колхицин се препоръчват при пациенти с ICI-асоциран перикардит.[326,624,625,630]	I	C
Препоръчва се прекъсване на лечението с ICI при пациенти с потвърден свързан с ICI перикардит с умерен до тежък перикарден излив.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарно обсъждане преди рестартиране на лечението с ICI.	I	C

CMR, сърдечен магнитен резонанс; CT, компютърна томография; CV, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; ESC, Европейско дружество по кардиология; ICI, инхибитори на имунната контролна точка.

[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.

7. Оценка на сърдечносъдовия риск след завършване на раковото лечение

7.1. Оценка на сърдечносъдовата система през първата година след кардиотоксичната противоракова терапия

Оценката на сърдечносъдовия риск в края на терапията за рак обхваща първите 12 месеца след последното кардиотоксично раково лечение. Тези препоръки са там, където кардиотоксичната терапия на рак е завършена успешно с добра дългосрочна прогноза. Тези препоръки не са показани, когато терапиите за рак са прекратени поради прогресия на рака и прогнозата е лоша, или когато са показани грижи в края на живота. Избрани пациенти с рак продължават да провеждат дългосрочни онкологични терапии, напр. жени с положителен за естрогенен рецептор ранен инвазивен BC. В този пример оценката на риска в края на терапията се отнася за момента на последната доза антрациклин или трастузумаб.

Високорисковите пациенти могат да бъдат идентифицирани при завършване на техните кардиотоксични терапии за рак чрез техните клинични характеристики, анамнеза за CTR-CVT по време на лечението и чрез повишени сърдечни биомаркери и/или патологични CC изображения при проследяването.[53,54,92] Сърдечните серумни биомаркери (NP и cTn) са от полза предвид високата им негативна предсказваща стойност за бъдещи CC събития.[197,631] В проспективно

проучване на 2625 възрастни пациенти с рак, които е оценило LVEF след базирана на антрациклин химиотерапия, общата честота на CTRCD е била 9%; 98% от случаите са установени в рамките на 12 месеца след химиотерапия, а средното време от химиотерапията до откриването на CTRCD е 3,5 месеца (интерквартилен диапазон 3–6 месеца).[208] Отговорът на лечението с ACE-I е намалял, когато интервалът между края на химиотерапията и откриването на CTRCD е бил удължен; пълно възстановяване на LVEF не се наблюдава при пациенти, при които лечението е забавено с >6 месеца.[425]

Трябва да се има предвид измерване на cTn след завършване на антрациклинова химиотерапия по време на оценка в края на лечението. Повишенията на cTnI след антрациклинова химиотерапия идентифицират пациенти с риск от бъдеща сърдечна дисфункция, които след това имат полза от СС защита.[4] Препоръчва се обучение на пациентите с рак относно техния потенциално повишен риск от СС3 и помагане да направят подходящ избор на здравословен начин на живот. CS трябва да бъдат посъветвани и да съобщават своевременно за ранни признаци и симптоми на възможна СС3 и да информират медицинските тимове за своите предишни кардиотоксични терапии за рак. CVRF, включително хипертония, ЗД и дислипидемия, корелират с вероятността от бъдещи СС събития при CS и трябва да бъдат добре контролирани след завършване на раковото лечение.[31,632,633]

7.2. Кои преживели рак се нуждаят от сърдечносъдово наблюдение през първата година след раково лечение?

Оценката на риска в края на лечението идентифицира идеално онези високорискови КС, които се нуждаят от дългосрочно СС проследяване на базата на следните критерии (*Таблица 10*):

1) Първоначален висок или много висок риск на базата на инструменти за оценка на риска HFA-ICOS[12] (*Раздел 4*).
2) Кардиотоксична ракова терапия с висок риск от дългосрочни СС усложнения[7,21] (*Раздел 8*).
3) Умерен или тежък CTR-CVT, диагностициран по време на лечение за рак (*Таблица 3*).[68]
4) Нови нарушения на сърдечната функция открити чрез ехокардиография, нови повишени сърдечни серумни биомаркери или нови СС симптоми, открити в края на терапията (3 или 12 месеца след лечението).[68,208]

Моментът за първа СС оценка след кардиотоксично раково лечение зависи от риска, определен от изходната СС оценка, вида на раковата терапия и дали CTR-CVT е диагностицирана по време на лечението.

При безсимптомни пациенти с висок риск (*Таблица 10*), ехокардиография и сърдечни серумни биомаркери се препоръчват след 3 и 12 месеца след завършване на раковото лечение.[53,54,59,61,68,148,208,425] При безсимптомни пациенти с умерен риск (според стратификацията на базалния риск от СС токсичност), трябва да се имат предвид ехокардиография и сърдечните серумни биомаркери в рамките на 12 месеца след завършване на раковата терапия.[53,54,59,61,68,148,208] При безсимптомни пациенти с нисък риск (според стратификацията на изходния риск от сърдечносъдова токсичност), ехокардиографията и сърдечните серумни биомаркери могат да се имат предвид в рамките на 12 месеца след завършване на раковата терапия.[634]

При всички пациенти със започнали СС терапии (ACE-I/ARB/ангиотензин рецепторни неприлизинови инхибитори, бета-блокери, минералкортикоидни рецепторни антагонисти, инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортер 2, антихипертензивни лекарства, антиаритмични лекарства, антиагрегантни терапии, статини) за всяка CTR -CVT (особено CTRCD) трябва да се направи клинична оценка, ЕКГ, ехокардиография и сърдечни серумни биомаркери (ако потенциалният риск от ЛК систолна дисфункция/СН) на 3-тия, 6 -тия и 12-тия месец след завършване на раковото лечение. Базираният на MDT подход към палиативните грижи и грижите в края на живота на пациенти с рак със СН или други видове CTR-CVT трябва да се фокусира върху облекчаване на симптомите съгласно общите препоръки на ESC.

Таблица 10: Рискови фактори за бъдещи сърдечносъдови заболявания при оценката на сърдечносъдовия риск в края на противораковата терапия

Високорискови състояния
Висок и много висок начален риск за СС токсичност на базата на оценка на HFA-ICOS
Специфично противораково лечение, за което е доказано, че има висок риск от дългосрочни сърдечносъдови усложнения[a] Доксорубицинb ≥ 250 mg/m^2 RT. 15 Gy MHD[c] Както доксорубицин[b] ≥ 100 mg/m^2, така и RT 5–15 Gy MHD[d] Високорискови пациенти с HSCT[e]
Умерена или тежка CTR-CVT (особено CTRCD), във връзка с ICI миокардит, сърдечни аритмии или тежка съдова токсичност (ОКС, инсулт, PVD)
Нови СС симптоми или нови безсимптомни ехокардиографски аномалии и/или сърдечни серумни биомаркери в края на терапевтичната оценка

ОКС, остри коронарни синдроми; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечението на рак; СС, сърдечносъдови; СС3, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; GVHD, болест на присадката срещу приемника; Gy, Грей; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; MHD, средна сърдечна доза; PVD, периферно съдово заболяване; RT, лъчетерапия.

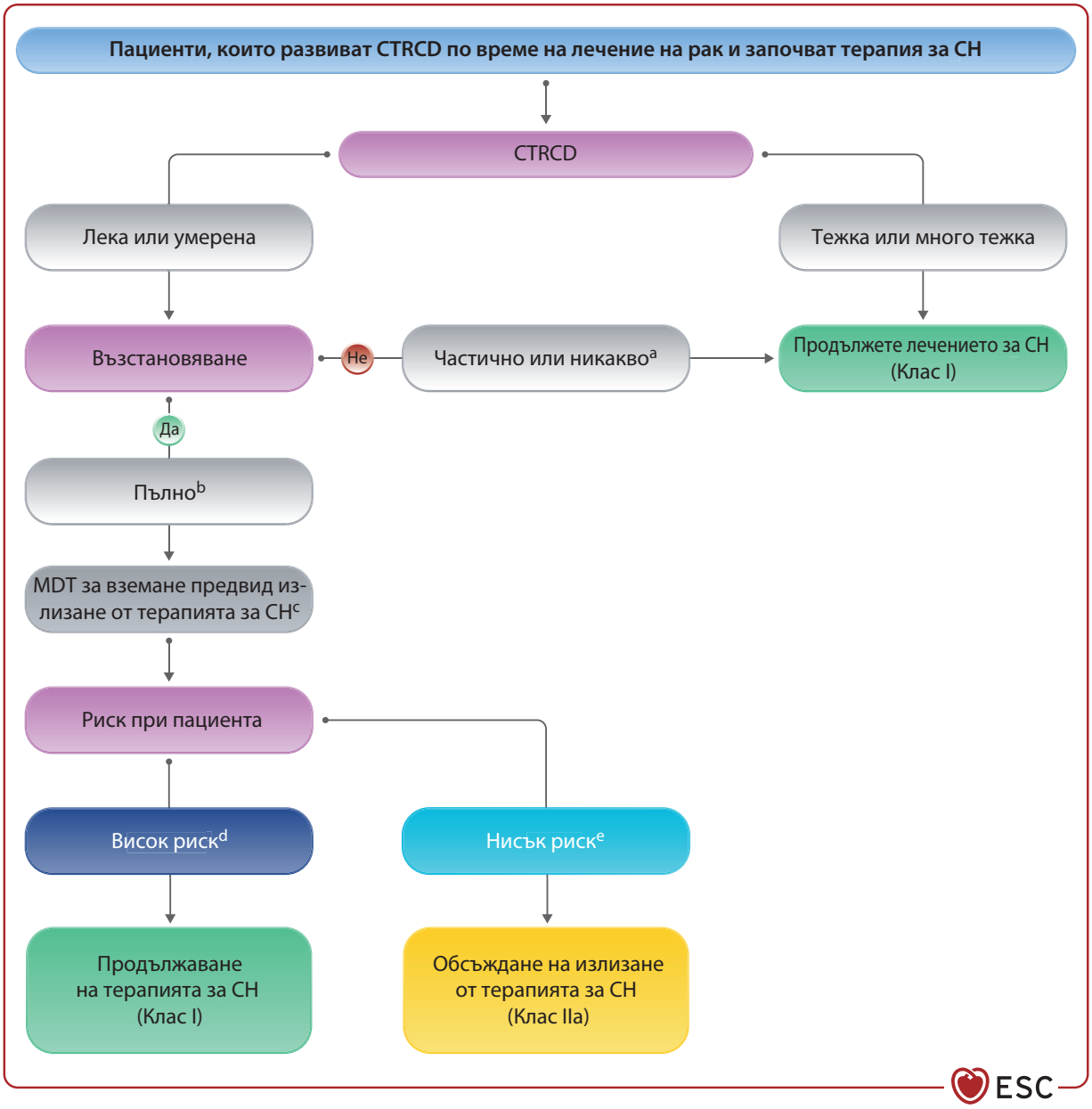
[a] Категоризацията на риска при RT на базата на MHD се препоръчва в по-голяма степен от категоризирането въз основа на предписаната доза, която може да не отразява прецизно излагането на сърдечна радиация. В зависимост от разпределението на дозата и излагането на специфични сърдечни субструктури (както и клиничните рискови фактори), лекуващият тим може да прецени, че пациентът принадлежи към по-нискорискова категория. В допълнение, пациентът може да бъде оценен като принадлежащ към по-нискорискова категория, ако само малка част от сърцето е изложена на относително висока предписана доза (т.е. RT на лявата гърда или само на лявата гръдна стена).

[b] Или доксорубицинов еквивалент.

[c] Или предписана RT ≥ 35 Gy до излагащ сърцето обем, ако не е възможна MHD.

[d] Или предписана RT 15–34 Gy до излагащ сърцето обем, ако не е възможна MHD.

[e] Високорискови пациенти с HSCT: алогенна HSCT; предшестваща СС3 или множество неконтролирани CVRF; анамнеза за раково лечение (медиастинално или облъчване на мантелното поле , алкилиращи агенти, >250 mg/m^2 доксорубицин или еквивалент); схеми за кондициониране (облъчване на цялото тяло, алкилиращи агенти); развитие на GVHD.



Фигура 37: Лечение на свързаната с ракова терапия сърдечна дисфункция след ракова терапия.

CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с ракова терапия; СС, сърдечносъдови; GLS, глобален надлъжен стрейн; СН, сърдечна недостатъчност; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; ЛК, лява камера; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MDT, мултидисциплинарен тим.

[a] **Частично възстановяване или липса на възстановяване**: пациенти, които не отговарят на всички критерии за пълно възстановяване.

[b] **Пълно възстановяване**: няма признаци или симптоми на СН + LVEF >50% + GLS в нормални граници или подобни на изходните измервания + сърдечни серумни биомаркери в нормални граници или подобни на изходните измервания.

[c] **Траекторията на CTRCD** на всеки пациент е уникална и динамична, а оттеглянето на СН терапията изисква MDT да вземе предвид няколко ключови точки, които помагат за стратифициране на пациентите в категории с нисък или висок риск. **Ключови моменти, които трябва да се вземат предвид по време на обсъждане в MDT, са**: HFA-ICOS изходна оценка на риска от СС токсичност, съществуващи показания за СС медикаменти, клас на раковото лечение, причиняващ CTRCD (общо обратим спрямо обикновено необратим), величина и продължителност на CTRCD преди възстановяване, интензивност на терапията за СН, необходима за възстановяване на ЛК функцията, фамилна анамнеза за кардиомиопатия или известно носителство на ген за кардиомиопатия (вж. *Раздел 4.8*).

[d] Виж *Таблица 10*.

[e] **Характеристики на пациенти с нисък риск**: нисък до умерен базален риск от СС токсичност (HFA-ICOS оценка на риска), липса на предшестващи показания за СС медикация, раково лечение обикновено свързано с обратимо миокардно увреждане, безсимптомна лека CTRCD, ранно възстановяване на сърдечната функция (3–6 месеца) под терапия за СН, без фамилна анамнеза за кардиомиопатия.

7.3. Поведение сърдечна дисфункция свързана с раковата терапия към момента на завършване на терапията

По време на тази оценка в края на лечението се препоръчва преглед на кардио-протективните лекарства, започнати по време на терапия за рак за лечение на CTRCD (*Фигура 37*). При избрани пациенти с безсимптомна лека или умерена CTRCD, които са се възстановили напълно с нормални TTE и сърдечни серумни биомаркери, трябва да се вземе предвид опит за спиране на СС лекарства след обсъждане в MDT. Тази ситуация е най-честа след безсимптомна лека или умерена CTRCD след лечение с трастузумаб, особено при по-млади иначе здрави оцелели пациенти с HER2+ BC без излагане на антрациклинова химиотерапия. Препоръчва се по-нататъшна оценка на сърдечната функция с TTE и сърдечни серумни биомаркери след спиране на СС лекарства при пациенти с предшестваща CTRCD, за да се гарантира, че сърдечната функция ще остане нормална.

Продължаване на Дългосрочната СС терапия обикновено се препоръчва при пациенти с умерена и тежка симптомна или тежка безсимптомна CTRCD, поради високия процент рецидивираща СН. Дългосрочно лечение се препоръчва и при CS с лека или умерена CTRCD, които не успяват да възстановят нормалната функция при оценка на ЛК им функция в края на терапията (*Фигура 37*).

7.4. Кардиопулмонална работна проба и фитнес по време на оценката в края на терапията

Увреждането на CRF е силен предиктор за последващия изход при пациента след лечение за рак и интервенционна цел при CS. Ниската CRF е свързана с лошо качество на живот, повишена заболеваемост, намалена сърдечна функция при натоварване и по-лош рисков профил на ССЗ и е силен независим предиктор за обща смъртност, ракова смъртност и смъртност от ССЗ при CS.[119,120] Последните доказателства подсказват, че рискът от свързана със ССЗ смъртност при CS намалява с 14% на 1 метаболитен еквивалент (3,5 mL O_2/kg/min) увеличение на CRF.[120]

CPET може да се вземе предвид за CS с ограничение на усилието, които могат да имат значителна полза от сърдечна рехабилитация. Подходящите пациенти включват тези, които са лекувани с по-високи дози антрациклинова химиотерапия и/или RT до обем, включващ сърцето, висок риск от СС токсичност в началото, пациенти, които са развили CTRCD по време на терапия на рак, и тези, идентифицирани с нови нарушения на функцията на ЛК в края на лечението.[11] CPET може да бъде обективен инструмент за диагностициране на намален физически капацитет и да идентифицира СС спрямо не-СС причини.[635]

Препоръки Таблица 39: Препоръки за оценка на сърдечносъдовия риск в края на раковото лечение

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се обучение и подкрепа на пациенти с рак, за да направят правилен здравословен избор на начин на живот.[c]	I	C
Препоръчва се обучение на пациенти с рак, отнасящо се до разпознаването на ранните признаци и симптоми на ССЗ.	I	C
Препоръчва се оценка на CVRF през първата година след терапия за рак,[c 12,22,31,632,643] а след това в съответствие с Препоръките на ESC 2021 г. за превенцията на ССЗ в клиничната практика.[19]	I	B
При безсимптомни пациенти с висок риск[d] се препоръчва ехокардиография и сърдечни серумни биомаркери след 3 и 12 месеца след завършване на раковата терапия.[53,54,59,61,68,148,208,425]	I	B
При безсимптомни пациенти с умерен рискс ехокардиографията и сърдечните серумни биомаркери трябва да се вземат предвид в рамките на 12 месеца след завършване на раковото лечение.[53,54,59,61,68,148,208]	IIa	B
При безсимптомни пациенти с нисък риск[e] могат да се вземат предвид ехокардиография и сърдечни серумни биомаркери в рамките на 12 месеца след завършване на раковото лечение.[634]	IIb	C
Насочване към кардиология[f] се препоръчва при пациенти с рак с нови сърдечни симптоми или нови безсимптомни нарушения в ехокардиографията и/или сърдечните серумни биомаркери в края на оценката на терапията.[11]	I	C
При избрани пациенти, неспособни да извършват физически упражнения 12 месеца след лечение на рак и с нормални ехокардиограма в покой и сърдечни биомаркери, може да се вземе предвид стрес-ехокардиография при натоварване и/или CPET.	IIb	C
Целева сърдечна рехабилитация трябва да се има предвид при CS с висок СС риск.[638–640]	IIa	B
Дългосрочно продължаване на сърдечното лечение се препоръчва при пациенти, които развиват тежка CTRCD по време на терапия за рак.	I	C
Препоръчва се СС проследяване и оптимизиране на лечението при пациенти, които са развили TKI-медиирана хипертония по време на лечение за рак.[644,645]	I	C
Препоръчва се СС проследяване и оптимизиране на лечението при пациенти, които са развили съдова токсичност по време на терапия за рак.[10,237]	I	C
Препоръчва се ЕКГ проследяване при пациенти, които са развили удължаване на QT или LQTS по време на раково лечение.[646]	I	C

CPET, кардиопулмонален тест с натоварване; CS, преживели рак; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЗД, захарен диабет; ЕКГ, електрокардиограма; ESC, Европейско кардиологично дружество; LQTS, удължен QT синдром; TKI, тирозин киназни инхибитори.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Включително регулиране на хипертонията, ЗД, дислипидемия, спиране на тютюнопушенето, загуба на тегло в случай на затлъстяване и достатъчно физически натоварвания.

[d] Високорискови пациенти: вж. *Таблица 10*.

[e] Пациенти с умерен или нисък риск: според базалната стратификация на риска за СС токсичност.

[f] Препоръчва се насочване към кардио-онкология, когато е възможно; алтернативно, пациентът трябва да бъде насочен към кардиолог с опит в лечението на ССЗ при пациенти с рак.

7.5. Роля на сърдечната рехабилитация

Упражненията са мощна многопосочна терапия, която предотвратява и лекува множество конкуриращи се механизми на CTR-CVT в CS, включително увреждане на CRF,[636] CC увреждане и предшестваща или нова CVRF.[137] Предписването на упражнения улеснява доставянето на терапевтични упражнения, които са индивидуализирани по нивото на годност на човека и систематично се увеличават с цел оптимизиране на физиологичната адаптация.[637] Текущите доказателства показват, че контролираната работна терапия (включително високо-интензивно интервално натоварване [HIIT]) е безопасно и се понася добре,[638] намалява риска от CTR-CVT и подобрява CRF. Освен това, HIIT намалява CVRF[460] и CC риск[639] при пациенти с рак в условията преди, по време и след лечението. Свързаните с HIIT ползи при ХБН, поведението по време на физическа активност, уморяемостта и качеството на живота продължават месеци след интервенцията.[640 641] HIIT може да не е осъществима при възрастни и немощни пациенти.[642] В момента се разработват специални програми за кардио-онкологична рехабилитация.[11]

8. Дългосрочно проследяване и хронични сърдечносъдови усложнения при преживели рак

8.1. Преживели рак

8.1.1. Възрастни преживели рак в детска и юношеска възраст

Преживяемостта на деца и юноши с рак се е увеличила значително през последните десетилетия, като понастоящем 5-годишната преживяемост надхвърля 80%.[647] Въпреки това, дългосрочните ефекти върху здравето при нарастващата популация на CS в детска и юношеска възраст са основна грижа.[648] CTR-CVT, като последица от лечение с антрациклини, митоксантрон и/или RT, насочена към гърдите, може да се прояви като CTRCD, но също и като VHD, CAD, аритмии, автономна дисфункция, перикардно заболяване и преждевременна CC смъртност, в зависимост от вида кардиотоксично лечение.[643,649]

Препоръки

Таблица 40: Препоръки за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се обучение на възрастни преживели рак в детска и юношеска възраст лекувани с антрациклини, митоксантрон и/или RT в обем включващ сърцето и техните доставчици на здравни услуги, относно техния повишен CC риск.[655–657]	I	B
Препоръчва се ежегоден скрининг за модифицируеми CVRFc при възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст, лекувани с антрациклини, митоксантрон и/или RT в обем, включващ сърцето.	I	C
Оценка на CC3 преди бременност или през първия триместър се препоръчва при жени преживели рак в детска и юношеска възраст.	I	C
Ехокардиографско проследяване на всеки 2 години трябва да се има предвид при възрастни, които са преживели високорисков рак в детството и юношеството.[7]	IIa	B
Проследяваща ехокардиография на всеки 5 години трябва да се има предвид при възрастни, които са преживели умерено-рисков рак в детството и юношеството.[7,654]	IIa	B

АН, артериално налягане; CS, преживели рак; CC, сърдечносъдови; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЗД, захарен диабет; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; RT, лъчетерапия; TTE, трансторакална ехокардиография.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Затлъстяване, обездвижване, пушене на цигари, прием на алкохол, нездравословна диета, дислипидемия, хипертония, ЗД.

[d] АН, липиди, глюкоза на гладно, HbA1c, ЕКГ и TTE.

[e] Вж *Таблица 11*.

Таблица 11: Рискови категории при безсимптомни възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст

Рискова категория	RT доза[a] (Gy MHD)	Обща комулативна доза доксорубицинb (mg/m²)	Комбинирана терапия	
			RT дозаа (Gy MHD)	Обща кумулативна доза доксорубицин[b] (mg/m²)
Много висок риск	>25[c]	≥400	>15[c]	≥100
Висок риск	>15 до 25[c]	250–399	5–15[d]	≥100
Умерен риск	5–15[d]	100–249	<5[e]	≥100
Нисък риск	<5[e]	<100	–	

Gy, Грей; MHD, средна сърдечна доза; RT, лъчетерапия.

[a] Препоръчва се категоризация на риска при RT на базата на MHD пред категоризирането въз основа на предписаната доза, която може да не отразява точно излагането на сърдечна радиация. В зависимост от разпределението на дозата и експозицията на специфични сърдечни субструктури (както и клиничните рискови фактори), лекуващият екип може да прецени, че пациентът принадлежи към по-високорискова категория. В допълнение, пациентът може да бъде оценен като принадлежащ към категория с по-нисък риск, ако само малка част от сърцето е изложена на относително висока предписана доза.

[b] Или доксорубицинов еквивалент.

[c] Или предписана RT ≥ 35 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична. Обърнете внимание, че в този случай ограничената информация за експозицията на сърцето не позволява да се направи разлика между високорискови и много високорискови категории.

[d] Или предписана RT 15–34 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична.

[e] Или предписана RT <15 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична.

CTRCD е един от най-честите късни ефекти при CS в детска възраст, които са получили кардио-токсично лечение за рак, и допринася за значителна заболеваемост и несвързана с рак смъртност по-късно в живота.[650] Кумулативната честота на CTRCD варира в зависимост от приложените диагностични критерии и изследваната популация и варира от 4,8% до 10,6% във възраст 40-45 години.[651] RT към включващо сърцето поле повишава риска от CTRCD и клапни и съдови усложнения.[652]

Препоръчва се проследяване на педиатричните CS съгласно Международната група за хармонизация на препоръките за късните последствия от рак в детската възраст.[653] Това включва стратификация на риска на базата на общата кумулативна доза антрациклинова химиотерапия и приложената MHD (*Таблица 11*). Препоръчва се ежегоден преглед на CVRF и обучение насърчаващо здравословния начин на живот. Честотата на прегледите за CC с TTE зависи от риска. CC преглед трябва да се вземе предвид на всеки 5 години при умерено рискови CS в детска и юношеска възраст и на всеки 2 години при високорискови CS в детска и юношеска възраст. Скорошен ретроспективен анализ показа, че количественото определяне на LVEF >5 години след диагностициране на рака подобрява дългосрочната стратификация на риска при CS в детска възраст. LVEF от 40–49% е свързана с почти осемкратно повишен риск за LVEF <40% при 10-годишно проследяване в сравнение с пациенти със запазена LVEF (≥50%).[654] Препоръчва се доживотно проследяване на оцелелите с висок риск.[7]

8.1.2. Възрастни преживели рак

Дългосрочните грижи за оцеляване при рак са напредваща област на изследване. Много оцелели ще изпитат няколко късни ефекти, свързани с рака и лечението, през целия си живот, включително CTR-CVT. Освен че засягат тяхното физическо и психо-социално здравословно състояние, те могат да намалят продължителността и качеството на живот. Това е уместно при някои видове рак, когато рискът от CC3 – особено рискът от CTRCD – надвишава смъртността от рак.[658,659] Рискът от фатално сърдечно заболяване се увеличава повече от два пъти при оцелелите от няколко солидни ракови заболявания и лимфом в сравнение с общата популация.[660–662]

Оценката на CC риск в края на терапията (*Раздел 7*) идентифицира CS, които се нуждаят от дългосрочно кардиологично проследяване след първите 12 месеца след завършване на лечението на рак. Безсимптомни преживели рак пациенти с нови или персистиращи промени установяващи се при изследване в края на терапията се идентифицират като висок риск за бъдещи CC събития и изискват дългосрочно проследяване.

Специфичните лечения на рак носят най-висок риск от дългосрочна CC токсичност, включително антрациклинова химиотерапия и RT, когато сърцето е в границите на лечението с RT. Прогресивната свързана с RT CC токсичност обикновено се развива 5-10 години след първоначалното лечение и може да причини CAD и CH с честота до шест пъти по-висока, отколкото в общата популация. Повишената CC смъртност в сравнение с общата популация се дължи на свързаното с радиация сърдечно заболяване при лимфом на Ходжкин, неходжкинов лимфом, BC и пациенти с рак на белия дроб.[663–665] Честотата и прогресията на свързаните с радиация CC усложнения зависи от дозата в сърдечносъдовата тъкан и от съпътстващите терапии за рак и характеристиките на пациента, като например съществуващо CC3, CVRF и възраст.[389,400]

При CS се наблюдават и късни CC усложнения, които се нуждаят от HSCT. Честотата на CH нараства до 14,5% при жените 15 години след HSCT. Рисковите фактори за CC3 след HSCT включват възраст, антрациклинова доза, лъчева експозиция на гръдния кош, хипертония, ЗД и тютюнопушене.[666]

Дългосрочното проследяване базирано на рискове от CC токсичност (*Таблица 12*) включва обучение на пациентите и оптимизиране на CVRF. Годишна клинична оценка на CC риск се препоръчва се при всички възрастни CS за оптимизиране на контрола върху CVRF, насърчаване на здравословен начин на живот и проверка на симптомите. Това може да се направи в сътрудничество с първичната медицинска помощ или специалист по CC

Таблица 12: Рискови категории при безсимптомни възрастни преживели рак

Рискова категория[a]	Пациентски характеристики
Много висок риск	• Много висок базален риск от CC токсичност преди лечението • Doxorubicinb ≥400 mg/m^2 • RT >25 Gy MHD[c] • RT >15–25 Gy MHDc + доксорубицин[b] ≥100 mg/m^2
Ранен висок риск (<5 години след терапия)	• Много висок базален CC риск • Симптомен или безсимптомен умерен до тежък CTRCD по време на лечение • Доксорубицин[b] 250–399 mg/m^2 • Високорискова HSCT[d]
Късен висок риск	• RT >25 Gy MHD[c] • RT >15–25 Gy MHDc + доксорубицин[b] ≥100 mg/m^2 • Лош контрол на CVRF
Умерен риск	• Умерен базален риск за CC токсичност • Доксорубицин[b] 100–249 mg/m^2 • RT 5–15 Gy MHD[e] • RT <5 Gy MHD[f] + доксорубицин[b] ≥100 g/m^2
Нисък риск	• Нисък базален риск за CC токсичност и нормална сърдечна оценка в края на лечението • Лека CTRCD по време на терапията, която се възстановява към края на раковото лечение • RT <5 Gy MHD[f] • Доксорубицин[b] <100 mg/m^2

CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; GVHD, болест на присадката срещу приемника; Gy, Грей; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; MHD, средна сърдечна доза; RT, лъчетерапия. Източници:[397,399,400,673,674]

[a] Категоризирането на риска при RT на базата на MHD се предпочита спрямо категоризирането въз основа на предписаната доза, която може да не отразява точно излагането на сърдечна радиация. В зависимост от разпределението на дозата и експозицията на специфични сърдечни субструктури (както и клиничните рискови фактори), лекуващият тим може да прецени, че пациентът принадлежи към категория с по-висок риск. В допълнение, пациентът може да бъде оценен като принадлежащ към категория с по-нисък риск, в случай че само малка част от сърцето е изложена на относително висока предписана доза.

b Или еквивалент

c Или предписана RT ≥ 35 Gy до обем излагащ сърцето, ако няма налична MHD. Обърнете внимание, че в този случай ограничената информация за сърдечната експозиция не позволява да се направи разлика между високорискови и много високорискови категории.

d Високорискови пациенти с HSCT: алогенна HSCT; предшестващо CC3 или множество неконтролирани CVRF; анамнеза за лечение на рак (медиастинално или облъчване на мантелно поле, алкилиращи агенти, >250 mg/m2 доксорубицин или еквивалент); схеми за кондиониране (облъчване на цялото тяло, алкилиращи агенти); развитие на GVHD.

e Или предписана RT 15–34 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична.

f Или предписана RT <15 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична.

Фигура 38: Дългосрочно проследяване при преживели рак.

АН, артериално налягане; CAD, коронарна артериална болест; CS, преживели рак; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност свързана с лечение за рак; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография.

[a] Клиничен преглед, АН, липиден профил, HbA1c, ЕКГ, НП. При избрани пациенти може да се има предвид неинвазивен скрининг за CAD и каротидни или бъбречни заболявания на всеки 5–10 години, като се започва 5 години след облъчването.
[b] Препоръчва се, когато е възможно, насочване към кардио-онколог; като алтернатива, пациентът трябва да бъде насочен към специализиран кардиолог с опит в лечението на CC3 при пациенти с рак.
[c] Рестратификацията включва оценка на нови или съществуващи CVRF и CC3 (включително CTR-CVT).

медицина с опит в управлението на CVRF. CS с висок или много висок риск от бъдещи CC3 могат да бъдат разделени на такива с висок ранен риск (в рамките на 5 години след завършване на раковото лечение) и такива с висок късен риск (>30 години след завършване на лечението). Времето и честотата на други допълнителни тестове зависи от риска за CTR-CVT (*Фигура 38*).

Преживелите рак с висок или много висок базален риск и пациенти с патологична ЛК функция при изследване в края на терапията имат висок или много висок ранен риск, особено през първите 2 години.[61,667,668] При CS се препоръчва годишна CC оценка с клиничен преглед, ЕКГ и измерване на NP. TTE трябва да се вземе предвидпредвид на 1-та, 3-та и 5-та година след завършване на кардиотоксичната ракова терапия и на всеки 5 години след това при безсимптомни много високорискови и ранно високорискови възрастни с преживян карцином.

При възрастни CS с късен висок риск от CTR-CVT (напр. млади възрастни с ходжкинов лимфом или саркоми, които са полу-

Препоръки

Таблица 41: Препоръки за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни преживели рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Ежегодна оценка на CC риск включваща ЕКГ и NP и лечение на CVRF се препоръчва при CS, които са били лекувани с потенциално кардиотоксично лекарство за рак или RT.[d 631–633,671,672]	I	B
Пет години след терапията се препоръчва рестратификацияе на риска от CC токсичност с цел организиране на дългосрочно проследяване.	I	C
Ехокардиография на 1-та, 3-та и 5-та година след завършване на кардио-токсичната терапия за рак и на всеки 5 години след това трябва да се има предвид при безсимптомни CS възрастни с много висок и ранен висок риск.[f]	IIa	C

Продължава

Продължение

Ехокардиография трябва да се има предвид при безсимптомен късен високорисков преживял рак възрастенf, като се започва 5 години след облъчване до обем включващ сърцето, а след това на всеки 5 години.	IIa	C
Ехокардиография може да се има предвид на всеки 5 години при безсимптомен умерено-рисков преживял рак възрастен.[f]	IIb	C
Неинвазивен скрининг за CADg трябва да се има предвид на всеки 5–10 години при безсимптомни пациенти, които са получили >0,15 Gy MHD,[d] като се започва 5 години след облъчването.	IIa	C
Каротидно ултразвуково изобразяване трябва да се има предвид на всеки 5 години при безсимптомни пациенти с анамнеза за RT на главата/шията, като се започва 5 години след облъчването и на всеки 5–10 години след това.	IIa	C
Ултразвуковото изследване на бъбречната артерия трябва да се има предвид при пациенти с анамнеза за облъчване на корема и таза, които се представят с влошена бъбречна функция и/или системна хипертония.	IIa	C

AH, артериално налягане; CAD, коронарна артериална болест; CMR, сърдечен магнитен резонанс; CS, преживели рак; CT, компютърна томография; CTR-CVT, сърдечносъдова токсичност, свързана с лечение за рак; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; ЕКГ, електрокардиограма; HbA1c, гликиран хемоглобин; MHD, средна сърдечна доза; NP, натриуретични пептиди; RT, лъчетерапия.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Клиничен преглед, AH, липиден профил, HbA1c.
[d] Категоризацията на риска от RT въз основа на MHD се препоръчва пред категоризацията на базата на предписаната доза (≥35 Gy до обем, излагащ сърцето, ако MHD не е налична).
[e] Рестратификацията включва оценка на нови или предварително съществуващи CVRF и CC3 (включително CTR-CVT).
[f] Виж *Таблица 12*.
[g] Стрес ехокардиография, сърдечна КТ, стрес CMR, стрес тест с еднофотонна емисионна КТ , според местния протокол.[234]

чили висока обща кумулативна доза антрациклин, или пациенти, лекувани с високи дози радиация в поле обхващащо сърцето, напр. мантелно RT) има прогресиращ риск от CTRCD.[661,669] Препоръчва се ежегодна оценка на CC с клиничен преглед, ЕКГ и измерване на NP, като се започва 5 години след края на лечението, при условие че оценката в края на терапията на 12-ия месец е нормална. TTE също трябва да се има предвид на всеки 5 години, както и неинвазивен скрининг за CAD (*Раздел 8.3*) и каротидна болест (*Раздел 8.5*) съгласно местните протоколи.[670]

Дългосрочните ефекти на CTRCD, причинени от трастузумаб и други таргетни терапии за рак (напр. TKI) след повече от 10 години, са неизвестни. Понастоящем няма препоръки

Препоръки Таблица 42: Препоръки при възрастни преживели рак лица, които развиват сърдечна дисфункция свързана с ракова терапия късно след кардиотоксична терапия за рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
ACE-I/ARB и/или бета-блокери се препоръчват при възрастни CS с умерена безсимптомна CTRCD.[c 208,425,675–678]	I	C

Продължава

Продължение

ACE-I/ARB и/или бета-блокери могат да се обмислят при възрастни CS с лека безсимптомна CTRCD.[d]	IIb	C

ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ARB, ангиотензин рецепторни блокери; CS, преживели рак; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; GLS, глобален надлъжен стрейн; LVEF, фракция на изтласкване на лявата камера.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Ново намаление на LVEF с ≥10 процентни пункта до LVEF от 40–49% ИЛИ ново намаление на LVEF с <10 процентни пункта до LVEF от 40–49% И нов относителен спад на GLS с >15% спрямо изходната стойност ИЛИ ново покачване на сърдечните биомаркери.
[d] LVEF ≥ 50% и ново относително понижение на GLS с >15% спрямо базалното ниво И/ИЛИ ново покачване на сърдечните биомаркери.

за доживотно проследяване при тези CS, освен ако нямат друго показание.

CC оценка с клиничен преглед, ЕКГ, ехокардиография и измерване на NP на всеки 5 години трябва да се има предвид при безсимптомни възрастни CS с умерен риск от бъдеща CTR-CVT и нормална CC оценка в края на терапията.

8.2. Миокардна дисфункция и сърдечна недостатъчност

Лечението на CH при CS трябва да следва настоящите Препоръки на ESC 2021 г. за диагностика и лечение на остра и хронична CH.[14] Лечението с ACE-I/ARB и/или бета-блокери се препоръчва както за симптомни, така и за безсимптомни CS, които имат LVEF <50% открити при CC оценка.[14,61,208,675] При CS с лека безсимптомна CTRCD, открит при CC оценка (LVEF >50%, но ново понижение на GLS и/или увеличение на сърдечния серумен биомаркер), може да се вземе предвид лечение с ACE-I/ARB и/или бета-блокери.

8.3. Коронарна артериална болест

Всеки съдов регион в рамките на обема на лечение с RT е с повишен риск както за ускорена атеросклероза, така и за свързана с RT васкулопатия.[173,392] RT на гръдния кош (напр. лечение на лимфом на Ходжкин, ранен стадий на BC, рак на белия дроб и рак на хранопровода, и при някои пациенти, получаващи инфрадиафрагмална облъчване, ако върхът на сърцето е в рамките на обема на лечение) повишава риска от CAD. Латентният период между RT и появата на CAD варира от няколко години до няколко десетилетия, в зависимост от наличието или липсата на предшестваща атеросклероза и възрастта на пациента по време на RT. Това е сериозно усложнение за млади CS с добра прогноза и дълъг живот (напр. BC и ходжкинов лимфом).[389,390] Пациентите, лекувани за медиастинален лимфом на Ходжкин, са показали повишен риск от CAD като първо сърдечно събитие.[400] RT-индуцирана CAD зависи от местоположението на полето на RT лечение и най-често засяга проксималната лява предна десцендентна артерия или дясната коронарна артерия. Свързаната с RT васкулопатия е прогресираща и обикновено се манифестира с тежки, дифузни, дълги, гладки и концентрични ангиографски лезии.[679,680]

Рискът и тежестта на CAD се увеличава с радиационната доза, по-големия експониран обем, по-младата възраст по време на лечението (<25 години),[390] времето след лечението, тютюнопушенето,[400] наличието на други типични CVRF, вида източника на радиация и съпътстващите метаболитен рискови фактори.[493] RT

ускорява предшестващата атеросклероза, което води до повишен риск от ОКС в рамките на 10 години от лечението.[681]

Пациенти с индуцирана от RT CAD, подложени на ПКИ с необлечен метален стент или балонна ангиопластика имат повишен риск от смъртност по всякаква причина и сърдечносъдова смъртност.[682] Обратно, след ПКИ с излъчващ лекарство стент няма разлика в реваскуларизацията на таргетната лезия или сърдечната смъртност между пациенти с и без предходна RT на гръдния кош.[683]

Хирургичната реваскуларизация при пациенти с предшестващо RT може да бъде усложнена от лошо зарастване на тъканите (кожа и гръдна кост), индуцирано от RT увреждане на лявата и дясната вътрешна млечна артерия (LIMA и съответно RIMA), неадекватни таргетни коронарни съдове и увеличена, свързана със стернотомията болка.[684] Препоръчва се предоперативна оценка на вътрешната артерия мамария, венозния достъп и заздравяването на стернална рана при CS с индуцирана от RT CAD, когато се има предвид CABG. ПКИ с излъчващи лекарство стентове може да се вземе предвид пред CABG при CS с индуцирана от RT тежка стволова или триклонова болест, с висок SYNTAX (СИНергизъм между перкутанна коронарна интервенция с TAXus и сърдечна хирургия) скор (>22), при които планираната ПКИ е технически осъществима при увеличаване на усложненията, свързани с CABG след медиастинална RT.

Трябва да се вземе предвид скрининг за CAD при пациенти с висок риск, които са получили RT на гръдния кош до обем на лечение включващ сърцето. Скринингът трябва да бъде под формата на функционално изобразяване и/или ССТА, като се започва 5 години след RT.[234,484] Естествената история на свързаната с RT васкулопатия е различна от атеросклерозата и може да бъде с бърза прогресия.[173] Функционалното сърдечно изобразяване трябва да се има предвид при безсимптомна CS с предшестваща CAD или когато при анатомично изобразяване бъде открита нова сигнификантна CAD. При безсимптомни пациенти с индуцируема исхемия, вследствие на индуцирана от RT CAD, се препоръчва MDT за обсъждане на нуждите от реваскуларизация според местоположението на RT-индуцираната CAD, тежестта на исхемията, функцията на ЛК, тежестта на аритмията, изминалото време след лечението, изминалото времето след предишен преглед с нормално състояние (ако е направен), съпътстващо клапно заболяване, рискове от хирургична или перкутанна реваскуларизация, медицинските възможности и предпочитанията на пациента.[173]

Сега се приема, че базираните на платина химиотерапии причиняват CAD при CS. Базираната на цисплатин химиотерапия за рак на тестисите е свързана с 1,5–7 пъти повишен риск от развитие на CAD.[421,493,685] Тестикуларният CS, който е получил химиотерапия на базата на платина, трябва да има строг контрол на CVRF и да бъде обучен да докладва незабавно на своя лекар всяка нова болка в гърдите или сърдечни симптоми. Ролята на скрининга за CAD при пациенти, които са получили химиотерапия на основата на платина, не е известна.

Агресивната модификация на рисковите фактори и диагностичната обработка за СС повишава силно преживяемостта.[5,672] При CS се препоръчва медикаментозна терапия с аспирин и статини за първична/вторична профилактика и бета-блокери и нитрати за контрол на симптомите.[686,687]

Препоръки Таблица 43: Препоръки за преживели рак възрастни с коронарна артериална болест

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Безсимптомна радиационно-индуцирана CAD открита при проследяване		
Препоръчва се неинвазивен стрес тест[c] при безсимптомен CS с нова умерена или тежка радиационно индуцирана CAD, открита с ССТА, за ръководене на насочено лечение за исхемия.[635,688]	I	C
Препоръчва се обсъждане от MDT за вземане на клинични решения при пациенти с индуцирана от радиация CAD и индуцируема исхемия или тежка стволова CAD.	I	C
Симптомна CAD		
Когато се обсъжда CABG при радиационно-индуцирана CAD, се препоръчва пред-оперативна оценка на жизнеспособността на LIMA и RIMA, венозния достъп и заздравяването на стерналната рана.	I	C
Продължение		
При CS с индуцирана от радиация CAD с тежка стволова или триклонова болест и висок SYNTAX скор (>22), при които процедурата е технически осъществима, може да се вземе предвид ПКИ.[682,689,690]	IIb	B

CABG, аорто-коронарен байпас; CAD, коронарна артериална болест; ССТА, коронарна компютърна томографска ангиография; CS, преживели рак; LIMA, лява артерия мамария; MDT, мултидисциплинарен тим; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; RIMA, дясна артерия мамария; SYNTAX, SYNергизъм между перкутанна коронарна интервенция с TAXus и сърдечна хирургия.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Съгласно местните протоколи и Неинвазивното изобразяване при коронарни синдроми: препоръки на Европейската асоциация по сърдечносъдова образна диагностика и Американското дружество по ехокардиография, в сътрудничество с Американското дружество по нуклеарна кардиология, Дружество по сърдечносъдова компютърна томография и Общество за препоръки на сърдечносъдовия магнитен резонанс.[234]

Продължава

8.4. Клапна сърдечна болест

VHD може да се появи при CS по всяко време, но обикновено се появява 10 или повече години след лечение на рак.[691] RT на гръдния кош е основният рисков фактор при CS, особено при по-високи дозови диапазони, които могат да причинят или стеноза, или регургитация, или и двете.[391] Съобщените случаи на клапна регургитация са до 40% от CS, които са получили висока доза RT на гръдния кош до обем, включващ сърцето, като <10% се представят с клинично значима VHD.[670]

Прогнозата и лечението зависят от степента и тежестта на VHD, както при пациенти без рак.[692] TAVI трябва да се има предвид при пациенти със симптомна RT-индуцирана тежка аортна стеноза с междинен хирургичен

Препоръки Таблица 44: Препоръки за преживели рак възрастни с клапно сърдечно заболяване

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръчва се MDT подход за обсъждане и определяне на хирургичния рискс при CS с тежка VHD.	I	C

Продължава

Продължение

TAVI трябва да се вземе предвид при пациенти със симптомна тежка аортна стеноза, причинена от радиация при междинен хирургичен риск.[504,506,693,694,696,697]	IIa	B

CS, преживели рак; EuroSCORE, Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск; MDT, мултидисциплинарен тим; STS PROM, Общество на гръдните хирурзи – прогнозиран риск от смъртност; TAVI, транскатетърна имплантация на аортна клапа; VHD, клапно сърдечно заболяване.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Хирургичните рискове включват: съдов достъп, заздравяване на рани на стернума и кожата, съпътстващо сърдечно заболяване, радиационно индуцирано заболяване на белите дробове и гръдните съдове, калцификация на аортна калциноза, STS PROM/EuroSCORE II.

риск.[504,506,693,694] Могат да се вземат предвид подобни стратегии за перкутанна корекция или протезиране на митралната клапа.[695] Важно е, че често използвани калкулатори като STS PROM (Общество на гръдните хирурзи – прогнозиран риск от смъртност) или EuroSCORE (Европейска система за оценка на сърдечния оперативен риск) II[507] може да подценят свързания с операцията риск при CS и особено тези, които развиват RT-индуцирана VHD, поради допълнителни рискови фактори, свързани с RT, като перикардна калцификация, аортна калцификация, повишен хеморагичен риск, нарушено заздравяване на кожата и свързана с RT белодробна фиброза. Сърдечен тим от кардиохирурзи, интервенционални кардиолози и специалисти по кардио-онкология трябва да прегледа всеки случай, за да се препоръча подходящо лечение. Препоръката на сърдечния тим трябва да се обсъди с пациента, който може да направи след това информиран избор на лечение.

8.5. Периферна артериална болест и инсулт

Периферното артериално и мозъчно-съдово заболяване при CS може да се дължи на континуума предшестващо съдово заболяване или развиващо се по време или след лечение на рак. Ракови терапии като цисплатин, BCR-ABL инхибитори и RT могат да имат директен дълготраен съдов ефект. Приблизително 30% от пациентите с CML на нилотиниб може да развият ПАБ, което се разпознава клинично 2–4 години след началото на терапията.[698] Болестният процес може да прогресира дори след спиране на нилотиниб. Дългосрочни съдови ефекти, обикновено свързани със съдова реактивност, могат да се наблюдават и при пациенти, лекувани с понатиниб, цисплатин и блеомицин.[699,700] Ускореното съдово стареене, възпаление, фиброза и атеросклероза са характерни последици от RT.[701] До 30% от пациентите могат да развият сигнификантни стенози на каротидната артерия (>70%) след облъчване на главата/шията.[702,703]

Съдовото заболяване може да бъде и косвена последица от рак и неговата терапия, напр. чрез намаляване на физическата активност, хиперлипидемия, ЗД, затлъстяване, хипотиреоидизъм и/или бъбречно заболяване. Тези свързани с CVRF ефекти са най-вече добавъчни към преките ефекти, свързани с лечението. При CS се препоръчва насърчаване на съдовото здраве и предотвратяване на съдови заболявания.[672] То трябва да е в съответствие с Препоръките на ESC 2021 г. за превенция на ССЗ в клиничната практика.[19]

8.6. Перикардни усложнения

Рискът от дългосрочни перикардни усложнения след индуциран от раково лекарство остър перикардит, причинен от антрациклини, циклофосфамид, цитарабин и блеомицин, е неизвестен, но като цяло се счита за нисък. Продължителното лечение с дазатиниб може да доведе до перикарден излив и перикардит. Честотата на дълготрайните перикардни усложнения, свързани с ICI, е ниска.[10]

Индуцираните от RT хронични перикардни заболявания могат да се появят месеци до десетилетия след първоначалната RT, а констриктивният перикардит е най-сериозният от тях.[173,392] Честотата е трудна за определяне и много случаи първоначално са безсимптомни.[704] След RT-индуциран остър перикардит може да се има предвид ехохокардиографско проследяване на 5 години за перикардна констрикция. Абсолютният риск е значително намален със съвременните протоколи за облъчване,[704] но все още се съобщава за висок процент перикарден излив при пациенти с рак на белия дроб (степен ≥ 2, >40%[705]) и рак на хранопровода (>25%[706]) лекувани с RT.

Перикардното заболяване е по-слабо изследвано в сравнение с други ССЗ предизвикани от RT и липсват ясни протоколи за наблюдение след терапията.[707,708] При CS с хронични перикардни изливи след RT, сърдечната образна диагностика може да оцени за наличие на възпаление, констрикция или тампонада.[709] Перкутанната балонна перикардиотомия или създаването на перикарден прозорец трябва да се използват в избрани случаи за големи или нарастващи хронични изливи, ако се развива хемодинамично компрометиране. Лечението на тези състояния трябва да следва общите препоръки.[14,444]

Препоръки
Таблица 45: Препоръки за перикардни усложнения при преживели рак възрастни

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Пациентите с остър перикардит по време на RT в обем, включващ сърцето са изложени на по-висок риск от развитие на хроничен констриктивен перикардит, следователно може да се вземе предвид ехокардиографско проследяване на всеки 5 години.	IIb	C

RT, радиотерапия.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.

8.7. Аритмии и автономна болест

Аритмиите, проводните заболявания и вегетативните заболявания са чести усложнения при CS. Проводното заболяване след торакална RT обикновено се свързва с други CTR-CVT.[710] То може да включва AV блок, бедрен блок и синдром на болния синусов възел, които трябва да се мониторират и лекуват съгласно Препоръките на ESC 2021 г. относно кардиостимулацията и сърдечната ресинхронизираща терапия.[443] Пациентите, които се нуждаят от смяна на клапа след торакална RT, имат висок риск от следоперативен AV блок, изискващ постоянна терапия с пейсмейкър.[711] Надкамерните и камерните аритмии са по-чести при пациенти след торакална RT,[712] вероятно поради индуцирана от RT миокардна фиброза. Често срещано дългосрочно усложнение след HSCT е надкамерната аритмия, включително ПМ и предсърдно трептене,[457] особено при CS, лекувани с антрациклини или с нова CVRF или СС токсичност.

Автономната дисфункция е възникващо, но слабо разбрано усложнение, наблюдавано при CS, и най-често се наблюдава като късно усложнение след торакална RT. Може да възникне ортостатична хипотония, синдром на постурална ортостатична тахикардия, неадекватна синусова тахикардия и загуба на циркадна променливост на сърдечната честота.[713,714] Лекарите, които се грижат за тези пациенти, трябва да обмислят насочване за автономна оценка. В допълнение, възприятието за стенокардна болка може да бъде нарушено,[714] което прави трудно диагностицирането на пострадиационна CAD. Базираните на доказателства стратегии за фармакологично лечение се основават на проучвания на пациенти с друга етиология на автономната дисфункция (напр. ЗД или инфилтративни заболявания) и отчетената ефективност като цяло е слаба.[714]

8.8. Метаболитен синдром, липидни нарушения, захарен диабет и хипертония

Има нарастващо разбиране за съчетаването с CVRF, което може да е отговорно за развитието или прогресията на рака и преждевременната сърдечносъдова смъртност.[34] Модифицируемите CVRF продължават да бъдат недостатъчно диагностицирани и недостатъчно лекувани при CS, особено хипертония,[715] затлъстяване, ЗД, метаболитен синдром,[716] и дислипидемия. Препоръчва се ранна диагностика чрез стандартизиран базиран на риска скрининг и лечение на тези състояния съгласно общите Препоръки на ESC[19] с цел подобряване на дългосрочните резултати при CS.[672]

Все по-голям брой пациенти с рак вече са с наднормено тегло или затлъстяване при диагностицирането на рак,[717] а допълнителното наддаване на тегло е често усложнение на противораковите лечения.[718] Затлъстяването е свързано с метаболитен синдром, влошаване на CVRF и рака. Все повече доказателства сочат, че наднорменото тегло увеличава риска от рецидив на рака и намалява вероятността за оцеляване без заболяване и общата преживяемост сред диагностицираните с рак.[719–724] Има и все повече доказателства в подкрепа на необходимата загуба на тегло след лечение при CS, което може да доведе до подобрена прогноза и преживяемост.[719] Диетичните модели, характеризиращи се с висок прием на зеленчуци/плодове и пълнозърнести храни, са показали, че са свързани с намаляване на смъртността и рецидив на рак в сравнение с високия прием на рафинирани зърнени храни, преработени и червени месa и млечни продукти с високо съдържание на мазнини.[725–727]

Идентифицирането и лечението на хиперлипидемия при CS е свързано с дълбоко въздействие върху резултатите.[182,183] Има полза за CS от гледна точка на прогнозираната смъртността по всякаква причина, както и за намаляване на рецидивите на рака.[728–730]

Няколко проучвания демонстрираха терапевтичните ползи от упражнения по време на първичното противораково лечение,[731,732] като упражнения се препоръчват по време на и след противораковото лечение.[11,733] При CS,[734] аеробните упражнения водят до подобрена преживяемост.[735] Въз основа на настоящите препоръки пациентите, подложени на противоракова терапия и дългосрочно CS трябва да бъдат насърчавани да се упражняват най-малко 150 min на седмица.[736]

8.9. Бременност при преживели рак

Подобренията в лечението на рака доведоха до увеличаване на броя на женските педиатрични и юношески CS, които забременяват много години след тяхното онкологично лечение. Приблизително 60% от тях са били изложени преди това на антрациклинова химиотерапия или RT на гръдния кош и имат 15-кратно доживотно увеличение на риска от развитие на СН.[737] Когато младите CS навлизат в репродуктивната си възраст и обмислят бременност, важно е да се разбере въздействието на рака и неговото лечение върху плодовитостта, резултатите от бременността и СС здраве. Има ограничени налични данни относно CV риск по време на бременност след лечение за рак. Общата честота на LVD или СН свързани с бременността при възрастни жени със CS варира в зависимост от изследваната популация. В доклад от една институция, включващ 337 жени CS лекувани с кардиотоксични терапии, 58 (17%) са имали последваща бременност.[738] Сърдечни събития, дефинирани като LVEF <50% при две TTE или нови CAD, са идентифицирани при 17 пациенти.[738] Пациенти със сърдечните инциденти вероятно са били по-млади при диагностицирането на рака, получавали са по-висока кумулативна доза антрациклин и са имали по-дълго забавяне (в години) от лечението на рак до първата бременност в сравнение с бременни жени без сърдечен инцидент.[738] В скорошен мета-анализ на шест проучвания, претегленият риск от свързана с бременността LVD или СН при CS, лекувани с антрациклини, е 1,7% без докладвани сърдечни смъртни случаи при майката.[739] Основните рискови фактори за СС събития по време на бременност при CS включват CTRCD (честота 28%; 47,4 пъти по-голяма вероятност),[739] по-млада възраст при диагностициране на рака,[738 740] по-дълго време от лечението за рак до първата бременност и кумулативна доза антрациклин.[738]

Препоръки

Таблица 46: Препоръки за сърдечносъдово мониториране по време на бременност при преживели рак

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При CS жени с висок риск се препоръчва консултиране преди бременността и контролиране по време на бременността и около раждането от мултидисциплинарен кардиологичен тим за бременността.	I	C
Препоръчва се базална СС оценка, включваща анамнеза, физикален преглед, ЕКГ, NP и ехокардиография при CS жени с анамнеза за CTRCD, които обмислят бременност.	I	C
Базална СС оценка, включваща анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и ехокардиография, трябва да се има предвид при всички CS жени , които са получили потенциално кардиотоксична терапия за рак и планират бременност.	IIa	C
Препоръчва се СС оценка, включително ехокардиография на 12-та седмица от бременността при CS жени , които са или високорискови, или са получили потенциално кардиотоксична терапия за рак и нямат базална СС оценка.	I	C
Втора СС оценка, включително ехокардиография, трябва да се вземе предвид на 20-та седмица от бременността при високорискови CS жени[c], които са получили потенциално кардиотоксична терапия за рак.	IIa	C

CS, преживели рак; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия на рак; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма, NP, натриуретични пептиди.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

[c] Виж *Таблици 11* и *12*.

Препоръчва се подход от експертен MDT (екип по сърдечни заболявания при бременност) за всички CS с CTRCD, които имат намелрение за бременност.[739,741,742] Рискът от СН при CS без CTRCD е нисък, въпреки че бдителността остава важна за потенциални сърдечни усложнения при майката.

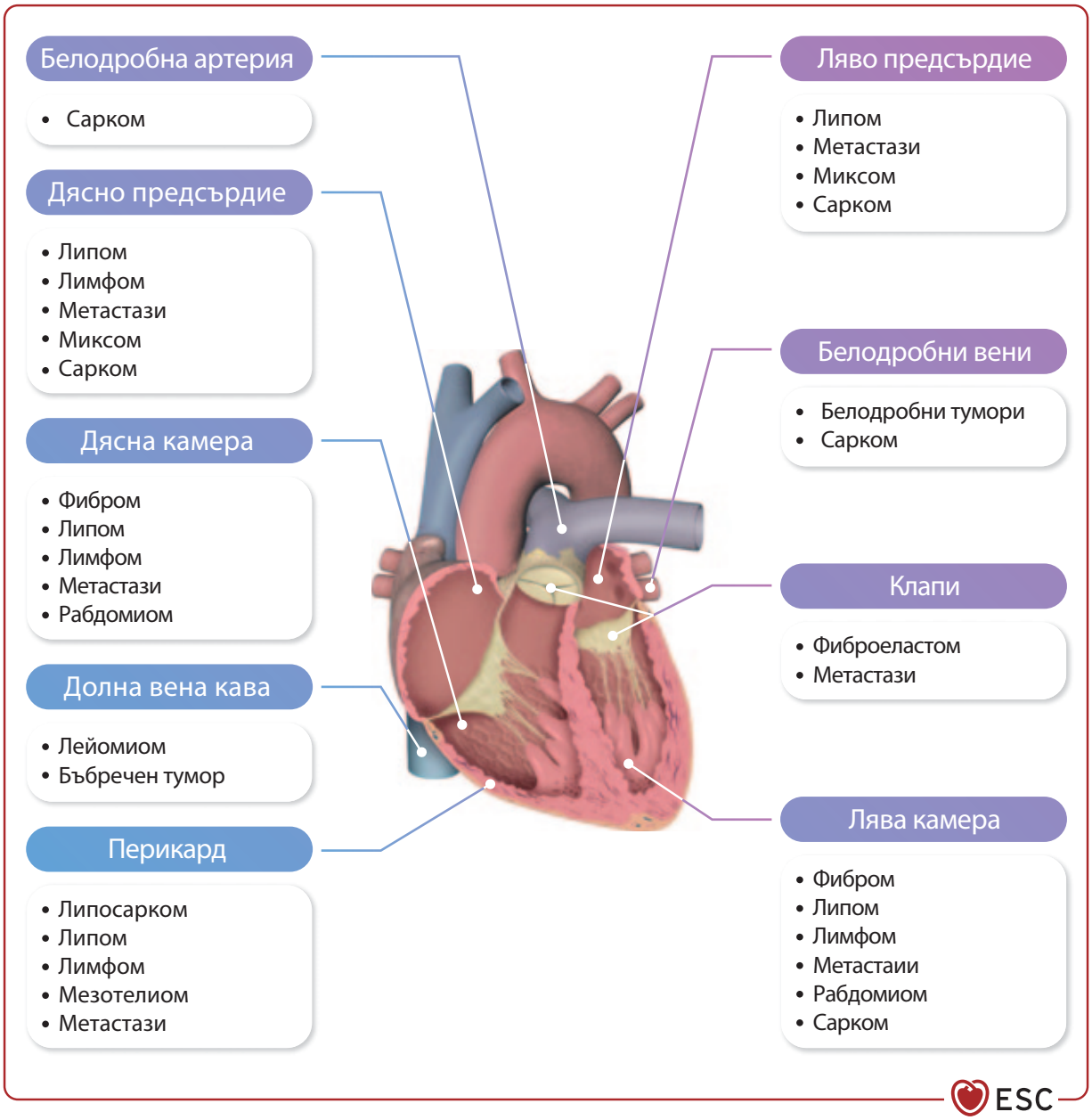
8.10. Белодробна хипертония

Дългосрочна клинична оценка може да се има предвид при пациенти, които развиват ПХ по време на терапията (*Раздел 6*). При пациенти с нова диспнея при усилие, умора или стенокардия се препоръчва ТТЕ за оценка на вероятността от ПХ. Тъй като само ТТЕ не е достатъчно за потвърждаване на диагнозата ПХ, CS, диагностициран с висока вероятност за ПХ, изисква дясна сърдечна катетеризация за потвърждаване на диагнозата. ПХ трябва да се лекува съгласно общите указания с насочване към специализирана ПХ служба.[620]

9. Специални популации

9.1. Сърдечни тумори

Сърдечните тумори се класифицират като доброкачествени или злокачествени.[743] Над 90% от първичните сърдечни тумори са доброкачествени (миксомите преобладавати при възрастни, рабдомиомите при деца).[744] Злокачествените първични тумори най-често се състоят от саркоми (приблизително 65%) или лимфоми (приблизително 25%).[745] Сърдечните метастази (от меланом, лимфом, левкемия, рак на гърдата, белия дроб и хранопровода) са много по-чести от



Фигура 39: Локализация на първични и вторични сърдечни тумори.

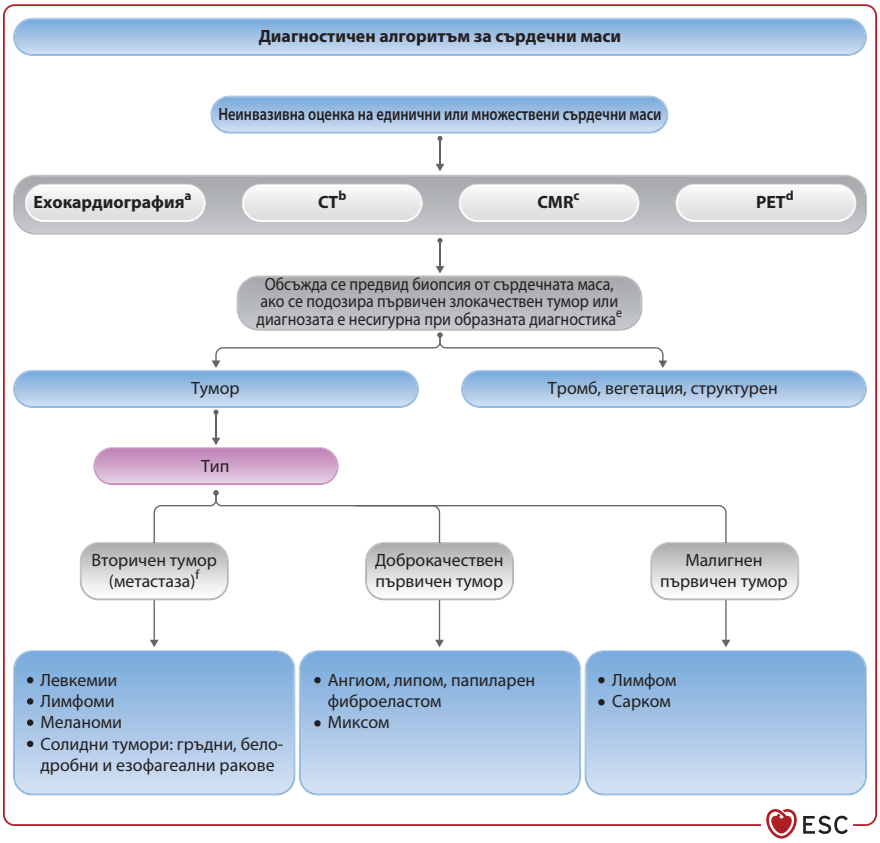
първичните сърдечни тумори (*Фигура 39*).[746] Представящите се симптоми са паранеопластични (треска, слабост, умора), тромбоемболични, хемодинамични (поради компресия или обструкция от тумора) или аритмичен.[747,748]

Диагностичният път трябва да се основава на познания за епидемиологията на туморния тип, характеристиките на изобразителните признаци и обикновено изискването за хистопатологична диагноза. Тази тема е обстойно разгледана в ESC CardioMed,[749] а тук обобщаваме основните препоръки за диференциална диагноза и лечение. Диференциалната диагноза трябва да изключи сърдечни тромби или наличие на катетри за химиотерапия. Образната диагностика трябва да оцени възможностите за сърдечна хирургия и може да включва: (1) ехокардиография (първоначален подход използващ TTE или трансезофагеална ехокардиография)[748,750]; (2) CMR (за характеризиране на сърдечната туморна тъкан)[751,752]; и (3) CT и PET (за разграничаване на злокачествени от доброкачествени лезии и оценка за не-сърдечна метастатична болест или първичен рак) (*Фигура 40*).[753,754]

Миксомите се лекуват предимно с операция с добра прогноза. Злокачествените тумори са свързани с лоша прогноза и липсват доказателства за най-доброто лечение. Пълната хирургична резекция е често невъзможна и са необходими адювантна RT, системна химиотерапия и/или намаляваща обема палиативна хирургия.[755] Сърдечните агресивни B-клетъчни лимфоми изискват хистопатологична диагноза (често получавана чрез анализ на перикарден излив, EMB или директна хирургична биопсия) и се третират с химиотерапия, евентуално последвана от RT (*Таблица 13*).[756]

9.2. Бременни пациенти с рак

Диагнозата рак по време на бременност не е честа (1 на всеки 1000 бременни жени е диагностицирана с рак), като BC, меланом и рак на шийката на матката са най-честите диагнози.[757] Химиотерапия обикновено не се прилага през първия триместър поради високия риск от вродени аномалии на плода (до 20%), а цитотоксичните химиотерапии



Фигура 40: Диагностичен алгоритъм за сърдечни маси.

CMR, сърдечен магнитен резонанс; CT, компютърна томография; PET, позитронно-емисионна томография; TTE, трансторакална ехокардиография.

[a] TTE/трансезофагеална ехокардиография: локализация, размер и хемодинамични нарушения. Контрастна ехокардиография за оценка на васкуларизацията.

[b] Идентифицирайте първично извънсърдечно злокачествено заболяване. Разкриване на извънсърдечните промени. Стадиране при злокачествени лезии.

[c] Характеристика на тъканта (мастна инфилтрация, некроза, хеморагия, калцификация и васкуларизация). Изключете тромб.

[d] Разграничете злокачествени от доброкачествени лезии. Стадиране на злокачествените лезии.

[e] Материал за биопсия на предполагаеми първични злокачествени сърдечни тумори и/или биопсия на екстракардиални маси, ако бъдат открити и са по-безопасни за биопсия.

[f] 20–30 пъти по-вероятно от първичните тумори.

Таблица 13: Стратегии за лечение и показания за хирургия при симптомни и безсимптомни пациенти с доброкачествени и злокачествени сърдечни тумори

Класификация		Лечебни стратегии	Хирургични показания
Доброкачествени тумори	Безсимптомни	Необходимо е обсъждане в MDT, като се вземат предвид: тип тумор, местоположение, размер, скорост на растеж и вероятност от емболия. Трябва да се има предвид антикоагулация при левостранни тумори или десностранни тумори, свързани с интракардиален шънт, според индивидуалния риск от емболия и хеморагия	Ако е левостранен и ендокарден: дори ако е малък и инцидентен, а MDT е необходим, за да се вземе предвид показанието за хирургично отстраняване, поради риск от емболия
	Симптомни	Нехирургично лечение при: • Рабдомиоми (възможна спонтанна регресия) • Интрамурален хемангиом (възможен отговор на кортикостероиди) • Нерезектабилни случаи: ако антиаритмичната терапия е достатъчна	Във всички останали случаи е показана хирургична резекция. За големи, доброкачествени, неоперабилни, симптомни сърдечни тумори (обструкция, тежка СН или злокачествени аритмии), при някои случаи може да е показана сърдечна трансплантация.
Злокачествени тумори	Безсимптомни	Необходима е хистопатологична диагноза	Ако първичен сърдечен сарком, пълна хирургична резекция може да увеличи преживяемостта
	Симптомни	Химиотерапията и/или RT са единствените терапевтични възможности за вторични сърдечни тумори. Ако е първичен сърдечен лимфом: химиотерапия.	Вторичните сърдечни тумори могат да бъдат лекувани и с палиативна сърдечна хирургия

СН, сърдечна недостатъчност; MDT, мултидисциплинарен екип; RT, лъчетерапия.

Фигура 41: Протокол за сърдечно мониториране при бременни жени, получаващи химиотерапия на базата на антрациклин.

cTn, сърдечен тропонин; ЕКГ, електрокардиограма; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансезофагеална ехокардиография; с-ца, седмица.

имат различни рискови профили през втория или третия триместър.[758,759] Освен това, химиотерапия обикновено не се прилага след 34-та гестационна седмица, за да се осигури 3-седмичен прозорец между последния цикъл и раждането.[757] В Допълнителни данни, *Таблица S19* са обобщени химиотерапиите при бременни пациенти с рак.[760,761]

Сърдечната оценка преди химиотерапията при бременни жени с рак трябва да се състои от клинична анамнеза, физикален преглед, ЕКГ, оценка на сърдечния биомаркер и TTE (*Фигура 41*).[741] Базалната и последващата TTE трябва да се интерпретират в контекста на физиологичните хемодинамични промени по време на бременност. При нормална бременност увеличаването на ударния обем, сърдечната честота и предварителния товар и намаляването на системното съдово съпротивление водят до увеличаване на сърдечния дебит от първия триместър до 80–85% над базалното ниво към третия триместър.[762–764] През третия триместър се наблюдава увеличение на ЛК маса и на обемите на ЛК и ДК. По време на нормална бременност LVEF обикновено не се променя и може да се използва за мониториране на CTRCD. Въпреки че NP и cTn може да са леко повишени по време на нормална бременност (NT-proBNP < 300 ng/L, BNP < 100 pg/mL,[14] и hs-cTnT[765,766]), може да бъде полезна серийната оценка с цел внимателно мониториране на CTRCD по време на лечение за рак с по-високи граници на NP при бременност.

Темата за ССЗ по време на бременност е обстойно разгледана в Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на ССЗ по време на бременност.[741] Тук се фокусираме върху конкретни препоръки при бременни жени с рак получаващи антрациклинова химиотерапия.

9.2.1. Левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност

При всяко клинично посещение на бременни жени с рак получаващи антрациклинова химиотерапия трябва да се прави медицинска анамнеза за оценка на признаците и симптомите за СН. Трябва да се препоръчат по-чести оценки на СС с TTE по време на лечение с потенциален риск от CTRCD (напр. на всеки 4–8 седмици или на всеки два цикъла от 3-седмичен цикъл на химиотерапията с антрациклин). Лечението на клинична СН или безсимптомна LVD по време на бременност е описано подробно в Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на ССЗ по време на бременност.[741]

9.2.2. Венозен тромбоемболизъм и белодробен емболизъм

Бременните пациентки с рак имат повишен риск от развитие на VTE, особено когато са хоспитализирани.[767–769] Идентифицираните рискове за VTE при бременни пациенти включват наличие на анамнеза за РС или предшестваща химиотерапия през последните 6 месеца.

Препоръките за диагностика и лечение на БЕ по време на бременност са същите като в общите Препоръки на ESC 2018 г. за лечение на ССЗ по време на бременност[741] и Препоръките на ESC 2019 г. за диагностика и лечение на остър белодробен емболизъм.[566]

Определянето на рисковия скор за VTE и използването на протоколи за тромбопрофилактика може да бъде полезно за предотвратяване на заболеваемостта и/или смъртността при майката, дължаща се на VTE.[770] LMWH са станали лекарство на избор за профилактика и лечение на VTE при бременни пациентки.[741] Препоръката за тромбопрофилактика трябва да се индивидуализира, като хеморагичният риск се претегля срещу тромбоемболизъма при бременни пациенти с рак.

Препоръки
Таблица 47: Препоръки за сърдечносъдова оценка и проследяване при бременни жени с рак

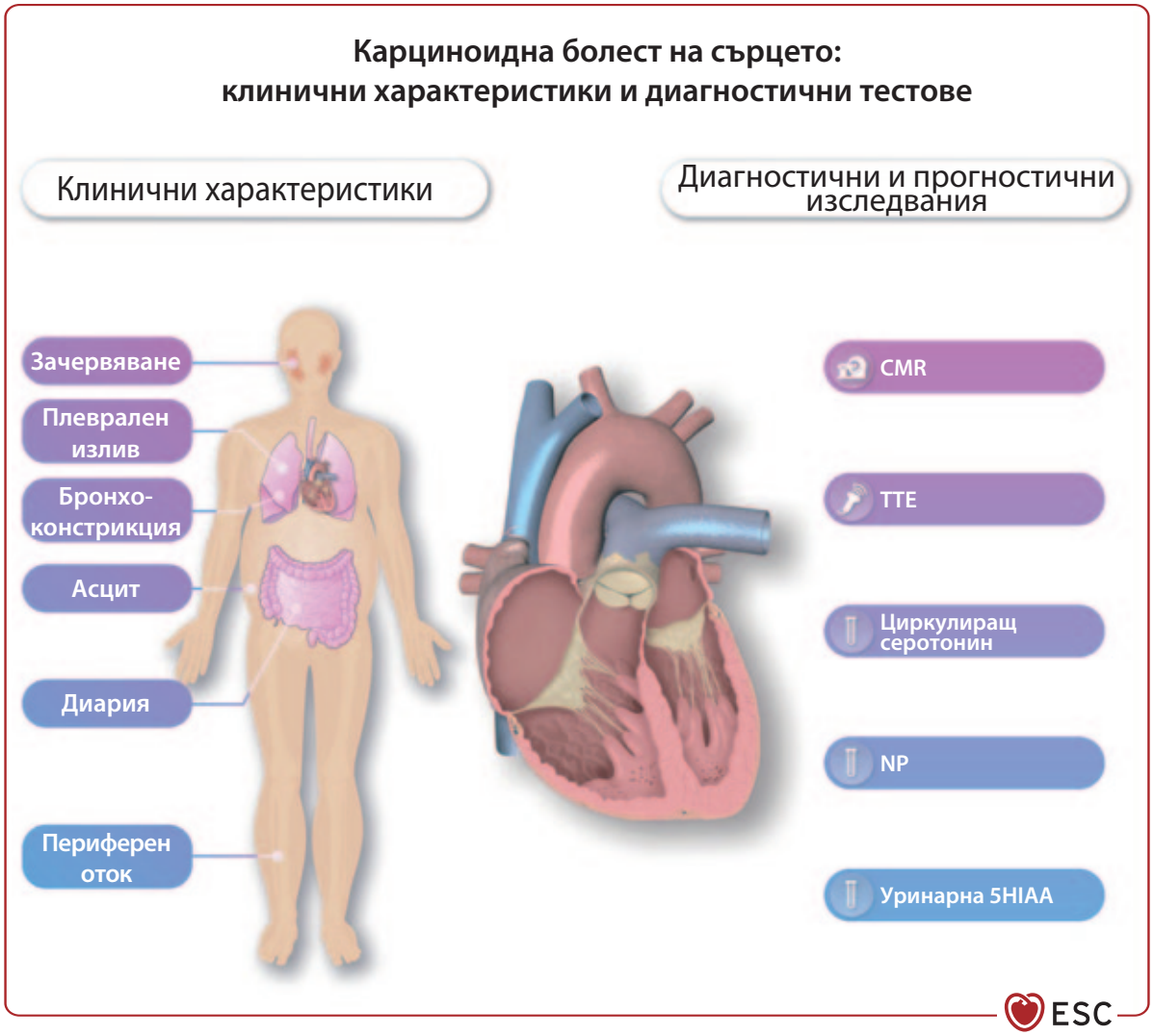
Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
При бременни жени с рак, които се нуждаят от кардиотоксична терапия за рак, се препоръчва лечение от MDT (тим по сърдечни заболявания при бременни) в експертен център.[741]	I	C
Препоръчва се сърдечна оценка преди кардиотоксична терапия за рак при бременни, който се състои от клинична анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и ехокардиография.[741]	I	C
Месечна или двумесечна оценка на СС, включително TTE, трябва да се има предвид при кардиотоксична терапияс за рак при бременни.	IIa	C
cTn може да се има предвид в началото и по време на антрациклинова химиотерапия при бременни жени с рак.	IIb	C

cTn, сърдечен тропонин; СС, сърдечносъдови; ЕКГ, електрокардиограма; MDT, мултидисциплинарен тим; TTE, трансторакална ехокардиография.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] За пациенти, получаващи химиотерапия базирана на антрациклин.

9.3. Карциноидно клапно сърдечно заболяване

Карциноидните тумори представляват редки невроендокринни злокачествени заболявания, произхождащи от ентерохромафинните клетки (*Фигура 42*).[771] Карциноидният синдром е рядка причина за придобита VHD, включваща главно десностранни клапни лезии, но също така и левостранно засягане, перикарден излив и миокардни метастази.[772] Коронарният артериален вазоспазъм и пароксизмалната предсърдна или камерна тахикардия могат да възникнат рядко, поради симпатикова стимулация. Съобщава се за сърдечни метастази с честота от 3,8% в камерите, потвърдени чрез PET-CT скениране.[773,774] Данните от регистъра SEER (Проследяване, епидемиология и крайни резултати) показват, че приблизително 20% от пациентите с невроендокринни злокачествени заболявания развиват карциноиден синдром (7,6–32,4%), който е свързан с по-кратка преживяемост (4,7 години в сравнение със 7,1 години при пациенти без карциноиден синдром) и лошо качество на живот.[775] Изчислено е, че 20-50% от тези пациенти имат сърдечно засягане, особено на десностранните сърдечни клапи.[771] При наличие на отворен форамен овале, междупредсърден шънт, първичен бронхиален невроендокринен тумор или обширни чернодробни метастази, хуморалните субстанции навлизат директно в системното кръвообращение, като причиняват левостранно клапно засягане в до една трета от случаите.[776]

NP трябва да се има предвид за скрининг и проследяване на пациенти с риск от карциноидно сърдечно засягане, а TTE се препоръчва при пациенти с NT-proBNP >260 pg/mL или клинични признаци или симптоми.[777–780] При безсимптомни пациенти с NT-proBNP <260 pg/ml трябва да се има предвид повторна клинична и NP оценка на всеки 6 месеца.



Фигура 42: Карциноидна болест на сърцето: клинични характеристики и диагностични тестове.

5HIAA, 5-хидрокси-индолоцетна киселина; CMR, сърдечен магнитен резонанс; NP, натриуретични пептиди; TTE, трансторакална ехокардиография.

Преживяемостта се е подобрила при карциноидни тумори с използването на аналози на соматостатин и хирургични техники при чернодробни метастази. Въпреки това, дясната сърдечна недостатъчност все още представлява основна причина за смърт.[781,782] Много пациенти с тежка трикуспидална регургитация дължаща се на карциноиден синдром изискват операция както на трикуспидалната, така и на пулмоналната клапа.[783] Препоръчва се приложение на i.v. аналози на соматостатин (напр. октреотид) за избягване на периоперативна карциноидна криза. Инфузията трябва да започне сутринта в деня на процедурата (до 12 h преди операцията), да продължи по време на процедурата (хирургия, предоперативна коронарна ангиография, имплантиране на пейсмейкър) и постоперативно най-малко 48 h след клапната операция или до стабилизиране, ако след операцията е предизвикана карциноидна криза.[772]

Оптималният избор на клапна протеза все още е тема на дебат поради баланса на риска от ускорена дегенерация на биопротезната клапа срещу хеморагичните рискове при пациенти с обширни чернодробни метастази, изискващи

Препоръки

Таблица 48: Препоръки при карциноидни клапни сърдечни заболявания

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Ехокардиографиятас се препоръчва за откриване на карциноидно сърдечно засягане при всички пациенти с карциноиден синдром и повишени нива на NP и/или клинични признаци на карциноидна сърдечна болест и за проследяване на всеки 3 или 6 месеца в зависимост от тежестта на сърдечното засягане и клиничния статус.[772,790,791]	I	B
NP трябва да се има предвид за скрининг и наблюдение на карциноидна сърдечна болест на всеки 6 месеца.[777–780]	IIa	B
Препоръчва се обсъждане в MDT за оптимално медицинско лечение с цел предотвратяване на карциноидна криза преди всяка инвазивна или хирургична сърдечна процедура.	I	C

Продължава

Продължение

Клапно протезиране се препоръчва при симптомни пациенти с тежка карциноидна трикуспидна или пулмонална VHD и очаквана преживяемост ≥12 месеца.[d 783,785]	I	C
Трябва да се вземе предвид клапно протезиране при пациенти с безсимптомен тежка карциноина трикуспидална или белодробна VHD, прогресираща ДК дисфункция/дилатация и очаквана преживяемост ≥12 месеца.[d 772]	IIa	C
Хирургията за подмяна или корекция на клапа се препоръчва при симптомни пациенти с тежка карциноидна митрална или аортна VHD и очаквана преживяемост ≥12 месеца.[783,785]	I	C

MDT, мултидисциплинарен тим; NP, натриуретични пептиди; ДК, дясна камера; VHD, клапно сърдечно заболяване.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Включително базална контрастна инфузия на физиологичен разтвор, за да бъде изключено наличие на проходим форамен овале.
[d] С контролирани концентрации на серотонин.

терапевтична антикоагулация за механични клапи.[784,785] Усложненията включват AV блок изискващ имплантиране на пейсмейкър при 25% от пациентите.[786] Намалената ДК функция не се подобрява въпреки смяната на трикуспидалната клапа и СН често персистира.[787] Може да възникне образуване на тромб върху трикуспидалната биопротеза, особено през първите 3 месеца след операцията и може да се има предвид перорална антикоагулация с VKA. Постоянното повишение на серотонина може да причини рецидивираща фиброза на биопротезната клапа. Съобщава се за транскатетърна интервенция клапа в клапа при инсуфициенция на биопротезната клапа при метастатична карциноидна сърдечна болест; въпреки това са необходими бъдещи изследвания, за да се определи ролята й.[783,788,789]

При пациенти с левостранно карциноидно клапно обхващане трябва да се обмисли затваряне на междупредсърдните шънтове, въпреки че съществуват оскъдни данни за този подход.

9.4. Амилоидна леко-верижна сърдечна амилоидоза

Амилоидната лековерижна амилоидоза е дискразия на плазмените клетки, която обикновено се лекува с терапии, много подобни на тези, използвани при ММ, включително терапия, базирана на PI.[792] Тя може да възникне във връзка с миелома или като независимо разстройство, произвеждащо лековерижен протеин. Амилоидната лековерижна амилоидоза е системно заболяване [793,794] и е изключително важно да има висока степен на подозрение за диагностицирането на сърдечно въвличане (амилоидна лековерижна сърдечна амилоидоза [AL-CA]), тъй като за поставяне на точна диагноза е необходима комбинация от специализирани тестове (*Фигура 43*).[290,793,795,796]

Сърдечните серумни биомаркери са съществена стъпка в диагностичните и прогностични оценки при тези пациенти.[797–799] AL-CA е прегледан обстойно от Работната група по миокардни и перикардни заболявания в скорошен документ за позиция.[290]

Класическата неинвазивна дефиниция на AL-CA се основава на клинична суспекция, биомаркери, TTE, CMR и нуклеарни сцинтиграфски критерии (*Фигура 43*). Персистиращото повишение на тропонина и непропорционално високото ниво на NT-proBNP (по принцип >300 ng/l при липса на бъбречна недостатъчност или ПМ) спрямо параметрите на камерната функция при TTE е характерен червен флаг за AL-CA.[800] Намаляването на GLS с характерното съхранение на върха (запазени стойности на GLS в ЛК апикалната област) се счита за специфичен при сърдечна амилоидоза, въпреки че не помага да се прави разлика между амилоидната лека верига и транстиретиновата амилоидоза.[801] В допълнение, GLS ≥ –15% може да служи като независим прогностичен фактор за лоша обща преживяемост при пациенти с AL-CA.[802] CMR с LGE и параметрично изобразяване се очертава като нов неинвазивен златен стандарт за диагностика (*Фигура 43*).[803,804] Нуклеарната сцинтиграфия може да диференцира транстиретиновата амилоидоза от AL-CA, причинена от наличието на моноклонален протеин.[290] EMB трябва да се има предвид при пациенти със съмнение за обхващане на AL-CA, ако CMR не е диагностичен.[290] Рядко състояние, което може да съществува едновременно с AL-CA, е болест на отлагане на леки вериги, която се съчетава често с обширно бъбречно засягане и лоша прогноза.[799]

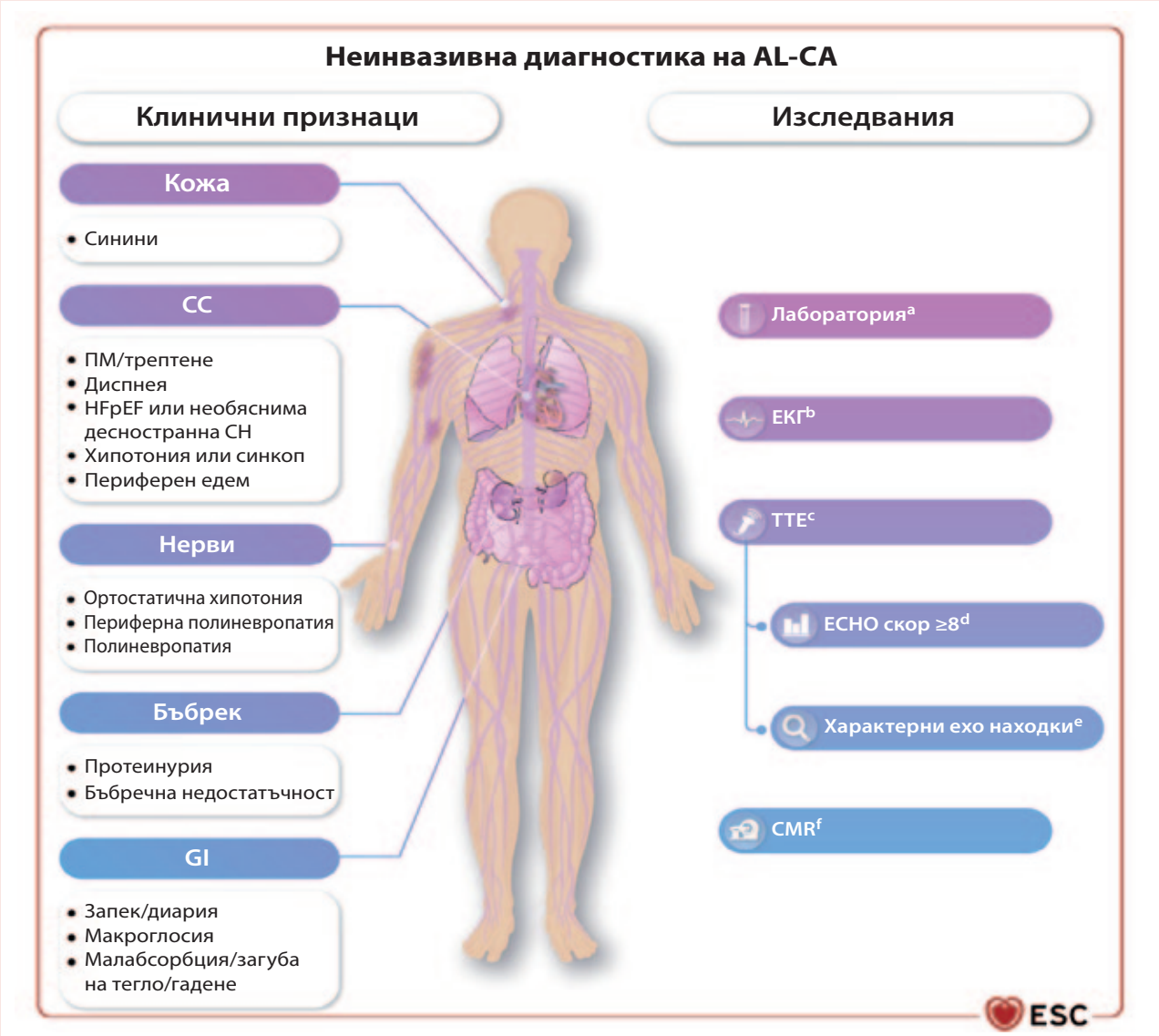
Системата за стадиране на AL-CA демонстрира наскоро прогностичното значение на нивата на cTnT и NT-proBNP.[797] Критериите за сърдечна прогресия се определят от прогресията на NT-proBNP (>30% и >300 ng/L увеличение), прогресията на cTnT (≥ 33% увеличение) или намаляване на фракцията на изтласкване (≥10% намаление).[805–807] Въпреки това, оценката на сърдечния отговор към лечението чрез намаляването на нивата на NT-proBNP и подобряването на класа по NYHA е все още трудно.

AL-CA често води до СН, тежки сърдечни аритмии, ортостатична хипотония, внезапна сърдечна смърт и повишен риск от артериална и венозна тромбоза.[808–810] Бета-блокерите, ACE-I, ARB или инхибиторът на ангиотензин рецепторен неприлизин може да не да се понася добре поради хипотония.[290] Лечението на ПМ е много сложно при тази популация. Предпочитаното антиаритмично лечение е амиодарон, а дигиталисът трябва да се използва с повишено внимание. Антикоагулация се препоръчва при всички пациенти с AL-CA и ПМ, независимо от CHA_2DS_2-VASc скора поради високия протромботичен риск, освен

Препоръки
Таблица 49: Препоръки за диагностика и лечение на амилоидна леко- верижна сърдечна амилоидоза

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Ехокардиография, NP и cTn се препоръчват за диагностика на AL-CA при пациенти с плазмоклетъчна дискразия.[290,820–822]	I	B
CMR се препоръчва при пациенти със съмнение за AL-CA.[290,803,804]	I	A
EMB трябва да се вземе предвид при пациенти със съмнение за обхващане на AL-CA, ако CMR не е диагностичен.[290]	IIa	C
При високорискови пациенти с AL-CA нуждаещи се от PI по време на първия им цикъл на терапия трябва да се вземе предвид хоспитализация със стационарно ЕКГ мониториране.[c 808,811]	IIa	C

L-CA, амилоидна леко-верижна сърдечна амилоидоза; CMR, сърдечен магнитен резонанс; cTn, сърдечен тропонин; ЕКГ, електрокардиограма; EMB, ендомиокардна биопсия; HFA, Асоциация за сърдечна недостатъчност; ICOS, Международно дружество по кардио-онкология; NP, натриуретични пептиди; PI, протеазомни инхибитори.
[a] Клас на препоръките.
[b] Ниво на доказателственост.
[c] Според базалната оценка с помощта на инструменти за оценка на риска с HFA-ICOS PI (вж. *Раздел 4*).



Фигура 43: Неинвазивна диагностика на амилоидната леко-верижна амилоидоза.

a′, късна диастолна скорост на митралния пръстен, получена с тъканен Доплер; ПМ, предсърдно мъждене; AL-CA, амилоидна леко-верижна сърдечна амилоидоза; CMR, сърдечен магнитен резонанс; СС, сърдечносъдови; E, ранна диастолна скорост на митралния входящ кръвоток, произведен от пулсовата вълна; e′, ранна диастолна скорост на митралния пръстен, получена с тъканен Доплер; ЕКГ, електрокардиограма; ЕСНО, ехокардиография; ECV, извънклетъчна обемна фракция; GI, стомашно-чревен; GLS, глобален надлъжен стрейн; СН, сърдечна недостатъчност; HFpEF, сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; МКП, междукамерна преграда; LGE, късно гадолиниево усилване; ЛК, лява камера; LVEDD, краен диастолен диаметър на лявата камера; NT-proBNP, N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид; ЗСЛК, задна стена на лявата камера; s′, систолна скорост на трикуспидалния пръстен, получена чрез изобразяване на тъканен Доплер; SPEP, електрофореза на серумен протеин; TAPSE, систолна екскурзия в равнината на трикуспидалния пръстен; TTE, трансторакална ехокардиография; UPEP, електрофореза на протеините в урината. Индивидуално, клиничните прояви и находките при сърдечно изследване за AL-CA са неспецифични. Когато се оценява вероятността на диагнозата е необходимо интегриране на всички клинични и диагностични находки.

[a] Непропорционално висок NT-proBNP; персистиращи повишени нива на тропонин; патологични нива на свободната лека верига (AL-CA); положителен SPEP и/или UPEP (AL-CA).

[b] Непропорционално нисък QRS волтаж; ранно заболяване на проводната система; псевдоинфарктен образ.

[c] Необяснима дебелина на ЛК ≥12 mm + 1 или 2 характерни ехо находки или ЕСНО резултат ≥ 8; идиопатичен перикарден излив.

[d] ЕСНО скор: относителна дебелина на стената на ЛК (МКП + ЗСЛК/LVEDD) >0,6 (3 точки), Doppler E/e′ >11 (1 точка); TAPSE ≤ 19 mm (2 точки); GLS ≥–13% (1 точка); лонгитудинален систолен стрейн – апекс към база >2,9 (3 точки).

[e] Характерни ехокардиографски находки: диастолна дисфункция степен ≥2; намалени s′, e′ и a′ скорости (<5 cm/s); GLS намалява до ≥–15%.

[f] Дифузно субендокардно или трансмурално LGE; повишени нативни стойности на T1; анормална кинетика на гадолиниума (нулиране на миокарда, предхождащо или съвпадащо с кръвния поток); ECV ≥ 0,40% (силна подкрепа).

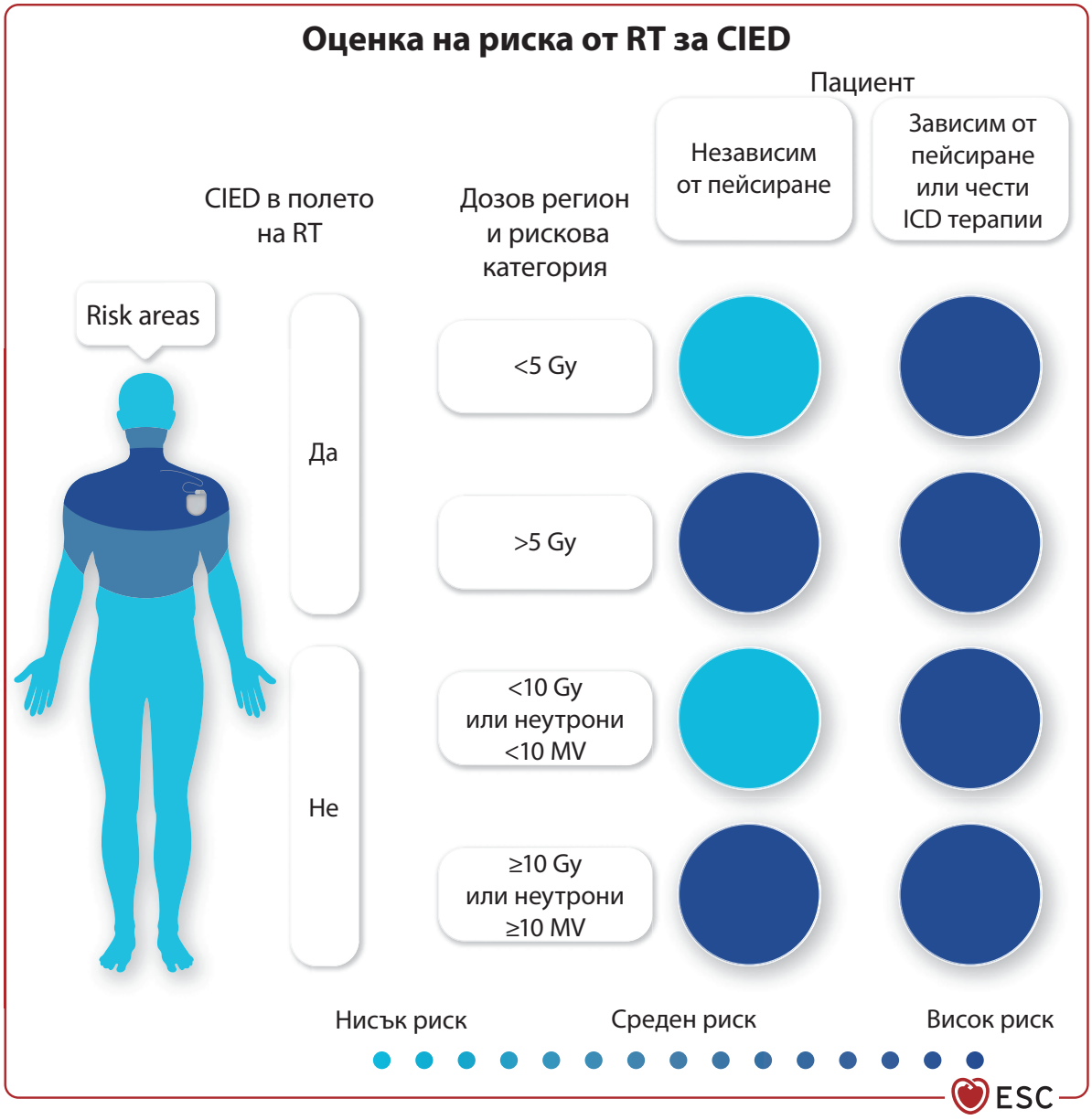
когато има противопоказание.[290] Понастоящем препоръките за имплантирани устройства, включително пейсмейкъри и ICDs, не предоставят конкретни препоръки за AL-CA и решенията трябва да бъдат индивидуализирани след обсъждане в MDT.[811]

Оптималната системна терапия за AL-CA се променя бързо и ефикасността на определени комбинирани терапии продължава да се подобрява.[812,813] Автоложната HSCT за AL-CA не се използва универсално, но е жизнеспособна опция за лечение.[814] Терапиите за AL-CA се развиват и даратумумаб и PI обещават подобрени резултати.[792,815–817] Клиничните наблюдения, но без доказателства от RCT, предполагат потенциална роля на доксициклин за подобряване на преживяемостта при пациенти с AL-CA.[818,819]

9.5. Имплантируеми електронни сърдечни устройства

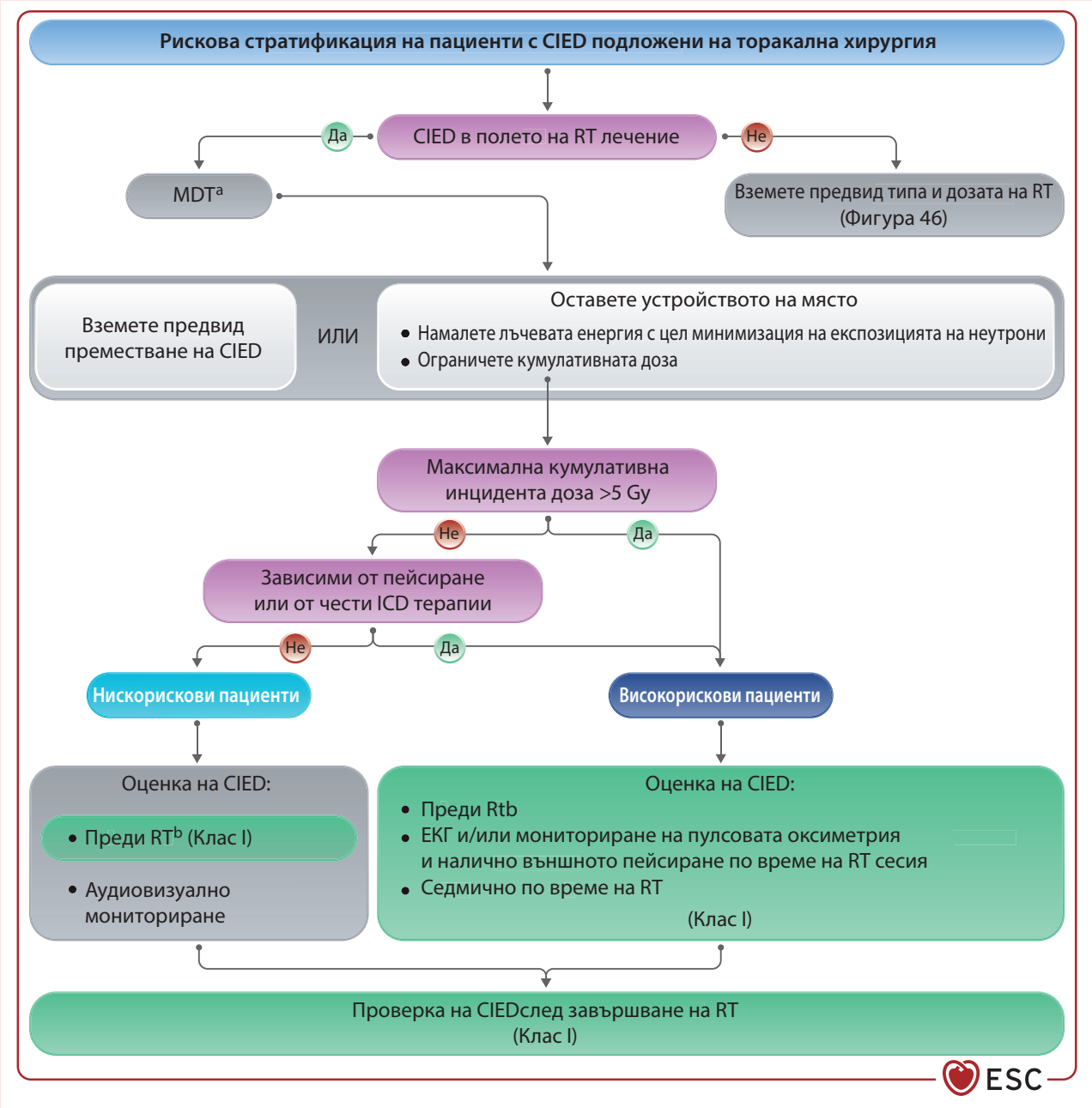
RT може да причини неизправност на сърдечни имплантируеми електронни устройства (CIEDs).[443,823] Рискът от RT-индуцирана CIED неизправност обикновено се увеличава с радиационната доза,[824,825] въпреки че най-силният предиктор на неизправност е степента на излагане на неутронно излъчване от високоенергиен фотон RT, конвенционално дефинирана като енергия на лъча >10 мегаволта (MV).[824,826,827] По тази причина лечението, което не произвежда неутрони, е следователно за предпочитане при пациенти с CIED.[826]

Причинената от RT неизправност на CIED може да се прояви в: (1) преходни смущения, с неподходящо включване



Фигура 44: Стратификация на риска при пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, подложени на лъчетерапия.

CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; Gy, Грей; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; MV, мегаволт; RT, лъчетерапия.



Фигура 45: Поведение при пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, разположено в региона на лъчетерапията.

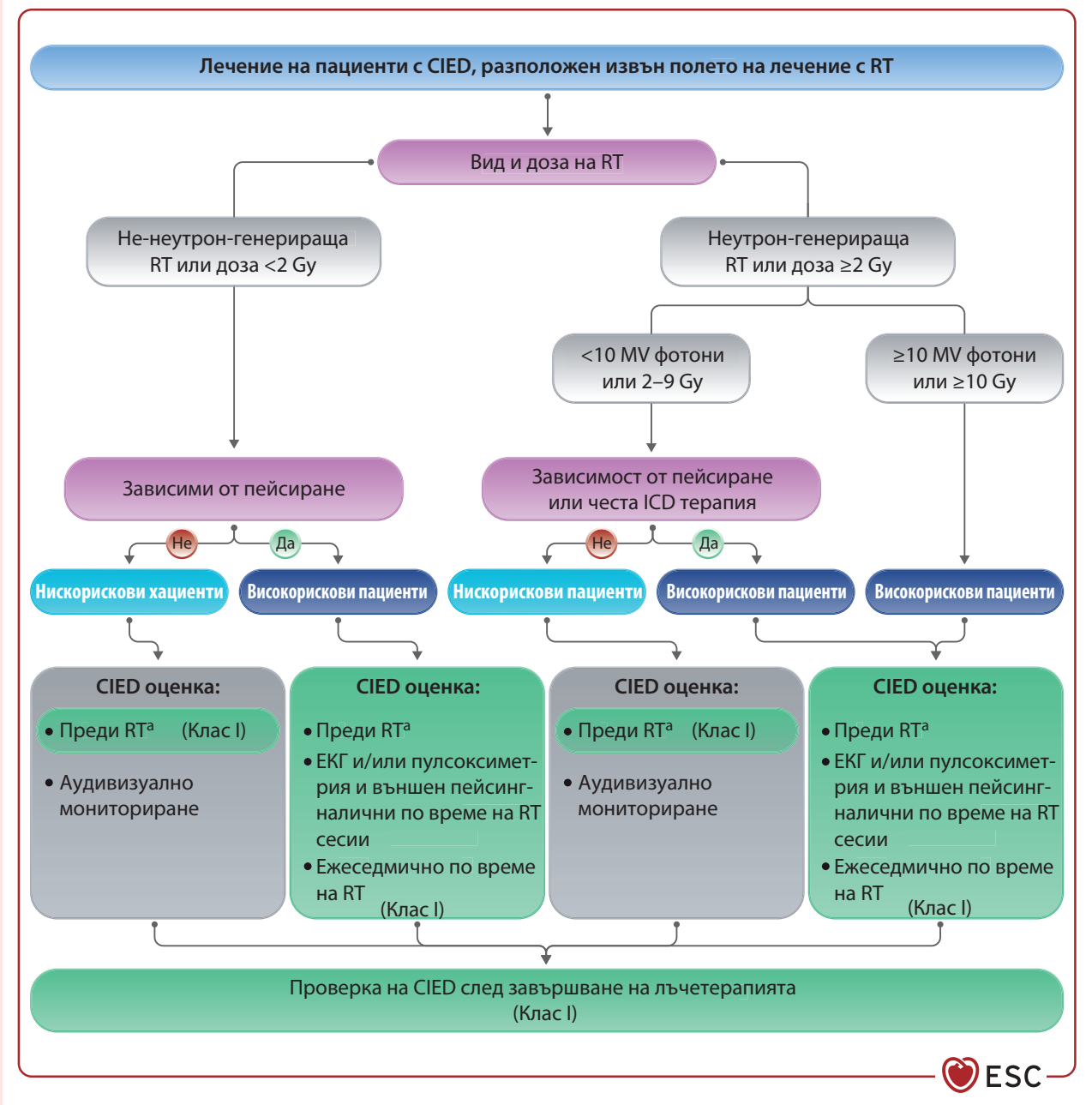
CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; ЕКГ, електрокардиограма; Gy, Грей; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; MDT, мултидисциплинарен тим; RT, лъчетерапия.

[a] **Мултидисциплинарното обсъждане трябва да вземе предвид**: (1) дали CIED пречи на дозата RT приложена върху тумора; (2) дали RT пречи на функцията на CIED (стремеж да не се надхвърля 2 Gy върху постоянния пейсмейкър и 1 Gy върху ICD); (3) рискове от преместване на CIED: инфекция (особено при имунокомпрометирани пациенти), процедурни усложнения (напр. кървене с тромбоцитопения); при по-млади пациенти с добра прогноза вземете предвид дългосрочните ефекти от загуба на мястото за достъп (екстракция на водач/индуцирана от RT тромбоза).

[b] Ако последната проверка на CIED е >3 месеца по-рано.

само по време на облъчването; (2) превключване, връщане към резервни настройки, възстановими с препрограмиране на устройството; и рядко (3) трайно увреждане на устройството поради директно CIED облъчване.[826,827]

Клиничните последици от неизправност на CIED включват инхибиране на пейсирането и неподходящо пейсиране при максимална скорост на сензора.[826] Клиничните ефекти от неизправността на устройството са най-големи, когато пациентът е зависим от пейсмейка. Теоретично, свръхчувствителността може да доведе до неподходящи ICD шокове, въпреки че това не е докладвано в литературата.[826]



Фигура 46: Поведение при пациенти със сърдечно имплантируемо електронно устройство, разположено извън обема на лъчетерапевтично лечение.

CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; ЕКГ, електрокардиограма; Gy, Грей; ICD, имплантируем кардиовертер дефибрилатор; MV, мегаволт; RT, лъчетерапия.

[a] При последна проверка на CIED преди повече от 3 месеца.

По-нови регистри съобщават за минимални или никакви неблагоприятни ефекти от RT върху неизправност на CIED.[827,828] Въпреки това, тъй като не е възможно да се предскаже поведението на CIED в рамките на или близо до обема на RT лечение, трябва да се спазват общите препоръки за свеждане до минимум на риска при пациента (*Фигури 44–46*).[188,824,82]

Пациентите с CIED трябва да бъдат прегледани от техния кардиолог/електрофизиолог за оценка на риска от неизправност на CIED и пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове от RT.[443] При пациенти с пейсмейкъри с адаптивна скорост трябва да се вземе предвид временно деактивиране на сензора по време на RT. Въпреки че инактивирането на антитахикардните терапии при пациенти с ICD се препоръчва в няколко публикации чрез препрограмиране, както и чрез прилагане на магнит към ICD, то се прилага рядко в клиничната практика.[826]

CIEDs не трябва да се поставят директно в полето на RT лечение, а кумулативната доза не трябва да надвишава 2 Gy в пейсмейкъра или 1 Gy в ICD.[827] Ако CIED е разположен на пътя на планирания радиационен лъч, той би могъл да попречи на адекватно лечение на тумора. Енергията на фотонния лъч трябва да се поддържа <10 MV, тъй като над този праг рискът за неизправност/повреда на устройството се увеличава. Ако са

Фигура 47: Информация за пациента, комуникация и самоконтрол.

СС, сърдечносъдови; ССЗ, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; DNR, да не се реанимира; EoL, в края на живота.

необходими по-високи дози или ако CIED не може да бъде поддържан извън лъча, трябва да се има предвид отстраняване и преместване на CIED далеч от лъча, въпреки че това ще е много рядко необходимо. Основната причина за преместване на устройството е да се позволи адекватно RT лечение на тумора, но също така трябва да се вземе предвид възможна RT-индуцирана неизправност/увреждане на CIED с последваща необходимост от подмяна на CIED.[826] Експлантирането и повторното поставяне на CIED обаче крие значителни рискове, включително риск от инфекция, което може да има важно значение при пациенти на химиотерапия или такива с имуносупресия. За повечето пациенти, при които е планирано окончателно лечение на тумора, съотношението риск/полза обикновено ще благоприятства преместването на устройството, докато за пациенти, получаващи палиативна РТ или със значителни съпътстващи заболявания, преместването би могло да се избегне.[826] Тези решения трябва да се вземат от MDT заедно с пациента. Преместването на устройството не се препоръчва при CIEDs, получаващи максимална кумулативна инцидентна доза <5 Gy, когато рискът се счита за незначителен.[826,828]

Трябва да има непрекъснат визуален и гласов контакт с пациента по време на всяка част от лечението. CIEDs трябва да се проверяват периодично при пациенти с ICDs, особено тези, които получават >10 MV енергия на фотонния лъч.[827,829] За пациенти, получаващи RT с електронен или kV фотонен лъч, оценката на CIED изглежда до голяма степен ненужна.[827] При пациенти, лекувани с RT с протонен лъч, трябва да се обърне специално внимание на неутронния компонент на лъча, тъй като рискът от нулиране на CIED е потенциално значителен.[824,830] CIED трябва да се провери отново в рамките на 2 седмици след завършване на лечението с RT. Системното дистанционно наблюдение на CIED може да бъде полезно за оптимизиране на проследяването на пациента.[831]

Препоръки

Таблица 50: Препоръки за стратификация на риска и мониториране на пациенти със сърдечни имплантируеми електронни устройства, подложени на лъчетерапия

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Преди започване на лечението се препоръчва стратификация на риска, включително планиран вид радиация и енергия, доза при CIED, тип устройство на пациента и зависимост от пейсирането.[824,825,827,828]	I	C
При пациенти подложени на RT се препоръчва проверка на CIED при всички пациенти преди и след завършване на RT и по време на RT според индивидуалния риск.[824,826]	I	C
При пациенти с CIED, подложени на RT с висок риск от аритмия и/или дисфункция на устройството, се препоръчва ЕКГ мониториране и/или пулсова оксиметрия по време на всяка RT сесия.[827,829,831]	I	C

CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; ЕКГ, електрокардиограма; RT, лъчетерапия.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

10. Информация за пациента, комуникация и самоконтрол

Сътрудничеството между различни здравни специалисти и пациентите е от първостепенно значение за най-ефективен подход при пациенти с рак и ССЗ. Трябва да се използва подходящ език и комуникация, за да се осигури пациентите да получат ясна и точна информация за състоянието си и да играят активна роля в управлението на лечението си.[11]

Първата цел на този процес е да се повиши осведомеността на пациента за възможно наличие или развитие на ССЗ, по време на рак или след каквато и да е онкологична терапия. Пациентите трябва да разберат, че ракът и ССЗ споделят много CVRF, а намаляването на риска има жизненоважно значение за раковата превенция, рецидивирането на рака и за развитието или влошаването на ССЗ по време или след лечението. Пациентите трябва да бъдат информирани в края на химиотерапията, че е необходим персонализиран план за проследяване и редовни СС контроли за откриване на потенциално обратими стадии на СС токсичност. Образование, консултиране, подкрепа за насърчаване на здравословен начин на живот и за лечение на модифицируеми CVRF трябва да се осигурят на пациенти с рак, за да се намали обременяването с усложнения по време и след противоракова терапия. Пациентите трябва да получат препоръки за разпознаване и съобщаване на признаци и симптоми на ССЗ, за да получат бързо и ефективно лечение, в идеалния случай без намеса в тяхното раково лечение. Пациентите трябва да бъдат съветвани и да не спират кардиопротективните терапии без медицинско ръководство, дори ако възстановят сърдечната си функция. За да се помогне в тази сложна задача, могат да се използват брошури създадени специално в този контекст,[832,833] евентуално с помощта на дигитални средства (*Фигура 47*).

11. Ролята на научните дружества в популяризирането и развитието на кардио-онкологията в съвременната медицина

Кардио-онкологията е подспециалност, която претърпя огромно развитие и растеж през последните години с формиране – в почти всички национални и международни общества – на работни групи по кардио-онкология. Нещо повече, раковите и медицинските асоциации също са създали нарастващ интерес към кардио-онкологията. Важна роля

Фигура 48: Ролята на научните дружества в популяризиране и развитие на кардио-онкологията.
ССЗ, сърдечносъдови заболявания.

при тези научни дружества имат клиничните изследвания, образованието и защитата. Стратегическият план и мисия на ESC-CCO включват подобряване на превенцията, диагностиката, лечението и управлението на CTR-CVT и подобряване на стандарта на грижи за пациенти с рак (*Фигура 48*).

12. Ключови послания

Това са първите Препоръки на ESC за кардио-онкология и съдържа 272 нови препоръки. Ключовите послания от това ръководство са:

- Ръководен принцип на кардио-онкологията е интеграцията, а доставчиците на кардио-онкология трябва да имат познания за широкия обхват на кардиологията, онкологията и хематологията. Комуникацията между различни здравни специалисти е от решаващо значение за оптимизиране на грижите за пациенти с рак и СС3.
- Кардио-онкологичните програми улесняват лечението на рак чрез минимизиране на ненужните прекъсвания на раковата терапия и CTR-CVT в целия континуум грижи за рака. При пациенти, които развиват CTR-CVT, е необходимо обсъждане в MDT, за да се балансира рискът/ползата от прекратяване на раковото лечение.
- Има нова международна дефиниция на CTR-CVT (*Таблица 3*).
- Рискът от СС токсичност е динамична променлива. Тази препоръка е структурирана така, че да осигури персонализиран подход към грижата въз основа на основния риск от СС токсичност. Препоръчва се базална оценка на СС риска за всички пациенти с рак, планирани да получат потенциално кардиотоксична противоракова терапия. Това позволява на онкологичния тим да вземе предвид СС риск, докато прави избор за раково лечение, обучава пациентите относно техния СС риск и персонализира СС наблюдение и стратегията за проследяване.
- Първичната превенция на СС токсичност от раковата терапия има за цел да избегне или сведе до минимум развитието на CTR-CVT при пациенти без СС3.
- Вторичната превенция се отнася за интервенции при пациенти с предшестващо СС3, включително предишна или нова CTR-CVT. MDT се препоръчва, когато пациенти с рак имат комплексно СС3, което може да повлияе на тяхното раково лечение.
- Препоръчва се дефиниране и предоставяне на подходящ план за превенция и проследяване на потенциални СС усложнения. Оптималното управление на CVRF и предшестващи СС3 е задължително за улесняване на раковото лечение и за подобряване на прогнозата на пациента.
- Предоставени са подробни пътища за наблюдение по време на раковата терапия – включително 3D ехокардиография, GLS и сърдечни биомаркери – за откриване на СС токсичност въз основа на специфичните терапии за рак и базалния риск от СС токсичност.
- Препоръките за лечение на CTRCD по време на и след раково лечение зависят от тежестта и симптомите на CTRCD. Дават се нови насоки за продължаване на лечението с трастузумаб при пациенти с BC, които развиват безсимптомна умерена CTRCD (LVEF 40–49%), по време на стартиране на кардиопротективно лечение.
- Насърчава се използването на структуриран алгоритъм за насочване на решенията за антикоагулантно лечение при пациенти с рак, които се представят с ПМ или VTE, включващ оценка за TBIP.
- След приключване на раковото лечение, фокусът на кардио-онкологичния екип се измества към координиране на дългосрочното проследяване. Това започва с оценка „в края на лечението“ през първата година след лечението, разглеждане на пациентите с рак, които са получили кардиотоксични противоракови терапии, с цел преоценка на риска от СС токсичност и ръководене на дългосрочния план за проследяване.
- Осигурен е нов алгоритъм (*Фигура 37*) за насочване на излизането от СС лекарства при CS.
- Пациентите с рак, CS и семейството/болногледачите на пациента трябва да получат препоръки за насърчаване на здравословен начин на живот, разпознаване и съобщаване на признаци и симптоми на СС3, за да получат бързо и ефективно лечение, без намеса в раковото лечение.
- Пациентите трябва да получат необходимата психологическа подкрепа и ясна и точна информация за тяхното състояние, за да играят активна роля в управлението на лечението си и да увеличат придържането към раковото и СС лечение.

13. Бъдещи нужди

Има малък брой специализирани кардио-онкологични услуги и повечето пациенти се преглеждат в Европа и по света в обичайни кардиологични клиники. Необходими са стратегически инвестиции в мрежи за кардио-онкологични грижи и предоставяне на кардио-онкологични услуги, за да се отговори на прогнозираното повишено клинично търсене в близко бъдеще[834] и да се улеснят изследователски, обучителни и образователни дейности. Спешно е необходима специална учебна програма за минимум 1 година медицинско обучение. То може да включва: (1) познаване на широкия обхват кардиология, онкология и хематология; (2) СС компетенции за CTR-CVT превенция, проследяване и лечение на пациенти с рак в специализирани амбулаторни кардио-онкологични структури; (3) стационарни консултативни услуги; и (4) отделено време за постигане на компетентност при СС изобразяване, СН и съдовата кардиология.

Необходимо е сътрудничество между доставчиците на здравни услуги, клиничните и базови изследователи, здравните органи, регулаторните органи, групите за застъпничество и пациентските асоциации, за да се отговори на бъдещите нужди (вижте *Раздел 11*).

- След разработването на тези препоръки стана ясно, че има значителна липса на RCT за насочване на вземането на решения, като много препоръки са подкрепени от доказателствено ниво C. Това се усложнява от бързия темп на развитие на ново онкологично лечение на фона на вероятност за динамична СС токсичност. Следователно, има нужда от голям брой пациенти и по-продължително проследяване, за да се осигури достатъчна статистическа мощност и окончателни отговори. В бъдеще са приоритетни следните стратегии и области на изследване:
- Нови дизайни на изпитване, фокусирани върху популациите на „рискови“ ракови пациенти.
- Валидиране на настоящите HFA-ICOS инструменти за оценка на риска и алгоритми на проследяване.
- Оценка на новите технологии за ранно откриване на CTRCD, разширяване на панела биомаркери и разпознаване на специфичните модели при ранно миокардно увреждане.

- Прецизиране на СС рискови скорове (напр. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX) за приложение при ракови популации.
- Оптимално лечение на резистентна към стероиди ICI СС токсичност и дългосрочни СС ефекти на ICI терапията.
- Критерии за избор на съвременни перкутанни структурни (TAVI, Mitraclip, LAA оклудерни устройства) и електрофизиологични (аблация) СС терапии при пациенти с активен рак.
- Специфични за пациента предсказващи алгоритми за удължаване на QTc с лекарства за рак.
- Оценка на генетичните профили при по-специфично прогнозиране на риска от CTRCD.
- Идентифициране на популациите ракови пациенти с лека или умерена CTRCD по време на лечението, които могат безопасно да спрат дългосрочното СС лекарство.
- Оптимални модели за скрининг на дългосрочно оцелели популации за усложненията от антрациклинова химиотерапия и медиастинално облъчване.
- Създаване на големи кардио-онкологични регистри за събиране на „големи данни“ за големи популации пациенти.
- Прилагане на изкуствен интелект и други нови анализи на данни с цел идентифициране на нови рискови пациенти с рак и нови параметри, които могат да предскажат риска от CTR-CVT, отговор към специфични кардиопротективни интервенции и дългосрочен риск и безопасност за прекратяване на СС терапии, започнати по време на раковото лечение.

14. Пропуски в доказателствата

Ракът и ССЗ са двата основни проблема за общественото здраве с голямо икономическо и социално въздействие. В допълнение, CTR-CVT е свързана с повишена СС, както и онкологична смъртност, особено когато ограничават способността на пациентите за завършване на ефективно лечение. Всъщност, пресечната точка на рака и ССЗ едва наскоро придоби по-широк интерес и много области с липса на доказателства трябва да бъдат разгледани в бъдещи изследвания.

Роля на кардио-онкологичните услуги и мрежите за кардио-онкологични грижи

- Устойчиви доказателства за въздействието на специални кардио-онкологични програми и кардио-онкологична рехабилитация върху прогнозата на пациенти с рак и оцелелите.
- • Уточняване на ролите на различни здравни специалисти (включително медицински сестри и фармацевти) в кардио-онкологичните тимове.
- • Мрежи за сърдечно-онкологични грижи за подобряване на лечението при пациенти с рак и за обсъждане на трудни случаи.
- • Подкрепа на кардио-онкологичен тим и участие в дизайна на онкологичните изпитвания (включително на близките на пациентите).
- Разберете как да ангажирате раковите пациенти с техните собствени СС грижи (включване на дигитални средства).

Изследвания, обучение и тренировки в кардио-онкологията

- Консенсус върху дефинициите за СС токсичност, използвани в онкологични изпитвания.
- Дефиниране на стандарти за мониториране на СС токсичност в онкологични изпитвания, за да се избегнат неочаквани СС токсичности, когато се одобряват нови лекарства за клинична употреба.
- Съответни системи за моделиране, позволяващи високопроизводителен скрининг на нови лечения на рак за СС токсичност.
- Подобрени познания за механизмите на СС токсичност на нови таргетни терапии за рак и ICI и оптимално лечение на СС токсичност.
- Подобрени познания за ефектите на радиацията върху специфични сърдечни субструктури и взаимодействията между кардиотоксична системна терапия и RT.
- По-нататъшни изследвания на основните механизми, които свързват ССЗ и рак, като например генетично предразположение към СС токсичност.
- Персонализирана медицина и използване на големи данни и инструменти за изкуствен интелект.

Стратификация на риска от сърдечносъдова токсичност

- Разработване на инструменти за прогнозиране на риска от СС токсичност, включително рискови фактори свързани с лечението, както и с пациента.
- Валидирани проспективни рискови резултати за СС токсичност на базата на клиничните резултати.
- Допълнителни изследвания върху ролята на генетиката в стратификацията на риска от СС токсичност.
- Валидиране на CPET параметри за СС изход при пациенти с рак.

Превенция, диагностика и лечение на CTR-CVT

- Повишаване на осведомеността за ползите от минимизиране на СС риск при пациенти с рак, за да се намали рискът от CTR-CVT.
- Повече данни за нови технологии (биомаркери, усъвършенствана ехокардиография, CMR и др.) и генетични профили за откриване на ранна СС токсичност.
- Проспективни проучвания, показващи въздействието върху резултатите и/или качеството на живот (и уязвимостта) на ранната CTR-CVT диагностика и лечение.
- Допълнителни доказателства от проспективни RCTs за определяне кога кардиопротективните лекарства подобряват изхода при пациентите.
- Допълнителни изследвания върху потенциала на аеробните упражнения за намаляване на CTR-CVT.
- РКИ на (нови) СС терапии при пациенти с различни видове CTR-CVT.

Дългосрочни програми за оцеляване при рак

- Разработване на оптимални програми за проследяване на СС след лечение на рак (изследване върху стратификацията на риска, ефикасност и честота на скринингови протоколи).
- Най-добри стратегии за скрининг за CAD, предизвикана от RT.
- По-нататъшни изследвания на стратегии за превенция на СС за дългосрочен CS.

15. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас[a]	Ниво[b]
Препоръки Таблица 1 за общ подход към категоризацията на риска от сърдечносъдова токсичност		
При всички пациенти с рак се препоръчва стратификация на риска от СС токсичност преди започване на потенциално кардиотоксична противоракова терапия.	I	B
Препоръчва се съобщаване на резултатите от оценката на риска от СС токсичност на пациента и други подходящи здравни специалисти.	I	C
Препоръчва се пациентите с нисък риск от сърдечносъдова токсичност да продължат незабавно с противоракова терапия.	I	C
Насочването към кардиолог се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск преди противоракова терапия.	I	C
Препоръчва се обсъждане на съотношението риск/полза от кардиотоксичното противораково лечение при пациенти с висок и много висок риск при мултидисциплинарен подход преди започване на лечението.	I	C
Насочването към кардиолог се препоръчва за пациенти с рак и предшестващо ССЗ или необичайни находки при изходна оценка на риска от сърдечносъдова токсичност, които се нуждаят от потенциално кардиотоксична противоракова терапия.	I	C
Препоръки Таблица 2 за базална електрокардиографска оценка		
ЕКГ се препоръчва при всички пациенти, започващи лечение на рак, като част от тяхната базална оценка на СС риск.	I	C
При пациенти с абнормна изходна ЕКГ се препоръчва насочване към кардиолог	I	C
Препоръки Таблица 3 за оценка със стандартен биомаркер преди потенциално кардиотоксични терапии		
При всички пациенти с рак с риск от CTRCD се препоръчва базално измерване на NP и/или cTn, когато тези биомаркери ще се измерят по време на лечението, за да се открие CTRCD.	I	C
Препоръки Таблица 4 за методите на сърдечно изобразяване при пациенти с рак		
Общи		
Ехокардиографията се препоръчва като първостепенен метод за оценка на сърдечната функция при пациенти с рак.	I	C
3D ехокардиографията се препоръчва като предпочитан ехокардиографски метод за измерване на LVEF.	I	B
GLS се препоръчва при всички пациенти с рак имащи по възможност ехокардиография.	I	C
Базално сърдечно изобразяване преди потенциално кардиотоксични терапии		
Цялостна базална TTE се препоръчва при всички пациенти с рак с висок риск и много висок риск от СС токсичност преди започване на противоракови терапии.	I	C
Препоръки Таблица 5 за първична превенция на свързаната с ракова терапия сърдечносъдова токсичност		
Менажиране на CVRF съобразно Препоръките на ESC за превенция на CVD в клиничната практика от 2021 г. се препоръчва преди, по време и след терапия за рак.	I	C
Препоръки Таблица 6 за вторична превенция на свързаната с ракова терапия сърдечносъдова токсичност		
Поведение при CVD съобразно Препоръките на ESC преди, по време и след терапия за рак.	I	C
Препоръка Таблица 7 за базална оценка на риска и мониториране по време на антрациклинова химиотерапия и през първите 12 месеца след терапията		
TTE		
Базална ехокардиография се препоръчва при всички пациенти с рак преди антрациклинова химиотерапия.	I	B
При всички възрастни, получаващи химиотерапия с антрациклин, се препоръчва ехокардиограма в рамките на 12 месеца след завършване на лечението.	I	B
При пациенти с висок и много висок риск се препоръчва ехокардиография на всеки два цикъла и в рамките на 3 месеца след завършване на лечението.	I	C
Сърдечни серумни биомаркери		
Базално измерване на NP и cTn се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск преди химиотерапия с антрациклин.	I	B
cTn и NP мониториране преди всеки цикъл по време на антрациклинова химиотерапия, както и 3 и 12 месеца след завършване на терапията се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск.	I	B
Препоръки Таблица 8 за базална оценка на риска и мониториране по време на терапии, насочени към човешки епидермален рецептор 2, и през първите 12 месеца след терапията		
TTE		
Базална ехокардиография се препоръчва преди HER2-таргетна терапия при всички пациенти.	I	B
При пациенти, получаващи новодобавена или добавена терапия, насочена към HER2, се препоръчва ехокардиография на всеки 3 месеца и в рамките на 12 месеца след завършване на лечението.	I	B
При метастатична HER2 + болест през първата година се препоръчва ехокардиография на всеки 3 месеца ; ако пациентът остане безсимптомен без СС токсичност, проследяването може да бъде разредено до всеки 6 месеца по време на бъдещото лечение.	I	C

Продължава

Продължение

Сърдечни биомаркери		
Базалните измервания на NP и cTn се препоръчват при пациенти с висок и много висок риск преди таргетни терапии.	I	C
Препоръки Таблица 9 за базална оценка на риска и мониториране по време на флуоропиримидинова терапия		
Препоръчва се базална оценка на СС риск и оценка включваща измерване на АН, ЕКГ, липиден профил, измерване на HbA1c и SCORE2/SCORE2-OP или еквивалент преди започване на флуоропиримидини.	I	C
Препоръчва се входяща ехокардиограма при пациенти с анамнеза за симптомно СС3 преди започване на флуоропиримидини.	I	C
Препоръки Таблица 10 за базална оценка на риска и мониториране при приемане на инхибитори на васкуларен ендотелен растежен фактор		
Мониториране на АН		
Препоръчва се измерване на BP при пациенти, лекувани с VEGFi, бевацизумаб или рамуцирумаб при всяко клинично посещение.	I	C
Препоръчва се ежедневно домашно мониториране на АН при пациенти, лекувани с VEGFi по време на първия цикъл, след всяко увеличаване на дозата на VEGFi и на всеки 2-3 седмици след това.	I	C
Мониториране на ЕКГ		
При пациенти, лекувани с VEGFi с умерен или висок риск от удължаване на QTc интервала, се препоръчва проследяване на QTc ежемесечно през първите 3 месеца и на всеки 3-6 месеца след това.	I	C
Ехокардиография		
Базална ехокардиография се препоръчва при пациенти с висок и много висок риск, лекувани с VEGFi или бевацизумаб.	I	C
Препоръки Таблица 11 за базална оценка на риска и мониториране по време на второ и трето поколение BCR-ABL тирозин киназни инхибитори		
Базална оценка на СС риск се препоръчва при пациенти, които се нуждаят от второ или трето поколение BCR-ABL TKI.	I	C
При пациенти, лекувани с нилотиниб или понатиниб, се препоръчва оценка на СС риска на всеки 3 месеца през първата година и на всеки 6-12 месеца след това.	I	C
Препоръчва се базална ехокардиография при пациенти, планирани да получават дазатиниб.	I	C
Препоръки Таблица 12 за изходна оценка на риска и наблюдение по време на терапията с инхибитор на тирозин киназа на Bruton		
Мониториране и лечение на АН		
Измерване на АН се препоръчва при пациенти, лекувани с BTK инхибитори при всяка клинична визита.	I	B
Ехокардиография		
Базална ехокардиография се препоръчва при пациенти с висок риск, планирани да получават BTK инхибитори.	I	C
TTE се препоръчва при всички пациенти, които развиват ПМ по време на терапия с BTK инхибитор.	I	C
AF		
Опортюнистичен скрининг за ПМ чрез измерване на пулса или ЕКГ ритъмна лента се препоръчва при всяко клинично посещение по време на терапия с BTK инхибитор.	I	C
Препоръки Таблица 13 за базална оценка на риска и мониториране по време на терапии за мултиплен миелом		
Мониториране на АН		
При пациенти лекувани с PI се препоръчва измерване на АН при всяко клинично посещение.	I	C
Сърдечни серумни биомаркери		
При пациенти с висок и много висок риск се препоръчва измерване на NP преди PI.	I	C
При пациенти с AL-CA се препоръчват измервания на NP и cTn в началото и на всеки 3–6 месеца.	I	B
TTE		
Базална ехокардиография, включително оценка за AL-CA, се препоръчва при всички пациенти с ММ планирани да получават PI.	I	C
Профилактика на VTE		
При пациенти с ММ с предшестващ VTE се препоръчват LMWH в терапевтични дози.	I	B
При хоспитализирани пациенти с ММ с рискови фактори свързани с VTE (с изключение на предишна VTE) се препоръчват профилактични дози LMWH, най-малко през първите 6 месеца от лечението.	I	A
Препоръки Таблица 14 за базална оценка на риска и мониториране по време на RAF и MEK инхибиторна терапия		
Препоръчва се маниториране на АН при всяко клинично посещение и седмично амбулаторно мониториране през първите 3 месеца лечение и след това ежемесечно.	I	C
При пациенти, лекувани с кобиметиниб/вемурафениб, се препоръчва ЕКГ 2 и 4 седмици след започване на лечението и след това на всеки 3 месеца.	I	C
При всички пациенти с висок и много висок риск планирани да приемат комбинирани RAF и MEK инхибитори се препоръчва базална ехокардиография.	I	C

Продължава

Продължение

Препоръки Таблица 15 – Препоръки за базална оценка на риска и мониториране по време на имунотерапия		
ЕКГ, NP и cTn измервания се препоръчват при всички пациенти преди започване на ICI терапия.	I	B
Базовата ехокардиография се препоръчва при високорискови пациенти преди започване на ICI терапия.	I	B
Оценка на СС се препоръчва на всеки 6–12 месеца при високорискови пациенти, които се нуждаят от дългосрочно (>12 месечно) лечение с ICI.	I	C
Препоръки Таблица 16 за базална оценка на риска и мониториране по време на андроген-депривационна терапия за рак на простатата		
Базалната оценка на сърдечносъдовия риск и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален СС3 риск със SCORE2 или SCORE2-OP се препоръчват при пациенти без предшестващо СС3, лекувани с ADT.	I	B
Базови и серийни ЕКГ се препоръчват при пациенти с риск от удължаване на QTc по време на терапия с ADT.	I	B
Препоръчва се годишна оценка на СС риска по време на ADT.	I	B
Препоръки Таблица 17 за базална оценка на риска и мониториране по време на ендокринна терапия за рак на гърдата		
Оценка на базалния СС риск и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален СС3 риск със SCORE2 или SCORE2-OP се препоръчва при пациенти с ВС, получаващи хормонални терапии без предшестващо СС3.	I	C
Препоръчва се годишна оценка на СС риск по време на хормонална терапия при пациенти с ВС и висок 10-годишен риск от (фатални и нефатални) СС събития по SCORE2/SCORE2-OP.	I	C
Препоръки Таблица 18 за базална оценка на риска и мониториране по време на терапия с инхибитор на циклин-зависима киназа 4/6		
Препоръчва се маниториране на QTc в началото и на 14 и 28 дни при всички пациенти с рак, получаващи рибоциклиб.	I	A
Препоръчва се мониториране на QTc при пациенти, лекувани с рибоциклиб при всяко увеличение на дозата.	I	B
Препоръки Таблица 19 за базална оценка на риска и мониториране по време на терапия с ALK и EGFR инхибитори		
Препоръчва се базална оценка на СС риск при пациенти преди приема на ALK инхибитори и EGFR инхибитори.	I	C
Базална ехокардиография се препоръчва при всички пациенти с рак преди започване на озимертиниб.	I	B
Препоръки Таблица 20 за базална оценка на риска и мониториране при пациенти, получаващи терапии с химерен антигенен рецептор на Т-клетка и тумор-инфилтриращи лимфоцити		
Базални ЕКГ, NP и cTn се препоръчват при всички пациенти с рак преди започване на CAR-T и TIL терапии.	I	C
Препоръчва се изходна ехокардиография при пациенти с предшестващо СС3 преди започване на CAR-T и TIL терапии.	I	C
Измерване на NP, cTn и ехокардиография се препоръчва при пациенти, които развиват CRS на ASTCT ≥2.	I	C
Препоръки Таблица 21 за базална оценка на риска на пациенти преди лъчетерапия до обем, който включва сърцето		
Препоръчва се базална оценка на СС риска и изчисляване на 10-годишния фатален и нефатален риск от СС3 със SCORE2 или SCORE2-OP.	I	B
Препоръки Таблица 22 за базална оценка на риска при пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки		
При пациенти с HSCT се препоръчва базална и серийна оценка на СС риск (3 и 12 месеца, след това всяка ежегодна), включително измерване на ВР, ЕКГ, измерване на липидите и HbA1c.	I	C
Ехокардиография се препоръчва при всички пациенти преди HSCT.	I	C
Препоръка Таблица 23 за управление на сърдечносъдови заболявания и сърдечносъдова токсичност, свързана с терапията на рак при пациенти, получаващи противораково лечение		
Препоръчва се специализирана СС оценка за оптимална диагностична обработка и лечение на пациенти с рак, които се представят с нова СС токсичност по време и след лечение на рак.	I	C
Препоръки Таблица 24 за лечение на свързаната с лечение на рак сърдечна дисфункция по време на антрациклинова химиотерапия		
Индуцирана от антрациклинова химиотерапия симптомна CTRCD		
Терапия за HF се препоръчва при пациенти, които развиват симптомна CTRCD по време на антрациклинова химиотерапия.	I	B
Прекратяване на химиотерапията с антрациклини се препоръчва при пациенти, които развиват тежка симптомна CTRCD.	I	C
Препоръчва се временно спиране на антрациклиновата химиотерапия при пациенти, които развиват симптомна умерена CTRCD и мултидисциплинарен подход, що се отнася до решението за рестартиране.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход що се отнася до прекъсване срещу продължаване на антрациклинова химиотерапия при пациенти, които развиват лека симптомна CTRCD.	I	C
Индуцирана от антрациклиновата химиотерапия безсимптомна CTRCD		
Препоръчва се временно спиране на антрациклиновата химиотерапия и започване на терапия за СН при пациенти, които развиват безсимптомна умерена или тежка CTRCD.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход по отношение на решението кога да се започне отново при всички пациенти с умерена или тежка безсимптомна CTRCD.	I	C
Продължаване на антрациклиновата химиотерапия се препоръчва при безсимптомни пациенти, които имат LVEF ≥50% и които са развили значително понижение на GLSc или тропонин, или покачване на NP >ULN.	I	C

Продължава

Продължение

Препоръки Таблица 25 за поведение при свързана с раково лечение сърдечна дисфункция по време на HER2-насочени терапии		
Симптомна CTRCD индуцирана от HER2-таргетна терапия		
Индуцирана от HER2-насочена терапия симптомна CTRCD терапия за HF се препоръчва при пациенти, които развиват симптомна умерена до тежка CTRCD с LVEF<50%с по време на HER2-насочено лечение.	I	B
Препоръчва се временно прекъсване на лечението насочено към HER2 при пациенти, които развиват умерена или тежка симптомна CTRCD, а решението за рестартиране трябва да бъде базирано на мултидисциплинарен подход след подобряване на функцията на LV и изчезване на симптомите.	I	C
При пациенти, които развиват лека симптомна CTRCD, се препоръчва HF терапия и мултидисциплинарен подход за вземане на решение за продължаване или прекъсване на HER2-таргетната терапия.	I	C
Безимптомна CTRCD индуцирана от HER2-таргетна терапия		
Препоръчва се временно прекъсване на терапията насочена към HER2 и започване на терапия за HF при пациенти, които развиват безсимптомна тежка CTRCD.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарен подход ппри вземането на решение за рестартиране на насочено към HER2 лечение при пациенти с тежка безсимптомна CTRCD.	I	C
Продължаване на HER2-таргетна терапия се препоръчва при пациенти, които развиват безсимптомна лека (LVEF ≥ 50%) CTRCD[c] с по-често сърдечно мониториране.	I	C
При пациенти, които развиват безсимптомна умерена (LVEF 40–49%) CTRCD[c] по време на HER2-насочено лечение, се препоръчва ACE-I/ARB и бета-блокери.	I	C
Препоръки Таблица 26 за диагностика и лечение на миокардит, свързан с чекпоинт инхибитори		
Препоръчват се cTn, ЕКГ и СС изобразяване (ехокардиография и CMR) за диагностициране на миокардит, свързан с ICI.	I	B
При пациенти със съмнение за свързан с ICI миокардит, се препоръчва временно прекъсване на лечението с ICI до потвърждаване или отхвърляне на диагнозата.	I	C
Препоръчва се прекъсване на лечението с ICI при пациенти с потвърден свързан с ICI миокардит.	I	C
Непрекъснато ЕКГ мониториране за откриване за нововъзникнал AV блок и тахиаритмии по време на острата фаза се препоръчва за всички пациенти със симптомен миокардит, свързан с ICI.	I	C
Ранни високи дози кортикостероиди се препоръчват при пациенти с рак и потвърден миокардит, свързан с ICI.	I	C
Препоръчва се продължаване на високите дози кортикостероиди за лечение на миокардит, свързан с ICI, до изчезване на симптомите, LV систолна дисфункция, проводните нарушения и значително намаляване на cTn.	I	C
Приемане в интензивно звено (ниво 3), лечение с i.v. метилпреднизолон и оптимално СС лечение, включително механична подкрепа (когато е показано), се препоръчват при пациенти с фулминантен миокардит, свързан с ICI.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарно обсъждане преди рестартиране на лечението с ICI при избрани пациенти с предшестващ неусложнен миокардит, свързан с ICI.	I	C
Препоръки Таблица 27 за диагностика и лечение на синдрома на Такоцубо при пациенти с рак		
Коронарна ангиография (инвазивна или CCTA) се препоръчва за изключване на ACS.	I	C
CMR се препоръчва за изключване на миокардит и MI.	I	B
Лекарства, удължаващи QT интервала, не се препоръчват по време на острата TTS фаза.	III	C
Препоръки Таблица 28 за лечение на остри коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение		
При пациенти с рак и STEMI или високорисков NSTE-ACS се препоръчва инвазивна стратегия при очаквана продължителност на живота ≥6месеца.	I	B
Препоръчва се временно прекъсване на раковата терапия при пациенти, при които се подозира, че раковата терапия е допринасяща причина.	I	C
При пациенти с рак, тромбоцитопения и ACS, ако тромбоцитите са <10 000/μL, не се препоръчва аспирин.	III	C
При пациенти с рак, тромбоцитопения и ACS клопидогрел не се препоръчва, ако тромбоцитите са <30 000/μL, а прасугрел или тикагрелор не се препоръчват, ако тромбоцитите са <50 000/μL.	III	C
Препоръки Таблица 29 за лечение на хронични коронарни синдроми при пациенти, получаващи противораково лечение		
Препоръчва се индивидуализирана продължителност на DAPT при пациенти с рак и CCS, след реваскуларизация, на базата на тромботичен/исхемичен и хеморагичен риск, вид и стадий на рака и текущото раково лечение.	I	C
Препоръки Таблица 30 за лечение на клапно сърдечно заболяване при пациенти, получаващи противораково лечение		
При пациенти с рак и предшестваща тежка VHD се препоръчва лечение съответстващо на Препоръките на ESC/EACTS 2021 за лечение на VHD, като се взема предвид прогнозата на рака и предпочитанията на пациента.	I	C
При пациенти с рак, развиващи нов VHD по време на ракова терапия, се препоръчва лечение съобразено с Препоръките на ESC/EACTS 2021 за управление на VHD, като се взема предвид прогнозата за рака и съпътстващите коморбидности.	I	C
Препоръки Таблица 31 за лечение на предсърдно мъждене при пациенти получаващи противораково лечение		

Продължава

Продължение

Дългосрочната антикоагулация се препоръчва за превенция на инсулт/системен тромбоемболизъм при пациенти с рак при ПМ и CHA2DS2-VASc скорове ≥2 (мъже) или ≥3 (жени) съгласно Препоръките на ESC 2020 г. за диагностика и лечение на предсърдното мъждене.	I	C
Препоръчва се повторна оценка на риска от тромбоемболия и кървене по време на проследяването при пациенти с рак с ПМ.	I	C
Антитромбозна терапия или профилактика с LMWH не се препоръчват за превенция на мозъчен инсулт или тромбоемболизъм при ПМ и рак.	III	C
Препоръки Таблица 32 За поведение при удължен QTc и камерни аритмии при пациенти на терапия за рак		
Как да лекуваме удължаването на QTc при пациенти с рак		
Спиране на ракова терапия, удължаваща QTc интервала се препоръчва при пациенти, които развиват TdP или продължителни камерни тахиаритмии по време на лечението.	I	C
Временно прекъсване на QTc-удължаващото лечение на рак се препоръчва при пациенти, които развиват безсимптомен QTcF ≥ 500 ms, ЕКГ трябва да се повтаря на всеки 24 часа до изчезване на удължаването на QTcF.	I	C
При пациенти с рак, които развиват QTcF ≥ 500 ms, се препоръчва незабавно спиране на всяко виновно лекарство и корекция на електролитните аномалии и други рискови фактори.	I	C
Седмично ЕКГ мониториране се препоръчва при безсимптомни пациенти с рак и QTcF 480–500 ms, които са лекувани с удължаваща QTc ракова терапия.	I	C
Препоръчва се 12-канална ЕКГ след всяко повишаване на дозата на удължаващата QTc ракова терапия.	I	C
Рестартиране на удължаващата QTc ракова терапия		
Препоръчва се мултидисциплинарна дискусия преди рестартиране на удължаващи QTc-интервала лекарства при пациенти, които са развили значително удължаване на QTcF, с цел обсъждане на алтернативни ракови лечения.	I	C
При пациенти с рак, след рестартиране на удължаваща QTc ракова терапия, през първите 4-6 седмици се препоръчва ежеседмично ЕКГ мониториране, а след това – ежемесечно.	I	C
Препоръки Таблица 33 за лечение на артериална хипертония при пациенти получаващи противораково лечение		
Общи		
Препоръчва се ефективно лечение на АХ, предизвикана от терапия на рак, за превенция на прекъсването на раковото лечение и СС усложнения.	I	C
По време на лечението на рак се препоръчва целево BP <140 mmHg систолно и <90 mmHg диастолно.	I	C
Препоръчва се оценка на конкурентния риск от рака и СС, ако систолното АН е ≥180 mmHg или диастолното АН ≥110 mmHg и всяка комбинирана с хипертония ракова терапия трябва да бъде отложена или временно спряна, докато АН се контролира до стойности <160 mmHg (систолно) и <100 mmHg (диастолно).	I	C
Лечение на артериална хипертония, предизвикана от ракова терапия		
ACE-I или ARB са антихипертензивни лекарства от първа линия, препоръчвани за лечение на АН при пациенти с рак.	I	B
Дихидропиридинови КА се препоръчват като антихипертензивни лекарства от втора линия при пациенти с рак и неконтролирано АН.	I	C
Комбинираната терапия с ACE-I или ARB и дихидропиридинови КА се препоръчва при пациенти с рак при систолно АН ≥160 mmHg и диастолно АН ≥100 mmHg.	I	C
Дилтиазем и верапамил не се препоръчват за лечение на артериална хипертония при пациенти с рак поради лекарствени взаимодействия.	III	C
Препоръки Таблица 34 за лечение на венозен тромбоемболизъм при пациенти получаващи противораково лечение		
Апиксабан, едоксабан или ривароксабанс се препоръчват за лечение на симптомен или инцидентен VTE при пациенти с рак без противопоказания.	I	A
LMWH се препоръчват за лечение на симптомен или инцидентен VTE при пациенти с рак с брой на тромбоцитите >50 000/μL.	I	A
VTE свързан с катетър		
Антикоагулацията при пациенти с рак и свързан с катетър BTE антикоагулацията се препоръчва минимум 3 месеца и по-дълго продължаване, ако катетърът остане in situ.	I	C
Препоръки Таблица 35 за профилактика на венозна тромбоемболия по време на противораково лечение		
Удължена профилактика с LMWH в продължение на 4 следоперативни седмици се препоръчва при пациенти с рак, подложени на голяма отворена или лапароскопска коремна или тазова операция с нисък хеморагичен риск и висок риск от VTE.	I	B
Профилактичният LMWH за първична профилактика на VTE е показан при хоспитализирани пациенти с рак или такива с продължителен постелен режим или намалена подвижност при липса на кървене или други противопоказания.	I	B
Препоръчва се обсъждане с пациента на относителните ползи и вреди, прогнозата на рака, цената на лекарството и продължителността на лечението преди профилактична антикоагулация за първична профилактика на BTE.	I	C
Препоръки Таблица 36 за лечение на периферно артериално заболяване по време на противораково лечение		
При пациенти, които развиват нова симптомна PAD, се препоръчва мултидисциплинарен подход при вземане на решение за продължаване срещу прекъсване на виновната ракова терапия.	I	C
Препоръки Таблица 37 за лечение на белодробна хипертония по време на противораково лечение		

Продължава

Продължение

Препоръчва се дясна сърдечна катетеризация и преустановяване на лечението с дазатиниб при пациенти развиващи симптомно или безсимптомно повишаване на пиковата TRV >3,4 m/s.	I	C
При пациенти с потвърдена PAH, индуцирана от дазатиниб или нов безсимптомен пик на TRV >3,4 m/s, се препоръчва алтернативен BCR-ABL инхибитор след възстановяване на пика на TRV до <2,8 m/s	I	C
Препоръки Таблица 38 за лечение на перикардни заболявания при пациенти, получаващи противораково лечение		
Общи		
Препоръчва се диагностика и лечение на остър перикардит при пациенти с рак на базата на Препоръките на ESC 2015 г. за диагностициране и лечение на перикардни заболявания и се препоръчва мултидисциплинарно обсъждане преди да се прекъсне противораковата терапия.	I	C
Диагностика и лечение на свързан с ICI перикардит		
Мултимодално CC изобразяване (ехокардиография, CMR + CT), ЕКГ и измерване на сърдечни биомаркери се препоръчват за потвърждаване на диагнозата, оценка на хемодинамичните последствия от перикардното заболяване и изключване на свързан миокардит.	I	C
Преднизолон и колхицин се препоръчват при пациенти с ICI-асоциран перикардит.	I	C
Препоръчва се прекъсване на лечението с ICI при пациенти с потвърден свързан с ICI перикардит с умерен до тежък перикарден излив.	I	C
Препоръчва се мултидисциплинарно обсъждане преди рестартиране на лечението с ICI.	I	C
Препоръки Таблица 39 за оценка на сърдечносъдовия риск в края на раковото лечение		
Препоръчва се обучение и подкрепа на пациенти с рак, за да направят правилен здравословен избор на начин на живот.	I	C
Препоръчва се обучение на пациенти с рак, отнасящо се до разпознаването на ранните признаци и симптоми на CC3.	I	C
Препоръчва се оценка на CVRF през първата година след терапия за рак, а след това в съответствие с Препоръките на ESC 2021 г. за превенцията на CC3 в клиничната практика.	I	B
При безсимптомни пациенти с висок риск се препоръчва ехокардиография и сърдечни серумни биомаркери след 3 и 12 месеца след завършване на раковата терапия.	I	B
Насочване към кардиология се препоръчва при пациенти с рак с нови сърдечни симптоми или нови безсимптомни нарушения в ехокардиографията и/или сърдечните серумни биомаркери в края на оценката на терапията.	I	C
Дългосрочно продължаване на сърдечното лечение се препоръчва при пациенти, които развиват тежка CTRCD по време на терапия за рак.	I	C
Препоръчва се CC проследяване и оптимизиране на лечението при пациенти, които са развили TKI-медиирана хипертония по време на лечение за рак.	I	C
Препоръчва се CC проследяване и оптимизиране на лечението при пациенти, които са развили съдова токсичност по време на терапия за рак.	I	C
Проследяване с ЕКГ се препоръчва при пациентите, които са развили удължаване на QT-интервала или LQTS по време на терапията за рак.	I	C
Препоръки Таблица 40 за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни, които са преживели рак в детска и юношеска възраст		
Препоръчва се обучение на възрастни, преживели рак в детска и юношеска възраст, лекувани с антрациклини, митоксантрон и/или RT в обем, включващ сърцето, както и на здравните служители, относно техния повишен CC риск.	I	B
Препоръчва се ежегоден скрининг за модифицируеми CVRFc при възрастни, които са преживали рак в детска и юношеска възраст, лекувани с антрациклини, митоксантрон и/или RT в обем, включващ сърцето.	I	C
Оценка на CC преди бременност или през първия триместър се препоръчва при жени преживели рак в детска и юношеска възраст.	I	C
Препоръки Таблица 41 за сърдечносъдово проследяване при безсимптомни възрастни, преживели рак		
Ежегодна оценка на CC риск, включваща ЕКГ и NP и лечение на CVRF се препоръчва при CS, които са били лекувани с потенциално кардиотоксично лекарство за рак или RT.	I	B
Пет години след терапията се препоръчва рестратификация на риска от CC токсичност с цел организиране на дългосрочно проследяване.	I	C
Препоръки Таблица 42 при възрастни преживели рак лица, които развиват сърдечна дисфункция свързана с ракова терапия късно след кардиотоксична терапия за рак		
ACE-I/ARB и/или бета-блокери се препоръчват при възрастни CS с умерена безсимптомна CTRCD.	I	C
Препоръки Таблица 43 за преживели рак възрастни с коронарна артериална болест		
Безсимптомна радиационно-индуцирана CAD открита при проследяване		
Препоръчва се неинвазивен стрес тест при безсимптомен CS с нова умерена или тежка радиационно индуцирана CAD, открита с CCTA, за ръководене на насочено лечение за исхемия.	I	C
Препоръчва се обсъждане от MDT за вземане на клинични решения при пациенти с индуцирана от радиация CAD и индуцируема исхемия или тежка стволова CAD.	I	C

Продължава

Продължение

Симптомна CAD		
Когато се има предвид CABG се препоръчва пред-оперативна оценка на жизнеспособността на LIMA и RIMA, венозния достъп и заздравяването на стерналната рана.	I	C
Препоръки Таблица 44 за преживели рак възрастни с клапно сърдечно заболяване		
Препоръчва се MDT подход за обсъждане и определяне на хирургичния риск при CS с тежка VHD.	I	C
Препоръки Таблица 46 за сърдечносъдово мониториране по време на бременност при преживели рак		
При CS жени с висок риск се препоръчва консултиране преди бременността и контролиране по време на бременността и около раждането от мултидисциплинарен кардиологичен тим за бременността.	I	C
Препоръчва се базална CC оценка, включваща анамнеза, физикален преглед, ЕКГ, NP и ехокардиография при CS жени с анамнеза за CTRCD, които обмислят бременност.	I	C
Препоръчва се CC оценка, включително ехокардиография на 12-та седмица от бременността при CS жени , които са или високорискови, или са получили потенциално кардиотоксична терапия за рак и нямат базална CC оценка.	I	C
Препоръки Таблица 47 за сърдечносъдова оценка и проследяване при бременни жени с рак		
При бременни жени с рак, които се нуждаят от кардиотоксична терапия за рак, се препоръчва лечение от MDT (тим по сърдечни заболявания при бременни) в експертен център.	I	C
Препоръчва се сърдечна оценка преди кардиотоксична терапия за рак при бременни, който се състои от клинична анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и ехокардиография.	I	C
Препоръки Таблица 48 при карциноидни клапни сърдечни заболявания		
Ехокардиографията се препоръчва за откриване на карциноидно сърдечно засягане при всички пациенти с карциноиден синдром и повишени нива на NP и/или клинични признаци на карциноидна сърдечна болест и за проследяване на всеки 3 или 6 месеца в зависимост от тежестта на сърдечното засягане и клиничния статус.	I	B
Препоръчва се обсъждане в MDT за оптимално медицинско лечение с цел предотвратяване на карциноидна криза преди всяка инвазивна или хирургична сърдечна процедура.	I	C
Клапно протезиране се препоръчва при симптомни пациенти с тежка карциноидна трикуспидна или пулмонална VHD и очаквана преживяемост ≥12 месеца.	I	C
Хирургията за подмяна или корекция на клапа се препоръчва при симптомни пациенти с тежка карциноидна митрална или аортна VHD и очаквана преживяемост ≥12 месеца.	I	C
Препоръки Таблица 49 за диагностика и лечение на амилоидна леко- верижна сърдечна амилоидоза		
Ехокардиография, NP и cTn се препоръчват за диагностика на AL-CA при пациенти с плазмоклетъчна дискразия.	I	B
CMR се препоръчва при пациенти със съмнение за AL-CA.	I	A
Препоръки Таблица 50 за стратификация на риска и мониториране на пациенти със сърдечни имплантируеми електронни устройства, подложени на лъчетерапия		
Преди започване на лечението се препоръчва стратификация на риска, включително планиран вид радиация и енергия, доза при CIED, тип устройство на пациента и зависимост от пейсирането.	I	C
При пациенти подложени на RT се препоръчва проверка на CIED при всички пациенти преди и след завършване на RT и по време на RT според индивидуалния риск.	I	C
При пациенти с CIED, подложени на RT с висок риск от аритмия и/или дисфункция на устройството, се препоръчва ЕКГ мониториране и/или пулсова оксиметрия по време на всяка RT сесия.	I	C

3D, триизмерен; ACE-I, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; ОКС, остри коронарни синдроми; ADT, андроген депривационна терапия; ПМ, предсърдно мъждене; AL-CA, амилоидна леко-верижна сърдечна амилоидоза; ALK, анапластична лимфомна киназа; ARB, ангиотензин рецепторен блокер; ASTCT, Американско дружество за трансплантация и клетъчна терапия; AV, атриовентрикуларен; BC, рак на гърдата; BCR-ABL, кластърен точков регион на прекъсване–онкогенен локус на Abelson; AH, артериално налягане; BTK, тирозин киназа на Bruton; CABG, аорто-коронарен байпас; CAD, коронарна артериална болест; CAR-T, Т-клетъчен химерен антигенен рецептор; KA, калциеви антагонисти; CCS, хронични коронарни синдроми; CCTA, коронарна компютърна томографска ангиография; CHA2DS2-VASc, Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст >75 години (2 точки), Захарен диабет, Инсулт (2 точки)—Съдово заболяване, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); CIED, сърдечно имплантируемо електронно устройство; CMR, сърдечен магнитен резонанс; CRS, синдром на освобождаване на цитокини; CT, компютърна томография; cTn, сърдечен тропонин; CTRCD, сърдечна дисфункция, свързана с терапия за рак; CS, преживели рак; CC, сърдечносъдови; CC3, сърдечносъдови заболявания; CVRF, сърдечносъдови рискови фактори; DAPT, двойна антитромбоцитна терапия; EACTS, Европейска асоциация по кардио-торакална хирургия; ЕКГ, електрокардиограма; EGFR, рецептор на епидермалния растежен фактор; ESC, Европейско дружество по кардиология; GLS, глобален надлъжен стрейн; HbA1c, гликиран хемоглобин; HER2, човешки епидермален рецептор 2; CH, сърдечна недостатъчност; HSCT, трансплантация на хематопоетични стволови клетки; ICI, инхибитори на имунната контролна точка; ICU, интензивно отделение; i.v., интравенозно; LIMA, лява вътрешна артерия мамария; LMWH, хепарини с ниско молекулно тегло; LQTS, синдром на удължен QT интервал; ЛК, лява камера; LVEF, левокамерна фракция на изтласкване; MDT, мултидисциплинарен тим; MEK, митоген-активирана извънклетъчна сигнално-регулирана киназа; МИ, миокарден инфаркт; MM, мултиплен миелом; NP, натриуретични пептиди; NSTE-ACS, остри коронарни синдроми без елевация на ST-сегмента; ПАБ, периферна артериална болест; PAH, белодробна артериална хипертония; PI, протеазомни инхибитори; QTc, коригиран QT интервал; QTcF, коригиран QT интервал чрез използване на корекцията на Fridericia; RAF, бързо ускорен фибросарком; RIMA, дясна вътрешна артерия мамария; RT, лъчетерапия; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск 2 – възрастни лица; STEMI, миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; TdP, torsade de pointes; TIL, тумор-инфилтриращи лимфоцити; TKI, тирозин- киназни инхибитори; TTE, трансторакална ехокардиография; TTS, синдром на Такоцубо; TRV, скорост на трикуспидалната регургитация; ULN, горна граница на нормата; VEGFi, инхибитори на съдовия ендотелен растежен фактор; VHD, клапно сърдечно заболяване; BTE, венозен тромбоемболизъм.

[a] Клас на препоръките.

[b] Ниво на доказателственост.

16. Качествени показатели по кардио-онкология

Индикаторите за качество (QIs) са инструменти, които могат да се използват за оценка на качеството на грижите, включително структура, процес и резултати от грижите.[835] Те могат да служат и като механизъм за подобряване на спазването на препоръките чрез съответни инициативи за подобряване на качеството и сравнителен анализ на доставчиците на грижи.[836,837] Ролята на QI за подобряване на грижите и резултатите от CC3 се признава все повече от здравните власти, професионалните организации, платците и обществеността.[835]

ESC разбира необходимостта от измерване и отчитане на качеството и резултатите от CC грижи и установи методи за разработване на QI на ESC за количествено определяне на грижите и резултатите при CC3.[835] Тези методи бяха използвани за разработване на QI, свързани с кардио-онкологията, успоредно с написването на този документ Препоръки за клиничната практика и в сътрудничество с представители на пациентите и експерти в областта. QI, заедно с техните спецификации за измерване и процес на разработка, ще бъдат публикувани отделно.

17. Допълнителни данни

Допълнителни данни са налице в *European Heart Journal* онлайн.

18. Декларация за наличност на данни

Не са генерирани или анализирани нови данни в подкрепа на това изследване.

19. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: Liam S. Couch, King's College London BHF Centre, the Rayne Institute, St Thomas' Hospital, King's College London, London, United Kingdom; **Riccardo Asteggiano**, Cardiology, LARC (Laboratorio Analisi Ricerca Clinica), Turin, Italy, and School of Medicine, Insubria University, Varese, Italy; **Marianne C. Aznar**, Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; **Jutta Bergler-Klein**, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; **Giuseppe Boriani**, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy; **Daniela Cardinale**, Cardioncology Unit, European Institute of Oncology – I.R.C.C.S., Milan, Italy; **Raul Cordoba**, Department of Hematology, Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain, and Cancer Research Group, Health Research Institute IIS-FJD, Madrid, Spain; **Bernard Cosyns**, Cardiology, Centrum voor Hart en Vaatziekten (CHVZ), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Brussels, Belgium, and In Vivo Molecular and Cellular (ICMI) Center, Vrij Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; **David J. Cutter**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, and Oxford Cancer Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom; **Evandro de Azambuja**, Medical Oncology Department, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; **Rudolf A. de Boer**, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Susan F. Dent**, Department of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, NC, United States of America; **Dimitrios Farmakis**, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus; **Sofie A. Gevaert**, Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; **Diana A. Gorog**, Postgraduate Medicine, University of Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom, and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom, and Cardiology Department, East and North Hertfordshire NHS Trust, Stevenage, United Kingdom; **Joerg Herrmann**, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States of America; Daniel Lenihan, Cardio-Oncology, International Cardio-Oncology Society, Tampa, FL, United States of America, and Cardiology, Saint Francis Healthcare, Cape Girardeau, MO, United States of America; **Javid Moslehi**, Section of Cardio-Oncology & Immunology, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, CA, United States of America; **Brenda Moura**, Cardiology Department, Armed Forces Hospital, Porto, Portugal, and Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; **Sonja S. Salinger**, Clinic for Cardiovascular Disease, University Clinical Center, Nis, Serbia, and Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia; Richard Stephens (United Kingdom), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Thomas M. Suter**, Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; **Sebastian Szmit**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Otwock, Poland, and Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; **Juan Tamargo**, Pharmacology and Toxicology, Universidad Complutense, Madrid, Spain; **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, Canada; **Carlo G. Tocchetti**, Cardio-Oncology Unit, Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, Italy, and Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), Federico II University, Naples, Italy, and Interdepartmental Center for Clinical and Translational Research (CIRCET), Federico II University, Naples, Italy; **Peter van der Meer**, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Helena J.H. van der Pal**, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands.

20. Приложение

ESC група за научни документи
Включва рецензенти на документи и национални кардиологични общества на ESC.

Рецензенти на документа: Patrizio Lancellotti (CPG Review Coordinator) (Belgium), Franck Thuny (CPG Review Coordinator) (France), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Berthe Aleman (Netherlands), Joachim Alexandre (France), Ana Barac (United States of America), Michael A. Borger (Germany), Ruben Casado-Arroyo (Belgium), Jennifer Cautela (France), Jolanta Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia),

Alain Cohen-Solal (France), Kreena Dhiman (United Kingdom), Stéphane Ederhy (France), Thor Edvardsen (Norway), Laurent Fauchier (France), Michael Fradley (United States of America), Julia Grapsa (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Michael Heuser (Germany), Marc Humbert (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Thomas Kahan (Sweden), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Bonnie Ky (United States of America), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Gregory Y. H. Lip (United Kingdom), Maja-Lisa Løchen (Norway), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (United Kingdom), Marco Metra (Italy), Richard Mindham (United Kingdom), Marie Moonen (Belgium), Tomas G. Neilan (United States of America), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Anna-Sonia Petronio (Italy), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Joe-Elie Salem (France), Gianluigi Savarese (Sweden), Marta Sitges (Spain), Jurrien ten Berg (Netherlands), Rhian M. Touyz (Canada/United Kingdom), Agnieszka Tycinska (Poland), Matthias Wilhelm (Switzerland), Jose Luis Zamorano (Spain).

Националните кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на Препоръките на ESC 2022 по кардио-онкология: **Algeria**: Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia**: Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria**: Austrian Society of Cardiology, Peter P. Rainer; **Azerbaijan**: Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Belarus**: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Uladzimir Andrushchuk; **Belgium**: Belgian Society of Cardiology, Bernhard L. Gerber; **Bosnia and Herzegovina**: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirsad Selimović; **Bulgaria**: Bulgarian Society of Cardiology, Elena Kinova; Croatia: Croatian Cardiac Society, Jure Samardzic; **Cyprus**: Cyprus Society of Cardiology, Evagoras Economides; **Czechia**: Czech Society of Cardiology, Radek Pudil; **Denmark**: Danish Society of Cardiology, Kirsten M. Nielsen; **Egypt**: Egyptian Society of Cardiology, Tarek A. Kafafy; **Estonia**: Estonian Society of Cardiology, Riina Vettus; **Finland**: Finnish Cardiac Society, Suvi Tuohinen; **France**: French Society of Cardiology, Stéphane Ederhy; **Georgia**: Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany**: German Cardiac Society, Tienush Rassaf; **Greece**: Hellenic Society of Cardiology, Alexandros Briasoulis; **Hungary**: Hungarian Society of Cardiology, Dániel Czuriga; **Iceland**: Icelandic Society of Cardiology, Karl K. Andersen; **Ireland**: Irish Cardiac Society, Yvonne Smyth; **Israel**: Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; **Italy**: Italian Federation of Cardiology, Iris Parrini; **Kazakhstan**: Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of)**: Kosovo Society of Cardiology, Edita Pllana Pruthi; **Kyrgyzstan**: Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia**: Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon**: Lebanese Society of Cardiology, Hadi Skouri; **Libya**: Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania**: Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luxembourg**: Luxembourg Society of Cardiology, Alessandra Iovino; **Malta**: Maltese Cardiac Society, Alice M. Moore; **Moldova (Republic of)**: Moldavian Society of Cardiology, Daniela Bursacovschi; **Morocco**: Moroccan Society of Cardiology, Aatif Benyass; **Netherlands**: Netherlands Society of Cardiology, Olivier Manintveld; **North Macedonia**: North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway**: Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Poland**: Polish Cardiac Society, Przemysław Leszek; **Portugal**: Portuguese Society of Cardiology, Manuela Fiuza; **Romania**: Romanian Society of Cardiology, Ruxandra Jurcut; **Russian Federation**: Russian Society of Cardiology, Yury Vasyuk; **San Marino**: San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia**: Cardiology Society of Serbia, Dragan Simic; **Slovakia**: Slovak Society of Cardiology, Miroslav Slanina; **Slovenia**: Slovenian Society of Cardiology, Luka Lipar; **Spain**: Spanish Society of Cardiology, Ana Martin-Garcia; **Sweden**: Swedish Society of Cardiology, Laila Hübbert; **Switzerland**: Swiss Society of Cardiology, Reto Kurmann; **Syrian Arab Republic**: Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Alayed; **Tunisia**: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey**: Turkish Society of Cardiology, Cafer Zorkun; **Ukraine**: Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**: British Cardiovascular Society, Charlotte Manisty, **Uzbekistan**: Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nigora Srojidinova.

Комитет по препоръки за клиничната практика (CPG) на ESC: Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Iung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russian Federation), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Richard Mindham (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (Canada/United Kingdom).

21. Източници

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, *et al*. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;**43**:280–299.
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;**89**:1287–1306.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;**71**:209–249.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, *et al*. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;**37**:2768–2801.
5. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, *et al*. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;**40**:1756–1763.
6. Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, Bárdi E, Brown MC, *et al*. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 2019;**13**:759–772.
7. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, *et al*. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;**16**:e123–e136.
8. van Kalsbeek RJ, Mulder RLRL, Skinner R, Kremer LCMCM. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res* 2021;**54**:1–15.

9. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:474–502.

10. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**: 503–522.

11. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, *et al*. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e997–e1012.

12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, *et al*. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to 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**:1945–1960.

13. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, *et al*. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**188**:149–163.

14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726.

15. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1819–1824.

16. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, *et al*. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1540–1549.

17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremonprez F, Prenen H, *et al*. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open* 2021;**6**:100216.

18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3158–3176.

19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–3337.

20. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, *et al*. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003264.

21. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, *et al*. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;**35**:893–911.

22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, *et al*. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;**31**:171–190.

23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, *et al*. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:534–544.

24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, *et al*. Seven-year follow-up 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**:3792–3799.

25. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000472.

26. Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. *Curr Oncol* 2017;**24**:176–180.

27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, *et al*. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2008;**107**:443–450.

28. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V, *et al*. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2019;**40**:3913–3920.

29. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, *et al*. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:208–217.

30. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizuela JA, Arenas M, *et al*. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2021;**74**:438–448.

31. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, *et al*. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**(6):859–868.

32. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, Van Der Pal HJH, Van Dalen EC, *et al*. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;**5**:864–871.

33. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V, *et al*. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1721–1731.

34. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;**133**:1104–1114.

35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, *et al*. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;**37**:296–302.

36. Libby P, Sidlow R, Lin AE, Gupta D, Jones LW, Moslehi J, *et al*. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:567–577.

37. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, *et al*. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;**140**:31–41.

38. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:539–552.

39. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J* 2015;**21**:104–110.

40. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, *et al*. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;**17**:2326.

41. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, *et al*. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;**70** :460–479.

42. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler* 2020;**9**:334–348.

43. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, *et al*. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:2290–2309.

44. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;**7**:341–355.

45. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al*. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e007724.

46. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E, *et al*. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;**44**:494–500.

47. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:52.

48. Curigliano G, Spitaleri G, De Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, *et al*. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedicalscience* 2009;**3**:130.

49. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, *et al*. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J* 2021;**42**:3915–3928.

50. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma* 2019;**60**:1447–1453.

51. Mato AR, Clasen S, Pickens P, Gashonia L, Rhodes J, Svoboda J, *et al*. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;**19**:1–2.
52. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, *et al*. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;**19**:1233–1237.
53. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, *et al*. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1966–1983.
54. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, *et al*. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1504–1524.
55. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, *et al*. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:350–361.
56. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, *et al*. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1042–1049.
57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, *et al*. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;**351**:145–153.
58. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, *et al*. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016;**7**:32519–32531.
59. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, *et al*. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;**109**:2749–2754.
60. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, *et al*. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;**61**:1164–1172.
61. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, *et al*. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3910–3916.
62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, *et al*. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* 2017;**35**:878–884.
63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al*. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731.
64. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, *et al*. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;**148**:194–198.
65. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, *et al*. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e014708.
66. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, *et al*. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1946–1955.
67. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, *et al*. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;**101**:1874–1880.
68. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, *et al*. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;**41**:1720–1729.
69. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, *et al*. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:809–816.
70. Gioffré S, Chiesa M, Cardinale DM, Ricci V, Vavassori C, Cipolla CM, *et al*. Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;**9**:1418.
71. Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, *et al*. Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin-and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;**119**:1135–1144.
72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1173–1186.
73. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, *et al*. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1301–1310.
74. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, *et al*. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;**32**:2159–2165.
75. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, *et al*. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: A balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:930–936.
76. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, *et al*. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1059–1068.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:233–270.
78. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:77–84.
79. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1799–1808.
80. Hoffmann R, Barletta G, Von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, *et al*. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;**27**:292–301.
81. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;**30**:98–106.
82. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, *et al*. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;**31**:241–274.
83. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, *et al*. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:962–974.
84. Dobbin SJH, Mangion K, Berry C, Roditi G, Basak S, Sourbron S, *et al*. Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1276–1277.
85. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;**16**:977–984.
86. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, *et al*. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardi-

ac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1615–1633.

87. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;**100**:1673–1680.
88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test–retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:355–365.
89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmaeilzadeh M, Nolan M, *et al*. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2020;**106**:817–823.
90. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, *et al*. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1109–1118.
91. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:324–331.
92. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2751–2768.
93. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, *et al*. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;**4**:1007–1018.
94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, *et al*. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1063–1093.
95. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:1171–1181.e2.
96. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, *et al*. Noninvasive measures of ventricular–arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics–related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:1131–1141.
97. 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**:29–34.
98. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, *et al*. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:198–210.
99. Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S, *et al*. Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2019;**289**:138–143.
100. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477.
101. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *Cardio Oncol* 2021;**3**:635–649.
102. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, *et al*. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:392–401.
103. Esmaeilzadeh M, Fresno CMU, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Fan CPS, *et al*. A combined echocardiography approach for the diagnosis of cancer therapy-related cardiac dysfunction in women with early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:330–340.
104. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, *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**:877–885.
105. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, *et al*. Multiparametric early detection and prediction of cardiotoxicity using myocardial strain, T1 and T2 mapping, and biochemical markers: a longitudinal cardiac resonance imaging study during 2 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:e012459.
106. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, Sloninko J, Connelly KA, Barfett J, *et al*. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;**35**:2085–2093.
107. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, *et al*. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3429–3436.
108. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, *et al*. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;**19**:34.
109. Hoppeler H, Weibel ER. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol* 1998;**201**:1051–1064.
110. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) registry. *Mayo Clin Proc* 2017;**92**:228–233.
111. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2283–2292.
112. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;**13**:555–565.
113. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, *et al*. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;**134**:e653–e699.
114. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;**26**:272–278.
115. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, *et al*. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;**123**:1377–1383.
116. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, *et al*. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity—a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2015;**4**:e001495.
117. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimaki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J* 2013;**34**:750–758.
118. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, De Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;**7**:597–602.
119. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, Percik R, Fourey D, Segev S, *et al*. Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1242–1249.
120. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, *et al*. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;**6**:315–322.
121. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi JC, McLaren B. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer* 2019;**26**:729–737.
122. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, Malhotra A, Fuster M. The utility of exercise testing in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;**11**:1397–1410.
123. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, *et al*. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014;**112**:665–671.
124. West MA, Parry MG, Lythgoe D, Barben CP, Kemp GJ, Grocott MPW, *et al*. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014;**101**:1166–1172.

125. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, *et al*.2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;**43**:3826–3924.

126. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, *et al*. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet* 2015;**47**:1079–1084.

127. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, *et al*. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1415–1421.

128. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, *et al*. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;**112**:3754–3762.

129. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, *et al*. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;**375**:1749–1755.

130. European Society of Cardiology. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.

131. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;**375**:1457–1467.

132. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, *et al*. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:879–887.

133. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:725–735.

134. Ogunmoroti O, Allen NB, Cushman M, Michos ED, Rundek T, Rana JS, *et al*. Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the multiethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003954.

135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:675–677.

136. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:463–472.

137. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation* 2018;**137**:1176–1191.

138. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–3104.

139. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323.

140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–188.

141. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, *et al*. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;**145**:e811–e838.

142. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Görbe A, Pacher P, *et al*. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;**40**:1771–1777.

143. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;**49**:2900–2909.

144. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2504–2512.

145. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, *et al*. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2355–2362.

146. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, *et al*. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2281–2290.

147. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, *et al*. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;**94**:126–137.

148. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, *et al*. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:81–89.

149. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, *et al*. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:988–989.

150. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, *et al*. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;**37**:1671–1680.

151. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, Hagve TA, *et al*. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006513.

152. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, *et al*. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2859–2868.

153. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, *et al*. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;**35**:870–877.

154. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, VanWerkhoven ED, Altena R, Honkoop A, *et al*. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;**2**:1030–1037.

155. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;**16**:477–486.

156. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, *et al*. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity – a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev* 2019;**24**:325–333.

157. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, *et al*. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:54–65.

158. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, *et al*. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:68–79.

159. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, *et al*. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;**151**:104577.

160. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021;**26**:101–109.

161. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;**65**:870–873.

162. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, *et al*. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;**27**:127–145.

163. European Medicines Agency. Savene: EPAR – Product Information (Internet) 2008 (updated 2019).

164. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:938–945.

165. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;**51**:2314–2320.

166. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;**15**:1333–1340.

167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**2011**:CD003917.

168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;**24**:903–920.

169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;**7**:949–960.

170. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;**5**:13.

171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, *et al*. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;**7**:924–932.

172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, *et al*. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;**16**:216–227.

173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergrom C, Toohey J, Guerrero PA, *et al*. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:360–380.

174. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, Kirwan C, Kilburn L, Fox L, *et al*. It's PRIMETIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol* 2016;**28**:594–596.

175. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, *et al*. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;**114**:2474–2481.

176. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, *et al*. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumabbased chemotherapy for early breast cancer: a propensity score matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e018393.

177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, *et al*. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol* 2019;**35**:153–159.

178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2384–2390.

179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, *et al*. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015;**31**:302–307.

180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, *et al*. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021;32:1395–1405.

181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;**10**:3731.

182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, Luo S, Wang TF, Moskowitz G, *et al*. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;**34**:4008–4014.

183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;**20**:e937–e943.

184. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;**24**:233–241.

185. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, *et al*. Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2021;**156**:142–145.

186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;**69**:279–285.

187. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, *et al*. Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;**21**:e10875.

188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, *et al*. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;**70**:474–486.

189. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, *et al*. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**175**:595–603.

190. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, *et al*. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:898–906.

191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, *et al*. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135: e1054–e1091. Erratum in: *Circulation* 2017;**136**:e345.

192. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:559–569.

193. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;**55**:246–263.

194. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, van de Kolk CWA, Mueller C, Mebazaa A, *et al*. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018;**8**:4155–4169.

195. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, Paniagua SM, Larson MG, Psaty BM, *et al*. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1455–1465.

196. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;**22**:67.

197. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;**13**:431–450.

198. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;**70**:487–495.

199. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, *et al*. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1–10.

200. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;**37**:1149–1158.

201. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:677–689.

202. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:493–498.

203. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, *et al*. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *Eur Heart J* 2020;**41**: ehaa946.3282.

204. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez JA, Joshua C, Henning DM, Woodard PK, *et al*. Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;**37**:3003–3017.

205. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, Erley J, Stehning C, Gebker R, *et al*. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2019;**9**:12223.

206. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Götze C, *et al*. Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;**14**:1177–1188.

207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, *et al*. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 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**:e137–e161.

208. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, *et al*. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;**131**:1981–1988.

209. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, *et al*. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;**116**:442–446.

210. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, Wang S, Hatzis C, Park E, *et al*. Examining the cost-effectiveness of baseline left ventricular function assessment among breast cancer patients undergoing anthracycline-based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**176**:261–270.

211. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, *et al*. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;**22**:433–438.

212. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, *et al*. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail* 2020;**7**:1452–1466.

213. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem* 2017;**54**:149–157.

214. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, *et al*. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;**18**:629–649.

215. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Bio*l 2001;**2**:127–137.

216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, *et al*. ErbB2 over-expression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;**309**:H1271–H1280.

217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Expert Opin Drug Saf 2017;16:1021–1038.

218. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, *et al*. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;**179**:161–171.

219. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, *et al*. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Br J Cancer* 2020;**122**:1453–1460.

220. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, *et al*. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7811–7819.

221. Martin M, Press M, Ph D, Mackey J, Glaspy J, Chan A, *et al*. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2011;**365**:1273–1283.

222. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, *et al*. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**369**:29–36.

223. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, *et al*. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:1659–1672.

224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, *et al*. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:1673–1684.

225. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, *et al*. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;**389**:1195–1205.

226. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, *et al*. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;**28**:509–514.

227. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, Toumi N, Daoud J, Kammoun S, *et al*. A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2020;**43**:510–516.

228. Yang ZY, Wang W, Wang X, Qin ZQ. Cardiotoxicity of epidermal growth factor receptor 2-targeted drugs for breast cancer. *Front Pharmacol* 2021;**12**:741451.

229. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, *et al*. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.

230. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain: a single center approach. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:650–654.

231. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;**76**:93–99.

232. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;**13**:797–801.

233. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;**15**:47.

234. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, *et al*. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Comuted Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;**23**:e6–e33.

235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, *et al*. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;**10**:1758835918780140.

236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;**23**:104–113.

237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;**28**:2280–2285.

238. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;**36**:295–316.

239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;**53**:120–127.

240. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;**5**:7.

241. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;**124**:1687–1691.

242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;**13**:1753944719843435.

243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;**358**:95–97.

244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, *et al*. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;**121**:311–319.

245. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, *et al*. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;**94**:228–237.

246. Nhola LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, Kohli M, Grothey A, Bordun KA, *et al*. Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;**32**:267–276.

247. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med* 2011;**365**:1649–1650.

248. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, *et al*. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;**71**:E1–E8.

249. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, *et al*. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;**7**:e30353.

250. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;**112**:296–305.

251. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, *et al*. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;**7**:312–320.

252. EMA. Medicines | European Medicines Agency. *Eur Med Agency Sci Med Heal n.d.*

253. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. *FDA US Food Drug Adm n.d.*

254. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, *et al*. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;**163**:156–163.

255. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, *et al*. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;**102**:596–604.

256. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology* 2017;**2017**:110–114.

257. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;**33**:4210–4218.

258. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1160–1178.

259. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2017;**10**:e005443.

260. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, *et al*. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new – an evolving avenue. *Circulation* 2016;**133**:1272–1289.

261. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020;**12**:826.

262. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, *et al*. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018;**180**:666–679.

263. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, *et al*. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;**58**:1630–1639.

264. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, *et al*. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;**134**:1919–1928.

265. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, *et al*. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017;**102**:1796–1805.

266. López-Fernández, T, Canales M, Farmakis D, García-Sanz R, Bosch F, Loscertales J, *et al*. Ibrutinib-associated atrial fibrillation: a practical approach. *Ann Hematol Oncol* 2018;**5**:1203.

267. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, *et al*. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1667–1678.

268. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, *et al*. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021;**39**:3453–3462.

269. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, *et al*. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;**39**:3441–3452.

270. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0*. National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

271. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, *et al*. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022;**107**:1335–1346.

272. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biaise L, Bordachar P, *et al*. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*. 2022;**24**:979–1005.

273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498.

274. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;**124**:3829–3830.

275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;**57**:2914–2916.

276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;**95**:548–567.

277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, *et al*. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;**28**:1122–1128.

278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction – Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;**368**:455–464.

279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, *et al*. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;**372**:142–152.

280. Chari A, Keith Stewart A, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, *et al*. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;**2**:1633–1644.

281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, *et al*. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:e174519.

282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, *et al*. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;**37**:378–385.

283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, *et al*. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;**838**:85–90.

284. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, *et al*. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;**98**:1753–1761.

285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;**62**:677–686.

286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;**126**:808–813.

287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, *et al*. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;**116**:2420–2426.

288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, Napolitano M, Siragusa S. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma* 2018;**59**:1764–1766.

289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Strifler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol* 2016;**97**:25–32.

290. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, *et al*. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:512–526.

291. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, *et al*. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;**119**:2490–2497.

292. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Van Der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, *et al*. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/ consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;**125**:449–456.

293. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalerchik E, *et al*. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;**122**:3122–3128.

294. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, Alsina M, Lenihan DJ, Cornell RF, *et al*. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;**180**:271–275.

295. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, *et al*. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;**3**:980–988.

296. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, *et al*. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;**22**:414–423.

297. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, *et al*. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1733–1734.

298. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, *et al*. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;**5**:927–974.

299. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, *et al*. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;**38**:496–520.

300. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, *et al*. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;**196**:105–109.

301. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, *et al*. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;**190**:555–561.

302. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma – choice of prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol* 2018;**183**:538–556.

303. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, *et al*. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2018;**59**:1981–1985.

304. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, *et al*. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;**29**:986–993.

305. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, *et al*. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;**119**:933–939.

306. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res* 2016;**145**:119–125.

307. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: an exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;**55**:182–184.

308. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, *et al*. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;**2**:e198890.

309. Glen C, Tan YY, Waterston A, Evans TRJ, Jones RJ, Petrie MC, *et al*. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;**4**:1–18.

310. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, *et al*. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;**367**:107–114.

311. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, *et al*. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;**372**:30–39.

312. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, *et al*. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:444–451.

313. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, *et al*. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther* 2018;**192**:65–73.

314. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, *et al*. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;**119**:97–106.

315. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. Cardiovasc *Toxicol* 2017;**17**:487–493.

316. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, *et al*. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;**115**:854–868.

317. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;**378**:158–168.

318. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, *et al*. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;**142**:2299–2311.

319. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1739–1747.

320. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, *et al*. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;**19**:1579–1589.

321. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, *et al*. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e000261.

322. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, *et al*. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;**42**:1621–1631.

323. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Dompmartin A, Ezine E, Sassier M, *et al*. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4964–4977.

324. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, *et al*. Factors associated with immune checkpoint inhibitor–related myocarditis. *JAMA Oncol* 2019;**5**:1635–1637.

325. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:35–47.

326. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;**19**:e447–e458.

327. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, Zhang KW. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol* 2021;**322**:177–182.

328. Naing A, Infante J, Goel S, Burris H, Black C, Marshall S, *et al*. Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. *J Immunother Cancer* 2019;**7**:225.

329. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev* 2020;**19**:102586.

330. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, *et al*. Immune checkpoint inhibitor–associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation* 2018;**138**: 743–745.

331. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, *et al*. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;**140**:80–91.

332. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, *et al*. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:1329–1337.

333. Rini B, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, *et al*. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol* 2022;**40**:1929–1938.

334. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, *et al*. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:467–478.

335. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation* 2020;**142**:2312–2315.

336. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;**19**:254–267.

337. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, *et al*. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014;**9**:e107516.

338. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, *et al*. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE Steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;**133**:537–541.

339. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana J-C, *et al*. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2021;**14**: e000082.

340. Barber M, Nguyen L, Wassermann J, Spano J, Funck-Brentano C, Salem J. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;**115**: 878–894.

341. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, *et al*. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:2187–2196.

342. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, *et al*. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2021;**79**:44–53.

343. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, *et al*. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021;**144**:1295–1307.

344. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Skoneczna I, Szmit S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment – a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;**11**:664741.

345. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, *et al*. Hypogonadism as a reversible cause of Torsades de Pointes in men. *Circulation* 2018;**138**:110–113.

346. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;**167**:38–47.

347. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, *et al*. Androgenic effects on ventricular repolarization a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;**140**:1070–1080.

348. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, *et al*. Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e017267.

349. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, *et al*. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;**144**:E41–E55.

350. Olsson H, Petri N, Erichsen L, Malmberg A, Grundemar L. Effect of degarelix, a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for the treatment of prostate cancer, on cardiac repolarisation in a randomised, placebo and active comparator controlled thorough QT/QTc trial in healthy men. *Clin Drug Investig* 2017;**37**:873–879.

351. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JGM, *et al*. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:2131–2139.

352. ARIMIDEX® (anastrozole). *Highlights of Prescribing Information*. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.

353. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, *et al*. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**:2747–2757.

354. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:1299–1309.

355. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, *et al*. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;**110**:31–39.

356. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019;**24**:e1034–e1043.

357. KISQALI (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, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, *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**:613–620.

361. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, *et al*. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1738–1748.

362. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, *et al*. 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**:904–915.

363. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, *et al*. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1925–1936.

364. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2–negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* 2016;**17**:425–439.

365. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, *et al*. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2465–2472.

366. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, *et al*. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;**29**:271–280.

367. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, *et al*. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:307–316.

368. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, *et al*. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:514–524.

369. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;**38**:129–152.

370. Wang L, Wang W. Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 2021;**45**:13–28.

371. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, *et al*. Clinical approach to cardiovascular toxicity of oral antineoplastic agents: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:2693–2716.

372. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, *et al*. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;**383**:2018–2029.

373. Thein KZ, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Htwe KK, *et al*. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2018;**29**:viii500.

374. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-induced cardiotoxicity: a retrospective review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncology* 2019;**1**:172–178.

375. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, Oboshi M, Kimura M, Inoue T, *et al*. Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:1–10.

376. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol* 2021;**39**:328–337.

377. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:e123–e127.

378. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, *et al*. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:3099–3108.

379. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, *et al*. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;**78**:1800–1813.

380. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, Alomar M, Kip KE, Sarnaik AA. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother* 2021;**44**:86–89.

381. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity? *JACC CardioOncology* 2020;**2**:97–109.

382. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a restrospective study. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:193–203.

383. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ. Cardiac events associated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T): a VigiBase perspective. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2521–2523.

384. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, *et al*. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation* 2020;**142**:1687–1690.

385. Lee JB, Vasic D, Kang H, Fang KKL, Zhang L. State-of-art of cellular therapy for acute leukemia. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:4590.

386. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, *et al*. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e002435.

387. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, *et al*. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;**18**:435–453.

388. Maus M V, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, *et al*. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e001511.

389. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, *et al*. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:987–998.

390. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, *et al*. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;**34**:235–243.

391. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, *et al*. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;**107**:djv008.

392. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, *et al*. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:343–359.

393. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021686.

394. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, *et al*. Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:381–392.

395. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, *et al*. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019;**14**:29.

396. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, *et al*. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;**10**:e147–e154.

397. Maraldo M V, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, Van der Kaaij MAE, Ramadan S, *et al*. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e492–e502.

398. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, Kozono DE, Baldini EH, Aerts HJWL, *et al*. Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and the risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2021;**110**:1473–1479.

399. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, *et al*. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ* 2009;**339**:b4606.

400. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, *et al*. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1007–1017.

401. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, *et al*. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;**103**:595–604.

402. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, *et al*. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;**37**:2835–2845.

403. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, *et al*. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;**372**:1598–1607.

404. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:266–273.

405. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, Anne PR, Simone NL. Concerns for active breathing control (ABC) with breast cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose. *Adv Radiat Oncol* 2020;**5**:573–574.

406. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, *et al*. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol (Madr)* 2015;**54**:60–66.

407. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, Maraldo M V, Nygård L, Costa J, *et al*. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2016;**55**:1053–1056.

408. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, *et al*. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;**132**:1635–1646. Erratum in: *Blood* 2019;**133**:1384–1385.

409. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Thrombolysis* 2021;**51**:854–869.

410. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, DeLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;**56**:544–551.

411. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, *et al*. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;**106**:2912–2919.

412. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, *et al*. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;**110**:3463–3471.

413. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I, *et al*. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2021;**106**:32–39.

414. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E, *et al*. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:250–259.

415. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, Barbier KH. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol* 2021;**22**:51.

416. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;**56**:2637–2643.

417. Takatsuka H, Nakajima T, Nomura K, Okikawa Y, Wakae T, Toda A, *et al*. Prognosis value of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide for heart failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology* 2006;**11**:351–354.

418. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, *et al*. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;**26**:309–313.

419. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac biomarkers during cancer therapy: practical applications for cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:791–794.

420. Mohammed J, Smith SR, Burns L, Basak G, Aljurf M, Savani BN, *et al*. Role of physical therapy before and after hematopoietic stem cell transplantation: white paper report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:e191–e198.

421. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, *et al*. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4649–4657.

422. Herrmann J. Cardiovascular toxicity with cisplatin in patients with testicular cancer: looking for something heavier than heavy metal. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:456–459.

423. Cerchione C, Peleteiro Raíndo A, Mosquera Orgueira A, Mosquera Torre A, Bao Pérez L, Marconi G, *et al*. Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2021;**14**:851–865.

424. Dong H, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Sun X, *et al*. Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast

cancer?—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res* 2020;**11**:7034–7043.

425. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, *et al*. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:213–220.
426. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**: 610–621.
427. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, Yu AF. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat* 2019;**175**:239–246.
428. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, *et al*. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:1–10.
429. Omland T, Heck SL, Gulati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;**4**:19–37.
430. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippen JE, Roe MT, Wood F, *et al*. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: A combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;**28**:3416–3421.
431. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, *et al*. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7820–7826.
432. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, *et al*. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;**24**:4107–4115.
433. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, *et al*. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**185**:863–868.
434. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, *et al*. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1755–1764.
435. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, *et al*. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021;**144**:1521–1523. Erratum in: *Circulation* 2021;**144**:e490.
436. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, *et al*. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;**141**:2031–2034.
437. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ, *et al*. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e003594.
438. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, *et al*. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using 68Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med* 2021;**8**:614997.
439. Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, *et al*. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;**10**:8512–8517.
440. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, *et al*. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:1725–1735.
441. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, *et al*. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;**41**:655–720.
442. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al*. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126.
443. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;**42**:3427–3520.
444. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, *et al*. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;**36**:2921–2964.
445. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, *et al*. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;**13**:e007405.
446. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, *et al*. Management of immune checkpoint inhibitor–induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncology* 2021;3:157–161.
447. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-α, in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;**107**:3133–3140.
448. Cautela J, Zeriouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, *et al*. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;**8**:e001887.
449. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, *et al*. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;**6**:865–871.
450. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;**23**:e1925–e1928.
451. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, Zhang L, Tang S, Wahby S, *et al*. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;**23**:4534–4539.
452. Ball S, Ghosh RK, Wongsaengsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, *et al*. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1714–1727.
453. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, *et al*. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1503–1516.
454. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1714–1768.
455. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, *et al*. Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis: cardiovascular events with CAR-T therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;**26**:2211–2216.
456. Kupari M, Volin L, Suokas A, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med* 1990;**227**:259–266.
457. Tonorezos ES, Stillwell EE, Calloway JJ, Glew T, Wessler JD, Rebolledo BJ, *et al*. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;**50**:1212–1216.
458. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;**42**:1289–1367.
459. Abo S, Ritchie D, Denehy L, Panek-Hudson Y, Irving L, Granger CL. A hospital and home-based exercise program to address functional decline in people following allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2018;**26**:1727–1736.
460. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2018;**20**:27.
461. Keen C, Skilbeck J, Ross H, Smith L, Collins K, Dixey J, *et al*. Is it feasible to conduct a randomised controlled trial of pretransplant exercise (prehabilitation) for patients with multiple myeloma awaiting autologous haematopoietic stem cell transplantation? Protocol for the PREeMPT study. *BMJ Open* 2018;**8**:e021333.
462. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, *et al*. National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol* 2020;**309**:14–18.
463. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, *et al*. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol* 2017;**238**:159–165.
464. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, *et al*. Pathophysiology of Takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the HFA TTS and Myocardial Function Working Group of the ESC – Part 2: vascular

pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:274–286.

465. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, *et al*. Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the HFA TTS Study Group and Myocardial Function Working Group of the ESC – Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:257–273.
466. Couch LS, Fiedler J, Chick G, Clayton R, Dries E, Wienecke LM, *et al*. Circulating microRNAs predispose to Takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res* 2022;**118**:1758–1770.
467. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, *et al*. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;**39**:2047–2062.
468. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, *et al*. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;**39**:2032–2046.
469. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, *et al*. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:8–27.
470. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, *et al*. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**:13076–13081.
471. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, *et al*. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:200–210.
472. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;**2**:100–102.
473. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T, *et al*. Coronary toxicities of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies: a case report and review of the literature and international registries. *Target Oncol* 2018;**13**:509–515.
474. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F, *et al*. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart Journal Acute Cardiovasc Care* 2018;**7**:631–638.
475. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, *et al*. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;**41**:2183–2193.
476. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, Van Der Hoeven BL, Heestermans AACM, *et al*. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1867–1872.
477. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, Zanchin T, Zanchin C, Rhyner D, *et al*. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:145–155.
478. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, Martinez SC, Holmvang L, Ludman P, *et al*. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J* 2019;**40**:1790–1800.
479. Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;**142**:471–479.
480. Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, Saad M, Kovelamudi S, Marmagkiolis K, *et al*. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann Transl Med* 2017;**5**:482.
481. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;**35**:443–450.
482. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, *et al*. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:947–959.
483. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, *et al*. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:829–839.
484. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, *et al*. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologıa Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;**87**:E202–E223.
485. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, Rosales O, Lebeau J, Guerrero-Mantilla I, *et al*. 'Bringing on the light' in a complex clinical scenario: optical coherence tomography–guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J* 2017;**194**:83–91.
486. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, Giza DE, Muñoz Gonzalez ED, Cilingiroglu M, *et al*. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018;**122**:1465–1470.
487. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, *et al*. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003;**88**:1507–1509.
488. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012;**110**:1623–1626.
489. Akpek G, Hartshorn KL. Failure of oral nitrate and calcium channel blocker therapy to prevent 5-fluorouracil-related myocardial ischemia: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;**43**:157–161.
490. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2552–2565.
491. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, *et al*. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e579–e602.
492. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:2231–2247.
493. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;**118**:1008–1020.
494. Novo G, Di Lisi D, Bronte E, MacAione F, Accurso V, Badalamenti G, *et al*. Cardiovascular toxicity in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world single-center experience. *Oncology* 2020;**98**:445–451.
495. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;**18**:25–32.
496. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, *et al*. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021;**42**:1019–1034.
497. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, *et al*. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1399–1409.
498. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, *et al*. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;**140**:240–261.
499. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:53.
500. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *J Am Med Assoc* 2003;**290**:2831–2837.
501. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, *et al*. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2017;**35**:3837–3843.
502. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, *et al*. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;**23**:897–902.
503. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, *et al*. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2019;**10**:37–42.

504. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, *et al*. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016;**118**:572–577.

505. Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, *et al*. Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case Reports* 2018;**4**:139.

506. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, *et al*. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:78–86.

507. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;**43**:561–632.

508. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, *et al*. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2019;**72**:749–759.

509. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:945–953.

510. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, *et al*. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:221–232.

511. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, *et al*. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2021;**43**:300–312.

512. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, *et al*. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;**165**:355–357.

513. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1336–1349.

514. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, Pesce F, Longo G, Marietta M, *et al*. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019;**59**:27–33.

515. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc* 2016;**91**:81–83.

516. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;**189**:89–103.

517. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, *et al*. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;**36**:624–632.

518. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, *et al*. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol* 2022;**196**:70–78.

519. Pastori D, Marang A, Bisson A, Menichelli D, Herbert J, Lip GYH, *et al*. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021;**127**:2122–2129.

520. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, *et al*. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2021;**121**:270–278.

521. Boriani G, Bonini N, Albini A, Venturelli A, Imberti JF, Vitolo M. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol Pol* 2020;**78**:1088–1098.

522. Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, Dixit S, Di Biase L, Mansour M, *et al*. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumonectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:385–389.

523. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, En Chiang C, Fargo R, Freedman B, *et al*. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;**154**:1121–1201.

524. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GYH. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;**35**:619–633.

525. Boriani G, Lee G, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, *et al*. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:611–621.

526. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, *et al*. CHA2DS2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:651–658.

527. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:608–610.

528. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, *et al*. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;**22**:E24–E57.

529. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:202–204.

530. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, *et al*. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1612–1676.

531. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, *et al*. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;**5**:145–152.

532. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, *et al*. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;**130**:1440–1448.e1.

533. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, *et al*. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the engage AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e008987.

534. Sawant AC, Kumar A, McCray W, Tetewsky S, Parone L, Sridhara S, *et al*. Superior safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: a national Veterans Affairs database study. *J Geriatr Cardiol* 2019;**16**:706–709.

535. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, *et al*. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;**2**:200–209.

536. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, *et al*. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;**51**:419–429.

537. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, *et al*. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:411–424.

538. Lin YS, Kuan FC, Chao TF, Wu M, Chen SW, Chen MC, *et al*. Mortality associated with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cancer patients: dabigatran versus rivaroxaban. *Cancer Med* 2021;**10**:7079–7088.

539. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, Shekhar S, Kuroda S, Gad MM, *et al*. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2021;**141**:154–157.

540. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, *et al*. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the 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**:7–8.

541. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, *et al*. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2027–2036.

542. Enriquez A, Biagi J, Redfearn D, Boles U, Kamel D, Ali FS, *et al*. Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter-defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;**3**:50–56.

543. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol* 2016;**594**:2459–2468.

544. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, *et al*. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;**15**:e190–e252.

545. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;**88**:782–784.

546. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, *et al*. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**142**:E214–E233.

547. AZCERT. CredibleMeds.org n.d.

548. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018;**63**:135–143.

549. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and 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, Hernandez-Montfort J. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:1527–1557.

551. Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, *et al*. ALK inhibitor-induced bradycardia: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021;**161**:9–17.

552. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin* 2019;**15**:487–495.

553. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, *et al*. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens* 2014;**8**:791–799.

554. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartentì G, Ricevuto E, Tudini M, *et al*. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;**20**:1535–1542.

555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;**15**:384–390.e3.

556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;**26**:1128–1133.

557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, Kaymakcalan MD, Hamnvik OPR, Sabbisetti VS, *et al*. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;**21**:2471–2479.

558. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;**5**:632–634.

559. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;**145**:27–33.

560. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;**49**:1404–1413.

561. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;**117**:1334–1349.

562. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;**120**:702–713.

563. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, Robin P, Otten HM, Salaun PY, *et al*. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:2622–2628.

564. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4839–4847.

565. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, *et al*. Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thromb Haemost* 2021;**121**:834–844.

566. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, *et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;**41**:543–603.

567. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, *et al*. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1248–1263

568. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MS V, *et al*. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:926–938.

569. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;**72**:89–93.

570. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, *et al*. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;**30**:2876–2884.

571. Hooks M, Okasha O, Velangi PS, Nijjar PS, Farzaneh-Far A, Shenoy C. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020. doi:10.1093/ehjci/jeaa244. Online ahead of print 7 October 2020.

572. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al*. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:146–153.

573. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al*. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;**119**:1062–1072.

574. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006;**12**:389–396.

575. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, *et al*. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1729–1735.

576. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, *et al*. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2015;**314**: 677–686.

577. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, *et al*. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;**203**:372–378.

578. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, *et al*. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;**378**:615–624.

579. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, *et al*. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;**36**:2017–2023.

580. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, *et al*. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:411–421.

581. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, *et al*. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:1599–1607.

582. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;**30**:897–907.

583. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, *et al*. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;**121**:616–624.

584. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, *et al*. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021;**121**:383–395.

585. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, *et al*. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;**120**:1128–1136.

586. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:428–440.

587. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;**133**:291–298.

588. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diag-

nosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;**29**:2405–2409.

589. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, *et al*. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;**157**:90–96.
590. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, *et al*. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:1028–1035.
591. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, *et al*. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:e25–e197.
592. Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;**12**:1167.
593. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, *et al*. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;**9**:2970–2981.
594. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, *et al*. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;**20**:e566–e581.
595. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, *et al*. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;**346**:975–980.
596. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;**111**:4902–4907.
597. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, *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**:1222–1231.
598. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, *et al*. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;**10**:943–949.
599. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, *et al*. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;**366**:601–609.
600. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWSS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**12**:CD008500.
601. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, *et al*. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:711–719.
602. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, *et al*. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:720–728.
603. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;**94**:780–785.
604. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* 2016;**140**:S93–S98.
605. Roule V, Verdier L, Blanchart K, Ardouin P, Lemaitre A, Bignon M, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;**20**:38.
606. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;**152**:706–715.
607. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, *et al*. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;**39**:213–260.
608. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, *et al*. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;**94**:29–37.
609. Schiffer CA, Bohlke K, Anderson KC. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;**14**:129–133.
610. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv* 2019;**3**:3770–3779.
611. Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer therapy-related increases in arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;**9**:e015598.
612. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017;**17**:327.
613. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, *et al*. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;**86**:533–539.
614. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M, *et al*. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;**48**:84–91.
615. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, Le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;**125**:901–906.
616. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, *et al*. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;**125**: 2128–2137.
617. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmüller P, Antigny F, *et al*. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;**185**:356–371.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, *et al*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J* 2021;**57**:2002208.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmüller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;**28**:180065.
620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, *et al*. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;**43**:3618–3731.
621. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, *et al*. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;**362**:2260–2270.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;**106**:569–574.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, *et al*. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1551–1561.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, *et al*. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e002771.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;**70**:3041–3053.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, *et al*. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 2016;**117**:664–669.
627. Saab J, Hoda RS, Narula N, Hoda SA, Geraghty BE, Nasar A, *et al*. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;**125**:128–137.
628. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, Mendoza F, Biner S, Cercek B, *et al*. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiotomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1235–1239.
629. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand JB, Hong D, *et al*. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;**123**:1351–1357.

630. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;**7**:11.

631. Dixon SB, Howell CR, Lu L, Plana JC, Joshi VM, Luepker R V, *et al*. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer* 2021;**127**:458–466.

632. Hershman DL, Till C, Shen S, Wright JD, Ramsey SD, Barlow WE, *et al*. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2710–2717.

633. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, *et al*. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1202–1203.

634. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, *et al*. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;**182**:333–343.

635. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczko T, Główczyńska R, Jegier A, Niedoszytko P, *et al*. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol* 2019;**77**:730–756.

636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, *et al*. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2297–2304.

637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;**6**:115–124.

638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, *et al*. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;**29**:e13267.

639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, *et al*. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;**5**:710–714.

640. Adams SC, Delorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 2018;**118**:1313–1321.

641. Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, *et al*. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;**13**:244–256.

642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sport Med -Open* 2021;**7**:49.

643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, *et al*. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2739–2746.

644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, *et al*. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;**370**:2011–2019.

645. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, *et al*. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;**112**:2500–2508.

646. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:145–149.

647. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, *et al*. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;**15**:35–47.

648. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH, Heinen RC, *et al*. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc* 2007;**297**:2705–2715.

649. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, *et al*. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 2018;**36**:2135–2144.

650. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, *et al*. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation* 2017;**135**:951–963.

651. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;**13**:503–512.

652. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, *et al*. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2019;**37**:1090–1101.

653. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, *et al*. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021;**156**:127–137.

654. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, *et al*. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:62–72.

655. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, *et al*. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3673–3680.

656. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, *et al*. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;**120**:4505–4512.

657. Carpenter K, Scavotto M, McGovern A, Ma C, Kenney LB, Mack JW, *et al*. Early parental knowledge of late effect risks in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2022;**69**:e29473.

658. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;**40**:3898–3900.

659. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, *et al*. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;**40**:3889–3897.

660. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, *et al*. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020;**11**:2011.

661. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, *et al*. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1447–1453.

662. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, *et al*. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:338–346.

663. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, *et al*. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018;**7**:4801–4813.

664. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;**6**:557–565.

665. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, *et al*. Long-term cause-specific mortality in Hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**:760–769.

666. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, *et al*. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv* 2018;**2**:1756–1764.

667. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, *et al*. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;**382**:1021–1028.

668. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016;**34**:581–587.

669. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;**25**:3808–3815.

670. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, *et al*. Expert Consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;**26**:1013–1032.

671. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass SWMC, Maduro JH, Hummel YM, *et al*. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1239–1246.

672. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Wang Y. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:663–674.

673. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, *et al*. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;**39**:168–174.

674. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3159–3165.

675. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;**327**:685–691.

676. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, *et al*. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;**327**:669–677.

677. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385–1390.

678. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, Austin PC, Amir E, Calvillo-Argüelles O, *et al*. Characteristics and outcomes of women developing heart failure after early stage breast cancer chemotherapy: a population-based matched cohort study. *Circ Heart Fail* 2021;**14**:e008110.

679. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, *et al*. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;**23**:vii155–66.

680. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;**45**:55–75.

681. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, Gray R, Wang Z, Wang Y, *et al*. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;**35**:1641–1649.

682. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003483.

683. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, Lennon RJ, Miller RC, Sandhu G, *et al*. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;**7**:1412–1420.

684. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart* 2018;**104**:1647–1653.

685. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2012;**10**:537–544.

686. Sudhakar R. Response to treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;**35**:646.

687. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013;**368**:574–577.

688. Han X-J, Li J-Q, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med* 2019;**5**:221–233.

689. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, *et al*. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization). *Kardiol Pol* 2018;**76**:1585–1664.

690. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, *et al*. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;**127**:1476–1484.

691. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart* 2016;**102**:269–276.

692. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al*. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;**38**:2739–2791.

693. Lind A, Totzeck M, Mahabadi AA, Jánosi RA, El Gabry M, Ruhparwar A, *et al*. Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center study. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:735–743.

694. Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, Percy E, Harloff M, Malarczyk A, *et al*. Transcatheter compared with surgical aortic valve replacement in patients with previous chest-directed radiation therapy. *JACC CardioOncology* 2021;**3**:397–407.

695. Guha A, Dey AK, Omer S, Abraham WT, Attizzani G, Jneid H, *et al*. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;**125**:1355–1360.

696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, *et al*. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;**13**:2658–2666.

697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawlani T, Sharma UC. Outcomes after trans-catheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-Oncology* 2020;**6**:8.

698. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hoermann G, Grebien F, Eisenwort G, *et al*. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;**31**:2388–2397.

699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;**31A**:2229–2238.

700. Stelwagen J, Lubberts S, Steggink LC, Steursma G, Kruyt LM, Donkerbroek JW, *et al*. Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2020;**123**:1599–1607.

701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Faita F, *et al*. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:616–627.

702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, *et al*. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;**30**:1045–1051.

703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, *et al*. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;**80**:9–15.

704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;**21**:97.

705. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**67**:10–18.

706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, *et al*. Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;**99**:70–79.

707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, *et al*. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:707–714.

708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, *et al*. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:S77–S85.

709. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, *et al*. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:76–92.

710. Donnellan E, Phelan D, Mccarthy CP, Collier P, Desai M, GriffinB. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2016;**83**:914–922.

711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Orszulak TA, *et al*. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:826–831.

712. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart* 2009;**95**:252–258.

713. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;**10**:523–528.

714. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajijola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardio-Oncology* 2020;**6**:11.

715. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, *et al*. Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;**26**:1705–1713.

716. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;**91**:118–127.

717. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* 2011;**50**:167–178.

718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1128–1143.

719. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**123**:627–635.

720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4066–4073.

721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, *et al*. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;**109**:675–684.

722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control* 2010;**17**:52–57.

723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;**23**:1370–1378.

724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, *et al*. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;**26**:4109–4115.

725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;**23**:9295–9303.

726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:919–926.

727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, *et al*. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *J Am Med Assoc* 2007;**298**:754–764.

728. Yang J, Li C, Shen Y, Zhou H, Shao Y, Zhu W, *et al*. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine* 2020;**99**:e19596.

729. Kim J, Choi EA, Han YE, Woo Lee J, Seul Kim Y, Kim Y, *et al*. Association between statin use and all-cause mortality in cancer survivors, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;**30**:434–440.

730. Ren QW, Yu SY, Teng THK, Li X, Cheung KS, Wu MZ, *et al*. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3049–3059.

731. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;**28**:340–347.

732. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;**4**:87–100.

733. Campia U, Barac A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;**18**:44.

734. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, *et al*. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;**32**:3643–3650.

735. Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, *et al*. Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol* 2018;**4**:1352–1358.

736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, *et al*. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;**62**:242–274.

737. CDC. Cancer Data and Statistics | Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. 2013.

738. Thompson KA, Hildebrandt MAT, Ater JL. Cardiac outcomes with pregnancy after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *J AmCollCardiol* 2017;**69**:594–595.

739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA, *et al*. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:153–162.

740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, Herschtal A, Wheeler GC, Dwyer MK, *et al*. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:1046.

741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, *et al*. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241.

742. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, *et al*. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e884–e903.

743. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, 4th ed. 2015. ISBN 978-92-832-2436-5

744. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;**11**:441–452.

745. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesareo F, *et al*. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med* 2016;**17**:37–43.

746. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:202–227.

747. Tyebally S, Chen S, Bhattacharyya S, Mughrabi S, Hussain Z, Manisty C, *et al*. Cardiac tumors: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:293–311.

748. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, *et al*. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:1412–1419.

749. Thiene G, Rizzo S, Marra MP, Valente M, Basso C. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. ESC CardioMED, 2018. DOI:10.1093/med/9780198784906. 003.0386

750. Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;**29**:207–219.

751. Beroukhim RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, *et al*. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1044–1054.

752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, *et al*. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;**53**:856–863.

753. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, *et al*. Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;**7**:9281.

754. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, *et al*. Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose with positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2400–2411.

755. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;**6**:219–228.

756. Szmit S, Zagrodzka M, Kurzyna M, Opolski G, Szczylik C. Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* 2009;**114**:67–71.

757. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, *et al*. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;**24**:vi160–70.

758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, *et al*. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;**23**:1054–1066.

759. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, *et al*. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;**16**:545–557.

760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, *et al*. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;**30**:1601–1612.

761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;**136**:2118–2124.

762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, Dasilva M, Cleverley K, *et al*. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the Cardiac Hemodynamic Imaging and Remodeling in Pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;**16**:1.

763. Savu O, Jurcuţ R, Giuşcai S, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, *et al*. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:289–297.

764. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in pregnancy: part 2. *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:90.

765. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart* 2020;**7**:e001293.

766. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, *et al*. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1247–1253.

767. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;**143**:697–706.

768. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;**347**:f6099.

769. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;**156**:366–373.

770. Hase EA, de Barros VIPVL, Igai AMK, Francisco RPV, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: preliminary results from a risk score. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;**73**:e368.

771. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;**90**:1224–1228.

772. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, *et al*. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1288–1304.

773. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014;**173**:29–32.

774. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, Mirna M, Magnes T, Wernly B, *et al*. Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:222–227.

775. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, *et al*. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;**18**:525–534.

776. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;**116**:2860–2865.

777. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;**90**:2073–2079.

778. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, *et al*. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;**8**:e73679.

779. Korse CM, Taal BG, De Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JMG. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4293–4299.

780. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;**102**:938–942.

781. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, *et al*. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;**35**:14–23.

782. Dumoulein M, Verslype C, Van Cutsem E, Meuris B, Herijgers P, Flameng W, *et al*. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol* 2010;**65**:261–264.

783. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, *et al*. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;**158**:99–107.e2.

784. Mabvuure N, Cumberworth A, Hindocha S. In patients with carcinoid syndrome undergoing valve replacement: will a biological valve have acceptable durability? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**15**:467–471.

785. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, *et al*. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2189–2196.

786. Sunjic I, Shin D, Sunjic KM, Popat JV, Tran T, Chae SH, *et al*. Incidence of atrioventricular block after valve replacement in carcinoid heart disease. *Cardiol Res* 2020;**11**:56–60.

787. Kuntze T, Owais T, Secknus MA, Kaemmerer D, Baum R, Girdauskas E. Results of contemporary valve surgery in patients with carcinoid heart disease. *J Heart Valve Dis* 2016;**25**:356–363.

788. Luthra S, Olevano C, Richens T, Tsang GM. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;**2**:533–536.

789. Zacks JS, Lavine R. Avoiding a repeat sternotomy in recurrent carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;**2**:537–538.

790. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2-and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:103–111.

791. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, *et al*. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;**87**:1188–1196.

792. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;**136**:2620–2627.

793. Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncology* 2019;**1**:117–130.

794. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;**121**:5124–5130.

795. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;**135**:1357–1377.

796. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis Version 1. *Natl Compr Cancer Netw* 2021. https://www.nccn.org/.

797. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, *et al*. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;**30**:989–995.

798. Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, Alvarez-Cardona J, Tomasek K, Su YR, *et al*. Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:56–66.

799. Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, *et al*. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol* 2017;**92**:739–745.

800. Grogan M, Dlspenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;**103**:1065–1072.

801. Jurcuţ R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, *et al*. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;**21**:833–844.

802. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, *et al*. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;**2**:223–231.

803. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:1041–1051.

804. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, *et al*. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:69–80.

805. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, *et al*. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;**26**:2317–2325.

806. Eckhert E, Witteles R, Kaufman G, Lafayette R, Arai S, Schrier S, *et al*. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol* 2019;**186**:144–146.

807. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;**141**:93–106.

808. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:351–361.

809. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, *et al*. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:589–597.

810. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep* 2019;**9**:8552.

811. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol* 2020;**14**:1179546820963055.

812. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, *et al*. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;**38**:3252–3260.

813. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, *et al*. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;**136**:71–80.

814. Huang X, Ren G, Chen W, Guo J, Zhao L, Zeng C, *et al*. The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid* 2021;**28**:75–83.

815. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, *et al*. A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:958–966.

816. Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019;**4**:438–448.

817. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, *et al*. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;**385**:46–58.

818. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;**7**:e546.

819. Shen K, Fu W, Wu Y, Dong Y, Huang Z, Wei Y, *et al*. Doxycycline combined with bortezomib–cyclophosphamide–dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2021;**145**:8–17.

820. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sanchorawala V, Berk JL, *et al*. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1057–1064.

821. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, *et al*. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;**87**:465–471.

822. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, *et al*. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3751–3757.

823. Zaremba T, Jakobsen AR, SØgaard M, ThØgersen AM, Johansen MB, Madsen LæB, *et al*. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;**38**:343–356.

824. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, *et al*. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: a report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;**46**:e757–e788.

825. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, *et al*. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiat Oncol* 2012;**7**:198.

826. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, *et al*. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;**14**:e97–e153.

827. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;**18**:479–491.

828. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, *et al*. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;**1**:624–632.

829. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, *et al*. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;**255**:175–183.

830. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, *et al*. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**87**:570–575.

831. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, *et al*. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;**128**:196–201.

832. Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, *et al*. Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;**4**:e6.

833. Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivor-ship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;**29**:169–177.

834. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;**41**:205–206.

835. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, *et al*. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;**8**:4–13.

836. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;**379**:948–957.

837. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;**381**:252–263.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат: ДМТ – Продукт ЕООД