

Σύνοψη Οδηγιών Καρδιο-ογκολογίας

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ^{1,2},
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΑΡΓΕΤΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΑ ΤΣΙΑΧΡΗ¹,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΑΣΟΥΛΗΣ³, ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ⁴,
ΑΡΓΥΡΩ ΠΑΠΑΔΟΠΕΤΡΑΚΗ²,
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΟΥ²

¹ Γενικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά»,
Καρδιολογικό Τμήμα

² Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³ Β' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Κοργιαλένιο – Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

⁴ ΓΝΑ Αλεξάνδρα

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιοογκολογία, αντικαρκινικές θεραπείες, καρδιοτοξικότητα, πρωτόκολλα άσκησης, καρδιοπροστασία

Επικοινωνία

Αναστάσιος Παπαγεωργίου
Ειδικευόμενος Καρδιολογίας
Καρδιολογικό Τμήμα ΓΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ
Τηλ.: 698 1488398
E-mail: tasos1998p@hotmail.com

Με την πρόοδο της επιστήμης και την ανάδειξη νέων, ακόμη πιο αποτελεσματικών αντικαρκινικών θεραπειών, όλο και περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο επιβιώνουν, παρουσιάζοντας επίσης σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Αυτό οφείλεται στις πληρέστερες θεραπείες που διαθέτουν οι αιματολόγοι και οι ογκολόγοι σήμερα, στις εξελίξεις στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, και κυρίως στην ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών. Ωστόσο, πολλές από τις διαθέσιμες θεραπείες, ενώ μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα, ενέχουν τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιοτοξικότητας, με αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η επίβλεψη του ογκολογικού ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό σε συνεργασία με τον καρδιολόγο στο πλαίσιο της καρδιο-ογκολογίας.

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσε το 2022 τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες καρδιο-ογκολογίας, οι οποίες πρωταρχικό στόχο έχουν την ολοκλήρωση της ογκολογικής θεραπείας με ελαχιστοποίηση της καρδιοτοξικότητας.^{1,2}

Αναλυτικότερα, στόχοι αυτών των οδηγιών είναι:

α) ο σαφής καθορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου πριν την έναρξη ογκολογικής θεραπείας

β) η ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας από την ογκολογική θεραπεία (cancer-related CV toxicity- CTR- CVT), κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας,

γ) η παροχή οδηγιών για την θεραπεία της καρδιοτοξικότητας, όταν επισυμβεί,

δ) η εξασφάλιση της απρόσκοπτης παροχής ογκολογικής θεραπείας με ελαχιστοποίηση των αναγκαστικών διακοπών εξαιτίας τοξικότητας, και τέλος

ε) η καθοδήγηση της καρδιαγγειακής παρακολούθησης και της εκτίμησης του καρδιακού κινδύνου μακροπρόθεσμα, μετά την ολοκλήρωση της ογκολογικής θεραπείας.

Ο όρος καρδιοτοξικότητα χρησιμοποιείται με την ευρεία του έννοια και περιλαμβάνει οντότητες όπως η καρδιακή δυσλειτουργία

προκληθείσα από τη χημειοθεραπεία (CTRCD), η μυοκαρδίτιδα προκληθείσα από αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICI), η αγγειακή τοξικότητα, η αρτηριακή υπέρταση, και οι καρδιακές αρρυθμίες.³

Το βασικότερο εργαλείο για την προστασία των ασθενών είναι η κατηγοριοποίησή τους σε ομάδες κινδύνου εμφάνισης καρδιοτοξικότητας πριν την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας (**Πίνακας 1**). Αυτός ο κίνδυνος καθορίζει το είδος της πιθανής καρδιοτοξικότητας, καθώς και τον τύπο, την ένταση και τη διάρκεια παρακολούθησης για την πρόληψή της. Πιο συγκεκριμένα, η εκτίμηση του κινδύνου πρέπει να περιλαμβάνει το ιστορικό προηγούμενου καρκίνου και ογκολογικών θεραπειών, και το καρδιαγγειακό ιστορικό του ασθενούς, καθώς και συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε όλους τους ασθενείς και συνεκτίμησή του με επιπλέον παράγοντες, όπως οι εξετάσεις αίματος, ο αιματοκρίτης, οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ηπατική λειτουργία, καθώς και οι τιμές σακχάρου νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Τέλος, απαραίτητο είναι το υπερηχογράφημα καρδιάς σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, σε συνδυασμό με δείκτες όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (B ή NT proBNP) και η τροπονίνη, εφόσον αυτοί οι δείκτες χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση των ασθενών.⁴

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν το μοντέλο εκτίμησης κινδύνου καρδιοτοξικότητας της Εταιρείας Καρδιακής Ανεπάρκειας και της Διεθνούς Καρδιο-ογκολογικής Εταιρείας [Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS)]. Το συγκεκριμένο μοντέλο περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους: το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, απεικονιστικά ευρήματα, βιοδείκτες, ηλικία, συννοσηρότητες, προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο, όπως επίσης και παράγοντες που συνδέονται με τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Αυτές οι παράμετροι έχουν διαφορετική βαρύτητα, ανάλογα με το είδος της προτεινόμενης αντικαρκινικής θεραπείας.⁵

Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται στις ομάδες χαμηλού, μέτριου, υψηλού και πολύ υψηλού κιν-

Πίνακας 1.

Κατηγοριοποίηση της καρδιακής δυσλειτουργίας λόγω καρδιοτοξικότητας

Συμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία

Πολύ σοβαρή	Καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία χρήζει αντιμετώπισης μέσω ινóτροπων φαρμάκων ή μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας του αίματος, ή ακόμα και μεταμόσχευσης
Σοβαρή	Καρδιακή ανεπάρκεια που χρήζει παρακολούθησης στο νοσοκομείο
Μέτρια	Καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται εκτός νοσοκομείου, μέσω φαρμακευτικού σχήματος έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας
Ήπια	Καρδιακή ανεπάρκεια άνευ σημαντικής καρδιακής δυσλειτουργίας, η οποία χρήζει μόνο υψηλής επίβλεψης από τον καρδιολόγο μία φορά το εξάμηνο

Ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία

Σοβαρή	Πρωτοδιαγνωσθέν κλάσμα εξώθησης κάτω του 40%
Μέτρια	Πρωτοδιαγνωσθέν κλάσμα εξώθησης μεταξύ 40%-49% και /ή μείωση της επιμήκους παραμόρφωσης (Global Longitudinal Strain-GLS) περισσότερο από 15% πάνω από το όριο, ή νέα αύξηση καρδιακών βιοδεικτών
Ήπια	Κλάσμα εξώθησης άνω του 50% και / ή μείωση του GLS περισσότερο από 15% πάνω από το όριο, ή νέα αύξηση καρδιακών βιοδεικτών

δύνου. Μετά την διαστρωμάτωση κινδύνου, καρδιολογική εκτίμηση συστήνεται στους ασθενείς με υψηλό και πολύ υψηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας, στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και στους ασθενείς με παθολογικά ευρήματα στις καρδιολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου πρέπει να ξεκινήσουν άμεσα και χωρίς καθυστέρηση θεραπεία.

Σε ό,τι αφορά τις στρατηγικές πρόληψης της

καρδιαγγειακής νόσου, οι οδηγίες συστήνουν την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου με βάση τις καθιερωμένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Μολονότι τα προγράμματα άσκησης είναι σημαντικά για την καρδιοαναπνευστική υγεία, δεν φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας, είτε εφαρμοστούν πριν ή κατά την διάρκεια της χημιοθεραπείας.

Στους ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου καρδιοτοξικότητας, συστήνονται πιο ειδικές παρεμβάσεις πρωτογενούς πρόληψης της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνη, όπως η δεξαζοξάνη και οι λιποσωμικές ανθρακυκλίνες σε συνδυασμό με χορήγηση AMEA/ ARB, BBC και στατινών. Οι AMEA/ ARB, BBC και οι στατίνες συστήνονται και στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με HER-2, καθώς και σε περιστατικά εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας λόγω καρδιοτοξικότητας.⁷

Στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία στον θώρακα ή στο μεσοθωράκιο, συστήνεται η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου για την πρόληψη της όψιμης αγγειακής τοξικότητας και την επαγόμενη εγκατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Σημαντικοί παράγοντες για την εκτίμηση της πιθανότητας καρδιοτοξικότητας από ακτινοβολία είναι η δόση της ακτινοβολίας, η επιφάνεια της καρδιάς που θα εκτεθεί στην ακτινοβολία καθώς και το ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας.⁸ Για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης της καρδιάς στην ακτινοβολία, συστήνεται η χρήση της μέσης καρδιακής δόσης (mean heart dose-MHD), διότι είναι ακριβέστερη της προγραμματισμένης δόσης. Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στην ακτινοθεραπεία έχουν επιτρέψει την μείωση της μέσης καρδιακής δόσης, μέσω βελτίωσης της στόχευσης της ακτινοθεραπείας.⁹

Οι στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης πριν την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας, πρέπει να ακολουθούν τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Για πρώτη φορά, οι οδηγίες περιλαμβάνουν αναλυτικά πρωτόκολλα παρακολούθησης, ανάλογα με το είδος της θεραπείας, για διευκόλυνση της διάγνωσης και θεραπείας της καρδιοτοξικότητας, καθώς και συστάσεις δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής

νόσου, εφόσον υπάρξουν καρδιαγγειακά συμπτώματα κατά την διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας. Τα πρωτόκολλα παρακολούθησης καλύπτουν τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την διάγνωση της υποξείας καρδιοτοξικότητας. Τούτο, διότι μελέτες έδειξαν, ότι το 98% των ασθενών που εμφάνισαν καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες διαγνώστηκαν μέσα στους πρώτους δώδεκα μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επιπρόσθετα, οι οδηγίες αναφέρονται σε χημιοθεραπευτικούς παράγοντες λιγότερο μελετημένους, ή με σχετικά οξεία καρδιοτοξικότητα, όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η πλατίνη, το τριοξείδιο του αρσενικού και η τυροσινική κινάση 3 (FMS-like tyrosine kinase 3).^{10,11}

Οδηγίες με βάση το είδος

Πίνακας 2.

Διαγνωστικά κριτήρια μυοκαρδίτιδας

Παθολογοανατομική διάγνωση από βιοψία μυοκαρδίου: Πολυεστιακή διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων με ταυτόχρονη καταστροφή μυοκαρδιακών κυττάρων.

Κλινική διάγνωση: Αύξηση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας με ένα μείζον ή δύο ελάσσονα κριτήρια (έπειτα από αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και οξείας μικροβιακής μυοκαρδίτιδας)

Μείζον κριτήριο: Διάγνωση μυοκαρδίτιδας μέσω μαγνητικής τομογραφίας της καρδιάς με τα κριτήρια Lake Louise

Ελάσσονα κριτήρια:

- 1) Κλινικό σύνδρομο: κούραση, μυαλγίες, θωρακικός πόνος, διπλωπία, ορθόπνοια, δύσπνοια, οίδημα κάτω άκρων, αίσθημα ταχυκαρδίας, ζάλη, συγκοπή, μυϊκή αδυναμία, καρδιογενής καταπληξία
- 2) Κοιλιακές αρρυθμίες με/χωρίς ανακοπή και/ή νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία του ερεθισματικού συστήματος
- 3) Μείωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας με/ή χωρίς τοπική παράδοση κίνηση καρδιακού τοιχώματος
- 4) Συνυπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως μυοσίτιδα, μυοπάθειες, μυασθένεια gravis
- 5) Μαγνητική τομογραφία καρδιάς με μερικά αλλά όχι όλα τα κριτήρια Lake Louise

Θεραπείας και την καρδιακή δυσλειτουργία

Παρακάτω δίνονται οδηγίες βάσει του είδους θεραπείας και της επακόλουθης καρδιακής δυσλειτουργίας.

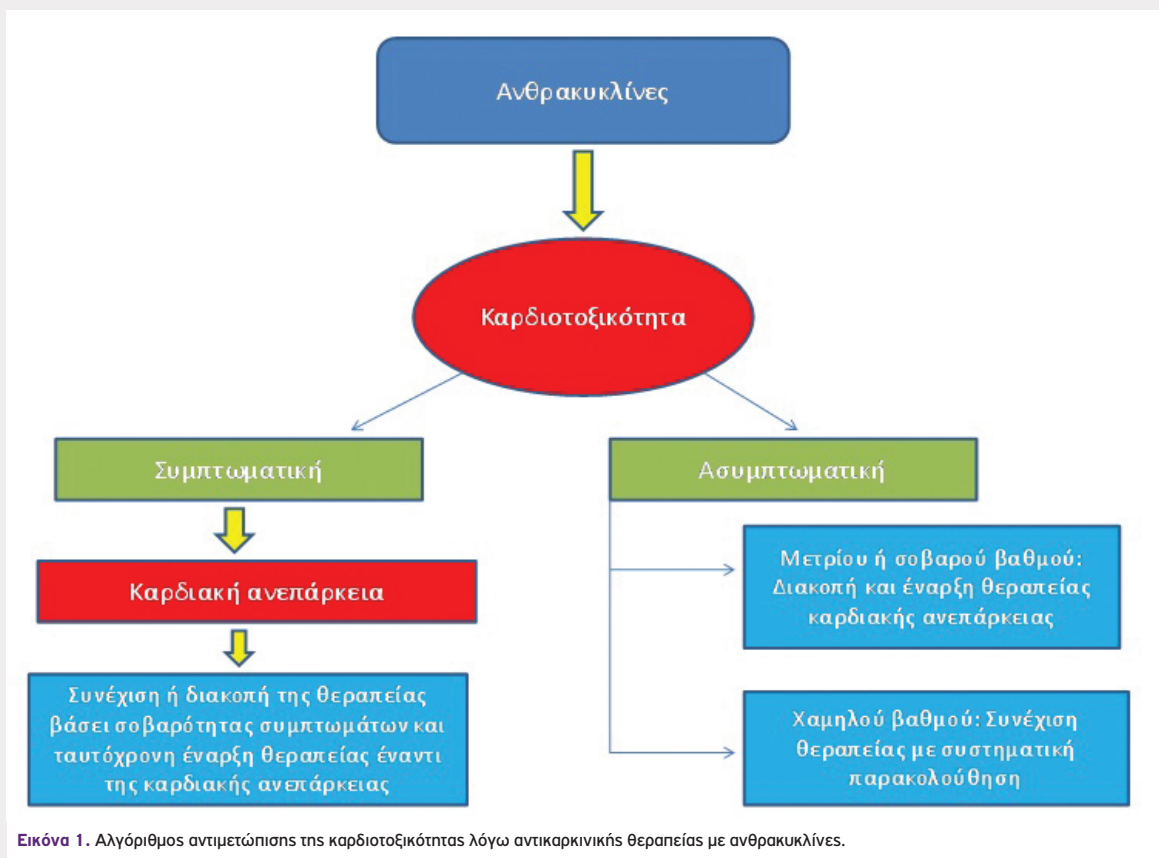
1. Αντικαρκινική θεραπεία με ανθρακυκλίνες και καρδιακή δυσλειτουργία

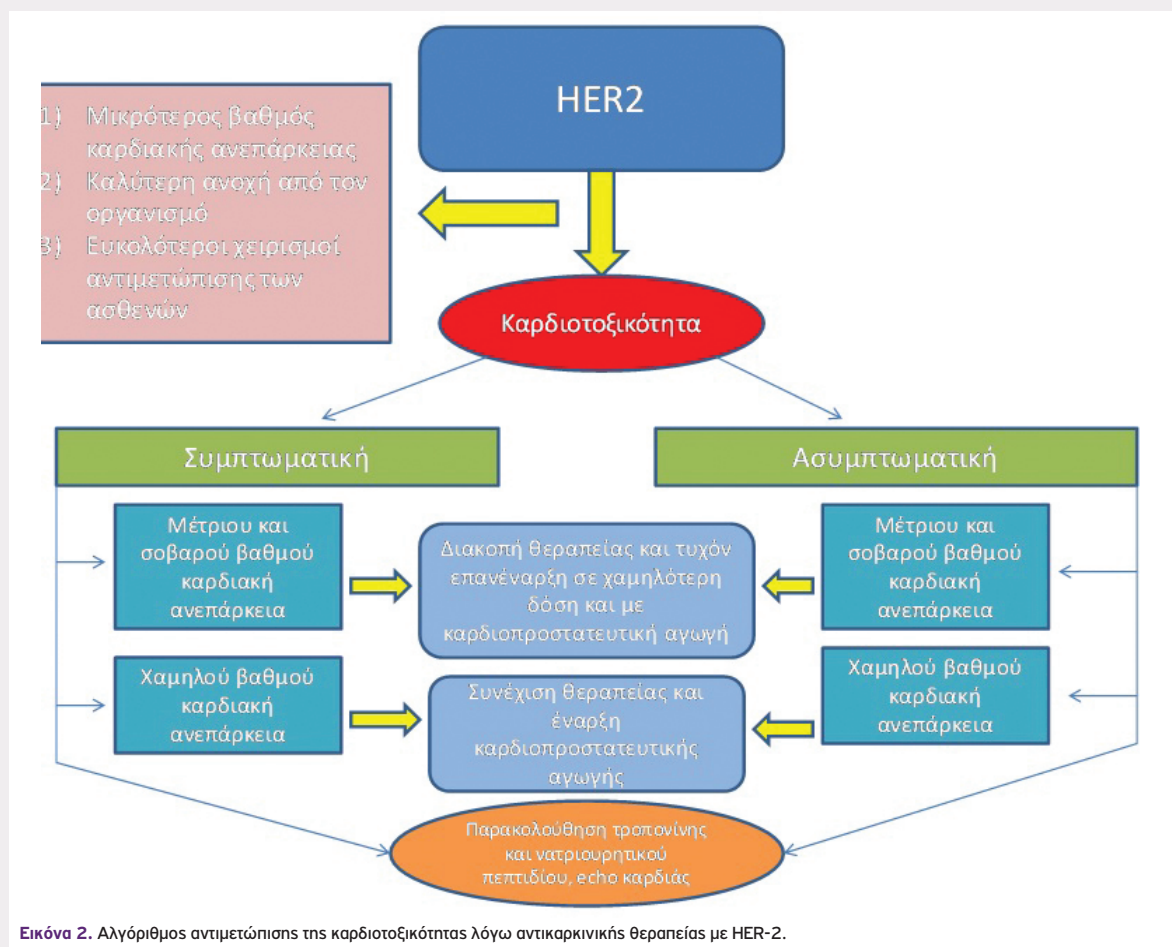
Οι ανθρακυκλίνες μπορεί να προκαλέσουν καρδιακή δυσλειτουργία (cancer treatment related cardiac dysfunction-CTRCD), η οποία οφείλεται στην έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες κατηγοριοποιούν τους ασθενείς με CTRCD σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς, και η αντιμετώπιση εξαρτάται από την βαρύτητα της καρδιακής δυσλειτουργίας (**Εικόνα 1**). Σε συμπτωματικούς ασθενείς είναι απαραίτητη η άμεση έναρξη θεραπείας έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευ-

θυντήριες οδηγίες, ενώ η απόφαση για συνέχιση ή διακοπή της θεραπείας με ανθρακυκλίνες εξαρτάται από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.¹² Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με μέτριο ή υψηλό βαθμό καρδιοτοξικότητα πρέπει άμεσα να διακοπεί η θεραπεία, ενώ σε αυτούς με ήπια τοξικότητα η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) ή σαρτανών και β-αποκλειστών, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Αν μετά από σοβαρή ή μέτρια CTRCD κρίνεται απαραίτητη η επανέναρξη της θεραπείας με ανθρακυκλίνες, μπορούν να χορηγηθούν λιποσωμική ανθρακυκλίνη και δεξτραζόνη στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης.¹³⁻¹⁵

2. Αντικαρκινική θεραπεία με HER-2 και καρδιακή δυσλειτουργία

Όπως και στις ανθρακυκλίνες, η θεραπεία μετά από καρδιοτοξικότητα προκληθείσα από HER-2 κατηγοριοποιείται βάσει της παρουσίας ή απουσίας συμπτωμάτων. Οι οδηγίες ωστόσο για



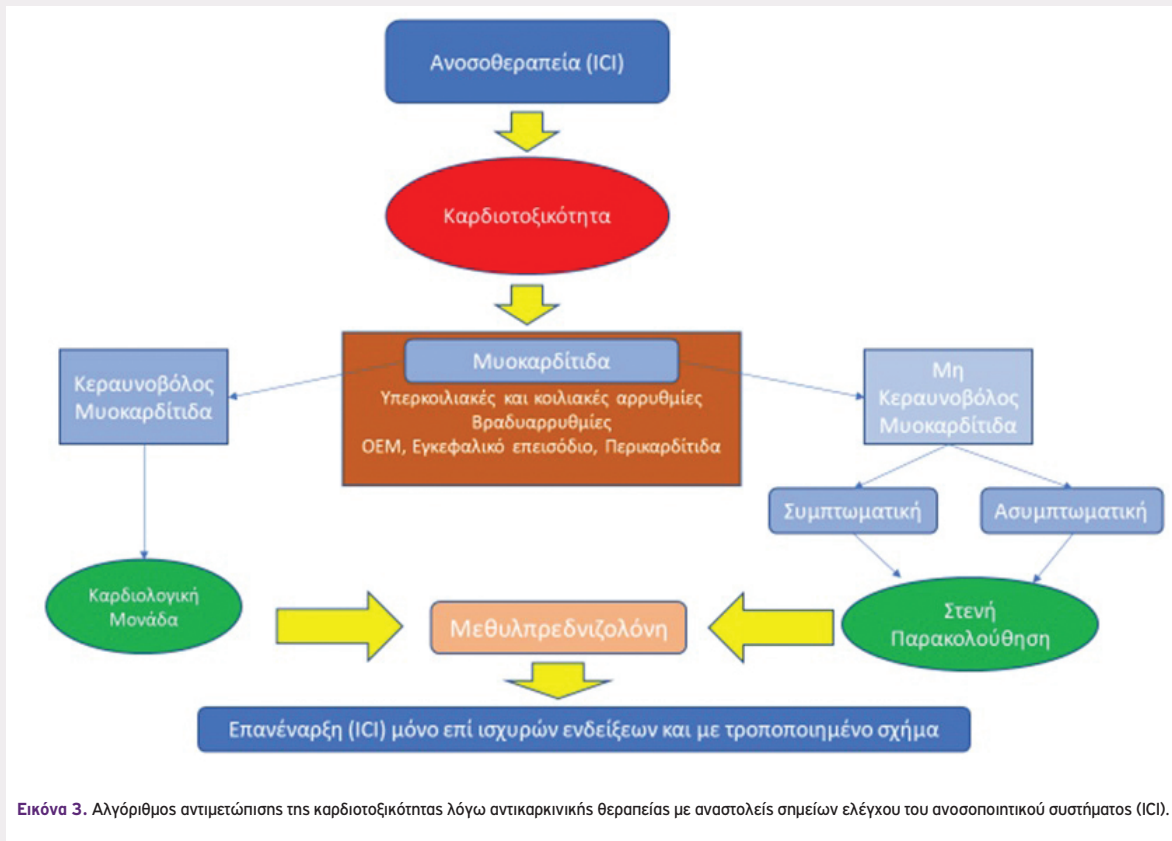


συνέχιση ή διακοπή της θεραπείας παρουσιάζουν πιο ήπια διαχείριση λόγω της υψηλότερης πιθανότητας ανάκαμψης της αριστερής κοιλίας (**Εικόνα 2**). Ωστόσο, σε συμπτωματικούς ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού τοξικότητα η θεραπεία με HER-2 διακόπτεται και εφαρμόζεται το πρωτόκολλο αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η επανέναρξη της θεραπείας με HER-2 αποφασίζεται από κοινού με τους ογκολόγους. Οι ασθενείς με ήπια συμπτωματική CTRCD πρέπει να τεθούν σε αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας και να αποφασιστεί σε συνεργασία με τους ογκολόγους η διακοπή ή η συνέχιση της θεραπείας. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μικρού και μέτριου βαθμού τοξικότητα, η θεραπεία δύναται να συνεχιστεί με εντατική ωστόσο παρακολούθηση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας και του νατριουρητικού πεπτιδίου, σε συνδυασμό με διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα αλλά και

πιθανή θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) και αναστολείς της αγγειοτασίνης καθώς και β-αποκλειστές.^{16,17}

3. Ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος και καρδιακή δυσλειτουργία

Η ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Checkpoint Inhibitors - ICI) σχετίζεται με πλήθος άμεσων και έμμεσων καρδιαγγειακών επιπλοκών οι οποίες σχετίζονται κυρίως με ανοσολογικής αρχής επιπλοκές. Στις άμεσες επιπλοκές περιλαμβάνονται η μυοκαρδίτιδα, υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες καθώς και βραδυαρρυθμίες, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), εγκεφαλικό επεισόδιο, περικαρδίτιδα, πρόκληση ή και επιδείνωση προϋπάρ-



χουσας δυσλιπιδαιμίας, σύνδρομο Takotsubo (Stress Cardiomyopathy), καθώς και μη φλεγμονώδης συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι έμμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη φλεγμονή οργάνων όπως ο θυρεοειδής, τα επινεφρίδια, η υπόφυση και το πάγκρεας, καθώς και αγγειακές επιπλοκές σε αρτηρίες και φλέβες που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης.¹⁸⁻²⁰

Αν και σπάνια, όταν προκληθεί μυοκαρδίτιδα από αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλά. Η υποψία για την διάγνωσή της θα τεθεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακά συμπτώματα, ή σε ασθενείς με μη καρδιακές ανοσολογικής αρχής επιπλοκές, όπως μυασθένεια, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που συνοδεύονται από αύξηση της τροπονίνης και νέες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές. Αν και υπάρχουν ειδικά διαγνωστικά κριτήρια (**Πίνακας 2**), οι κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν την ανάγκη επείγουσας έναρξης της θεραπείας, πριν την

εκπλήρωση όλων των κριτηρίων διάγνωσης (**Εικόνα 3**).^{21,22} Η επείγουσα καρδιακή απεικόνιση και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών μυοκαρδιακής βλάβης, όπως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ή ιογενής μυοκαρδίτιδα, επιβάλλονται. Η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης πρέπει να ξεκινήσει πριν τις επιβεβαιωτικές εξετάσεις σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, και η θεραπεία με ICI πρέπει να διακοπεί. Σε ό,τι αφορά τις απεικονιστικές τεχνικές, συστήνεται το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ενώ η χρήση της καρδιακής σάρωσης PET (Positron Emission Tomography) με φθοριοδεοξυγλυκόζη περιορίζεται από τη δυσκολία εφαρμογής νηστείας υδατανθράκων σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, η μυοκαρδιακή βιοψία συστήνεται επί υψηλής υποψίας και εφόσον τα εργαστηριακά και τα απεικονιστικά ευρήματα είναι ασαφή.^{23,24}

Η περαιτέρω ταξινόμηση σε κεραυνοβόλο και μη κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα καθορίζει το είδος και το περιβάλλον της θεραπείας. Οι ασθενείς με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, δηλαδή

ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ή κοιλιακές αρρυθμίες, θα πρέπει να νοσηλεύονται σε καρδιολογική μονάδα. Οι ασθενείς με μη κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα, συμπτωματικοί αλλά αιμοδυναμικά σταθεροί, ή ασυμπτωματικοί, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, ή νέου κολποκοιλιακού αποκλεισμού.²⁵

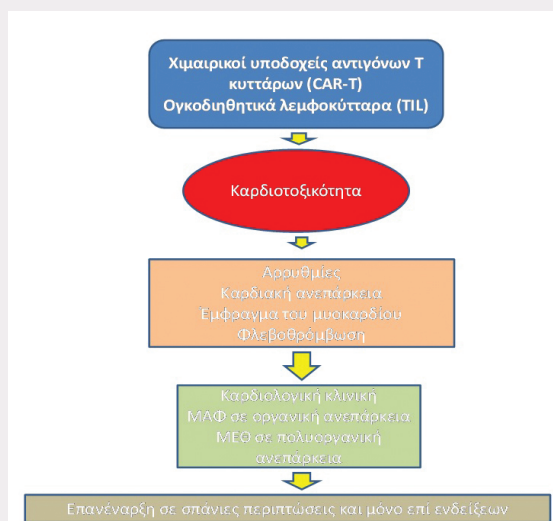
Τόσο οι ασθενείς με κεραυνοβόλο όσο και οι ασθενείς με μη κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα χρήζουν ενδοφλέβιας χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόσεις 500-1000mg για 3-5 μέρες, με στόχο τη δραστηκή μείωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν μια εφάπαξ δόση κορτικοειδών σε ασθενείς με υψηλή υποψία, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις που τα κορτικοειδή πρέπει να συνεχιστούν για αρκετές ημέρες, λόγω, π.χ., αιμοδυναμικής αστάθειας που δεν επιτρέπει την εκτέλεση μαγνητικής τομογραφίας. Η μετάβαση σε από του στόματος πρεδνιζόνη μπορεί να γίνει, εφόσον υπάρχει κλινική βελτίωση εντός των πρώτων 24-72 ωρών, με ύφεση των συμπτωμάτων, αποκατάσταση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού, ή μείωση της τιμής της καρδιακής τροπονίνης περισσότερο από 50%.^{26,27}

Εάν η θεραπεία δεν αποδώσει εντός 72 ωρών, τότε ο ασθενής είναι ανθεκτικός στη θεραπεία των στεροειδών. Δεν υπάρχει συμφωνία για το ιδανικό σχήμα μείωσης της δόσης των κορτικοειδών, ούτε σχετικά με τα σκευάσματα δευτερογενούς ανοσοκαταστολής. Η απόφαση για την πιθανή επανέναρξη ICI θα πρέπει να ληφθεί με την συνεργασία των ογκολόγων.²⁸

4. Χημειρικοί υποδοχείς αντιγόνων T κυττάρων (CAR-T), ογκοδιηθητικά λεμφοκύτταρα (TIL) και καρδιακή δυσλειτουργία

Οι περισσότερες επιπλοκές της θεραπείας με CAR-T οφείλονται στο σύνδρομο έκλυσης κυτταροκινών (CRS) και στο σύνδρομο νευροτοξικότητας που σχετίζεται με ανοσοκυτταρικούς παράγοντες. Οι βασικότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές των θεραπειών αυτών περιλαμβάνουν αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεβοθρόμβωση. Σε περίπτωση τέτοιων επιπλοκών, ο ασθενής χρήζει 24ωρης κα-

ταγραφής του καρδιακού ρυθμού, διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος και εκτίμησης βιοχημικών παραμέτρων, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία και η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας. Πολλές φορές οι ασθενείς χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ), ή ακόμα και σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) σε περίπτωση πολυοργανικής ανεπάρκειας ή κακοήθων αρρυθμιών. Η αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου έκλυσης κυτταροκινών λόγω χορήγησης της τοσιλιζουμάμπης και αντιμετωπίζεται με την χορήγηση κορτικοειδών. Σε ό,τι αφορά τις θεραπείες με ογκοδιηθητικά λεμφοκύτταρα (TIL), οι καρδιακές επιπλοκές, αν και συχνές, δεν επηρεάζουν την επιβίωση του ασθενούς, με αποτέλεσμα να μην απαιτείται κάποια πιο εξειδικευμένη, επιπλέον θεραπεία (Εικόνα 4).^{29,30}



Εικόνα 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της καρδιοτοξικότητας λόγω αντικαρκινικής θεραπείας με χημειρικούς υποδοχείς αντιγόνων T κυττάρων και ογκοδιηθητικά λεμφοκύτταρα. ΜΑΦ: μονάδα αυξημένης φροντίδας, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας.

5. Καρδιοτοξικότητα μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Παρόλο που η καρδιοτοξικότητα μετά από θεραπεία με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι σχετικά σπάνια, εντούτοις, όταν συμβεί είναι κλινικά σημαντική, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον τρόπο αντιμετώπισής της. Ο ρόλος της άσκησης, αν και θεωρητικά μπορεί να ωφελεί πριν την μεταμόσχευση, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.³¹

Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιο-ογκολογία

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology-ASCO) και του Αμερικάνικου Κολλεγίου Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine-ACSM), οι ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να ασκούνται σε όλα τα στάδια της νόσου, από την ημέρα της διάγνωσης, κατά τη διάρκεια εφαρμογής των θεραπευτικών σχημάτων, αλλά και στη μακροχρόνια φάση της επιβίωσης.^{32,33} Ωστόσο, λόγω της ετερογένειας των συμπτωμάτων και των παρενεργειών που προκύπτουν, τόσο από την ίδια τη νόσο όσο και από τα θεραπευτικά σχήματα που ακολουθούνται, προτείνεται η εφαρμογή εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης, τα οποία μπορεί να αναπροσαρμόζονται κατά τη διάρκεια των διαφορετικών φάσεων της θεραπείας.³⁴

Τί πρέπει να περιλαμβάνουν τα προγράμματα άσκησης των ογκολογικών ασθενών

Ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης για κάθε ογκολογικό ασθενή περιλαμβάνει συνδυασμό αερόβιας άσκησης, ασκήσεων με αντιστάσεις και ασκήσεων ευλυγισίας. Πιο συγκεκριμένα, οι ογκολογικοί ασθενείς θα πρέπει, αυξάνοντας προοδευτικά την διάρκεια και την ένταση της άσκησης, να συγκεντρώνουν 150 λεπτά μέτριας έντασης, ή 75 λεπτά υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης την εβδομάδα. Επίσης, προτείνεται να συμμετέχουν σε προγράμματα μυϊκής ενδυνάμωσης μεγάλων μυϊκών ομάδων, καθώς και ευλυγισίας, τουλάχιστον δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα.^{32,35}

Ειδικές επισημάνσεις και προφυλάξεις

- Οι μετεγχειρητικοί ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να κινητοποιούνται άμεσα μετά τη χειρουργική επέμβαση και να αποφεύγεται η παρατεταμένη κατάκλιση και η σωματική αδράνεια. Ως εκ τούτου, οι χειρουργηθέντες ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ξεκινούν περπάτημα στους εσωτερικούς χώρους του νοσοκομείου ή της οικίας τους για πέντε έως δέκα λεπτά, δύο φορές την ημέρα, από την πρώτη κιάλας μετεγχειρητική ημέρα.³⁶
- Όσον αφορά τις μυϊκές ομάδες και τις αρθρώσεις που έχουν πληγεί από χειρουργικές επεμβάσεις, ή λόγω θεραπείας με στεροειδή ή

ακτινοβολία, οι ασκήσεις ευλυγισίας θα πρέπει να προηγούνται των ασκήσεων με αντιστάσεις. Οι ασκήσεις με αντιστάσεις θα πρέπει να ξεκινούν αφού πρώτα έχει αποκατασταθεί το φυσιολογικό εύρος κίνησης στην πληγείσα άρθρωση (π.χ., οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή θα πρέπει να αποφεύγουν τις ασκήσεις με αντιστάσεις για τον μείζονα θωρακικό και το δελτοειδή μυ μέχρι να αποκατασταθεί το εύρος κίνησης στην ωμική ζώνη).³⁷

- Οι ασκήσεις με αντιστάσεις δεν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ούτε επιδεινώνουν το υπάρχον λεμφοίδημα. Αντιθέτως, η εποπτευόμενη άσκηση με αντιστάσεις, με προοδευτική αύξηση της επιβάρυνσης, είναι ευεργετική έναντι του λεμφοιδήματος. Οι επιβίωσαντες από καρκίνο με διαγνωσμένο λεμφοίδημα συστήνεται να ασκούνται φορώντας τους ειδικούς ελαστικούς επιδέσμους συμπίεσης στην περιοχή του λεμφοιδήματος.³⁸⁻⁴⁰

- Εφόσον οι ασθενείς εμφανίζουν περιοδικά σταξιά ή ζάλη, ή έχουν περιφερική αισθητική νευροπάθεια, συστήνεται η αποφυγή δραστηριοτήτων που απαιτούν ισορροπία και νευρομυϊκό συντονισμό (π.χ., προτιμάται η χρήση στατικού ποδηλάτου έναντι κυλιόμενου διαδρόμου, ή η άσκηση στο νερό).^{41,42}

- Κατά την εργοσπιρομετρική αξιολόγηση αυτών των ασθενών, σε περίπτωση που υπάρχουν πληγές στη στοματική κοιλότητα, συστήνεται η χρήση μάσκας προσώπου έναντι του ελαστικού επιστομίου.⁴³

- Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο στα οστά επιτρέπεται να ασκούνται, αλλά η διαχείριση αυτών των ασθενών είναι εξαιρετικά εξατομικευμένη και εξαρτάται από τη θέση, την έκταση και τη σταθερότητα των οστικών μεταστάσεων. Αρχικά, πριν από τις δοκιμασίες αξιολόγησης, ή τις συνεδρίες άσκησης, κρίνεται απαραίτητη η επικοινωνία με την ιατρική ομάδα για τη λήψη βασικών ιατρικών πληροφοριών και την εκτίμηση κινδύνου σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών (π.χ. κάταγμα στα οστά, ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού). Γενικά, οι δραστηριότητες που έχουν χαρακτηριστικά έντονης πρόσκρουσης (π.χ. τρέξιμο, άλματα, αθλήματα επαφής) θα πρέπει να αποφεύγονται, ενώ θα πρέπει να δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στη σωστή στάση του σώ-

ματος, τις ελεγχόμενες κινήσεις και τη σωστή τεχνική εκτέλεσης των ασκήσεων. Τέλος, συστήνεται η εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης υπό την επίβλεψη εξειδικευμένων επαγγελματιών άσκησης.^{43,44}

Κλινικά συμβάματα σχετιζόμενα με θεραπευτικές παρεμβάσεις κατά του καρκίνου.

Σύνδρομο Takotsubo

Υπάρχει μια πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν σύνδρομο Takotsubo στους καρκινοπαθείς, όπως ορισμένοι τύποι αντικαρκινικών θεραπειών καθώς και το ψυχολογικό στρες που συνοδεύει τον ασθενή. Όπως και στις περιπτώσεις μη καρκινοπαθών ασθενών, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν αξονική ή επεμβατική στεφανιογραφία και μαγνητική τομογραφία για την ανάδειξη εμφράκτου ή μυοκαρδίτιδας. Στην περίπτωση φαρμακευτικής αιτιολογίας Takotsubo, όπως μετά από χορήγηση 5-φθοριουρακίλης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, όπως και η χορήγηση φαρμάκων που επιμηκύνουν το διάστημα QT. Η επιλογή επανέναρξης της θεραπείας πρέπει να γίνει κατόπιν συζήτησης με τους ογκολόγους, υπολογίζοντας τα οφέλη έναντι των δυσμενών επιπτώσεων. Τέλος, στην περίπτωση που η χορήγηση ICIs προκάλεσε το σύνδρομο Takotsubo, κρίνεται απαραίτητη η έναρξη κορτικοστεροειδών, εφόσον αυτό έχει επιβεβαιωθεί με μαγνητική τομογραφία καρδιάς.⁴⁵

Στεφανιαία νόσος

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίου επεισοδίου, είτε λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας, είτε λόγω αγγειόσπασμου (κυρίως από φθοροπυριμιδίνες) και θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων. Η διάγνωση τίθεται όπως και στους μη καρκινοπαθείς, ωστόσο λόγω συχνών άτυπων συμπτωμάτων, σημαντικός είναι ο ρόλος της ηχοκαρδιογραφίας, τόσο στη διάγνωση όσο και στη διαφορική διάγνωση. Είναι γεγονός, ότι οι ασθενείς με καρκίνο οδηγούνται λιγότερο συχνά σε επεμβατική στεφανιογραφία μολοντί, κατά γενικό κανόνα, μετεπεμβατικά τα αποτελέσματα είναι θετικά και χωρίς πολλές επιπλοκές. Ωστόσο,

σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσωση του διαστήματος ST (NSTEMI) και καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, οι σχετικές μελέτες δεν έχουν δείξει όφελος έπειτα από επεμβατική αντιμετώπιση. Κατά γενικό κανόνα, λοιπόν, ασθενείς με OEM και με εικόνα STEMI, ή υψηλού κινδύνου NSTEMI, η επεμβατική στεφανιογραφία κρίνεται απαραίτητη, εκτός και αν ο ασθενής δεν ξεπερνά σε προσδόκιμο ζωής τους 6 μήνες και/ή ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλός, οπότε προτιμάται η συντηρητική θεραπεία.^{46,47}

Σε περίπτωση που κρίνεται αναγκαία η τοποθέτηση stent, προτιμώνται φαρμακοεκλυτικά stent 3ης γενιάς συνοδεύα διπλής ανταιοπηκτικής αγωγής, συνήθως ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης, η οποία πρέπει να είναι κατά το δυνατόν η συντομότερη (1-3 μήνες), ενώ όταν δίνεται triπλή αντιθρομβωτική αγωγή (διπλή ανταιοπηκτική και NOAC ή κουμαρινικά) σε ορισμένες εξειδικευμένες περιπτώσεις δεν πρέπει να ξεπερνάει την διάρκεια 1 εβδομάδας και αυτό σε συνθήκες νοσοκομειακής νοσηλείας. Σε περίπτωση που οι ασθενείς έχουν προσδόκιμο ζωής που ξεπερνά τον ένα χρόνο, τότε μπορεί να διενεργηθεί και χειρουργείο παράκαμψης (bypass) με την χρήση αρτηριακού μοσχεύματος.^{46,48}

Οι οδηγίες εξειδικεύονται περισσότερο, όταν οι ασθενείς είναι θρομβοπενικοί, ταξινομούμενοι σε κατηγορίες βάσει του αριθμού των αιμοπεταλίων τους. Σε περιπτώσεις που ο αριθμός αυτός είναι κάτω των 30.000/μλ ή 50.000/μλ, οι ασθενείς δεν δύναται να υποβληθούν σε στεφανιογραφία ή χειρουργείο bypass παρά μόνο σε διαγνωστική αξονική αγγειογραφία, μέσω κερκιδικής έγχυσης σκιαγραφικού και με συστηματική παρακολούθηση, προσαρμόζοντας τόσο τις δόσεις της ηπαρίνης όσο και την τυχόν μετάγγιση αιμοπεταλίων, εάν ο αριθμός τους είναι κάτω των 20.000/μλ. Καλό είναι να αποφεύγεται η ασπιρίνη σε περιπτώσεις ασθενών με αιμοπετάλια κάτω των 10.000/μλ, η κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με αιμοπετάλια κάτω των 30.000/μλ και η πρασουγρέλη με την τικαγρελόρη σε τιμές αιμοπεταλίων κάτω των 50.000/μλ. Σε περιπτώσεις αγγειόσπασμου από φθοροπυριμιδίνες, εφόσον έχει αποκλειστεί η στεφανιαία νόσος, οι ασθενείς χρήζουν συστηματικής ενδονοσοκομειακής παρακολούθησης με χορήγηση νιτρωδών και ανταγωνιστών ασβε-

στίου, ενώ η χημειοθεραπεία διακόπτεται η τροποποιείται βάσει του σταδίου του καρκίνου.⁴⁶⁻⁴⁹

Στα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα, οι ογκολογικοί ασθενείς ακολουθούν τον ίδιο αλγόριθμο με τους μη ογκολογικούς, ωστόσο η απόφαση για επεμβατική θεραπεία θα πρέπει να συναποφασιστεί με τους ογκολόγους και η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής να είναι βραχεία και να εξατομικεύεται, με στόχο την μείωση πιθανής αιμορραγίας.⁴⁶

Βαλβιδοπάθειες

Οι δύο βασικές κατηγορίες ασθενών με βαλβιδοπάθειες είναι οι ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα βαλβιδοπάθεια και οι ασθενείς που αναπτύσσουν βαλβιδοπάθεια κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας. Και στις δύο κατηγορίες, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής και Καρδιοθωρακοχειρουργικής Εταιρείας, με ταυτόχρονη συνεκτίμηση επιπλέον παραμέτρων, όπως η πρόγνωση και το στάδιο του καρκίνου, η δυνατότητα ή όχι για χειρουργείο, η ανάγκη για άμεση έναρξη ογκολογικής θεραπείας και η ύπαρξη επιπλοκών, όπως η ενδοκαρδίτιδα.⁵⁰

Αρρυθμίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν συστάσεις για τη διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής, των κοιλιακών αρρυθμιών, των αρρυθμιών μακρού διαστήματος QT και των βραδυαρρυθμιών. Η εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να ενέχει επιπλέον παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, περιλαμβάνοντας τον αυξημένο βαθμό φλεγμονής, παρανεοπλασματικά σύνδρομα, τη διήθηση ή την επίδραση στην καρδιά επιπλοκών του καρκίνου, το χειρουργείο για την αντιμετώπιση του καρκίνου καθώς και ορισμένες από τις χορηγούμενες θεραπείες. Η θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις μη αιμοδυναμικής αστάθειας είναι η χορήγηση β-αποκλειστών.⁵¹

Όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή, ο αλγόριθμος που προτείνεται βασίζεται σε πέντε βασικούς πυλώνες: ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος, ο κίνδυνος αιμορραγίας, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, η διαθεσιμότητα του φαρμάκου και η επιθυμία του ασθενή. Τα γνωστά

σκορ CH₂DS₂-VASc και HAS-BLED, εκτίμησης του θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου αντίστοιχα, χρησιμοποιούνται, με την συνεκτίμηση ωστόσο και άλλων παραγόντων, όπως η θρομβοκυτταροπενία, η παρουσία καρκίνων του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος, καθώς και τυχόν ενεργός αιμορραγία εξαιτίας της κακοήθειας. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ έχουν ένδειξη σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα και στένωση της μιτροειδούς, ενώ στους υπόλοιπους προτιμώνται τα από του στόματος αντιπηκτικά και ως δεύτερη επιλογή οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.^{52,53}

Οι κοιλιακές αρρυθμίες

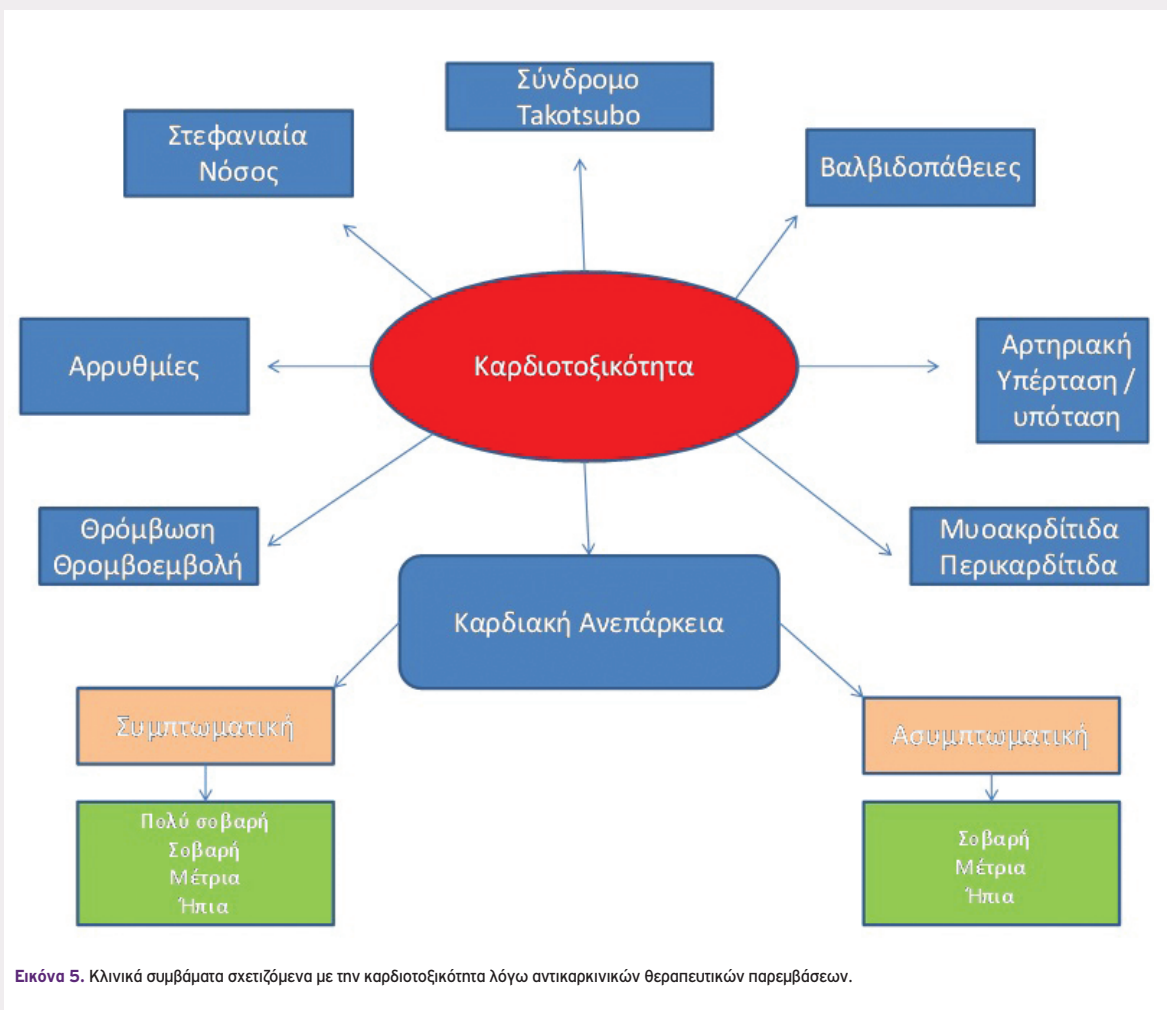
Οι περισσότερες κοιλιακές αρρυθμίες προέρχονται από παράταση του διαστήματος QT, οδηγώντας σε κοιλιακή ταχυκαρδία torsades de pointes (TdP). Ο κίνδυνος για TdP αυξάνεται δύο - τρεις φορές, όταν το διορθωμένο QT (QTc) είναι ίσο ή ξεπερνάει τα 500ms, ενώ κάτω από αυτή την τιμή η πιθανότητα για TdP είναι μικρή. Η φόρμουλα Fredericia συστήνεται για τον υπολογισμό του QTc, λόγω της καλύτερης ευαισθησίας της σε υψηλή και χαμηλή καρδιακή συχνότητα. Διάφορες θεραπείες κατά του καρκίνου έχουν συσχετισθεί με πρόκληση παράτασης του QTc και όταν επισυμβούν TdP ή εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες, κρίνεται απαραίτητη η διακοπή του αντίστοιχου αντικαρκινικού φαρμάκου που τις προκαλεί. Σε περίπτωση παράτασης του QTc απουσία κοιλιακών αρρυθμιών, εφαρμόζεται πάλι διακοπή του αντίστοιχου φαρμάκου, άμεση αποκατάσταση των ηλεκτρολυτών και καθημερινή παρακολούθηση του ΗΚΓ μέχρι το QTc να επανέλθει στα φυσιολογικά όρια. Ασθενείς με QTc μεταξύ 480-500ms πρέπει να υποβάλλονται σε εβδομαδιαία παρακολούθηση του ΗΚΓ, ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία. Σε περίπτωση απόφασης για επάναρση της θεραπείας μετά από προσωρινή διακοπή της, κρίνεται απαραίτητη η εβδομαδιαία καταγραφή ΗΚΓ για τις πρώτες 4-6 εβδομάδες και μετά μηνιαίως. Σε περίπτωση κοιλιακής αρρυθμίας και προσδόκιμου επιβίωσης άνω του ενός έτους, και κατόπιν συζήτησης με τους ογκολόγους, οι ασθενείς σε ορισμένες περιπτώσεις δύνανται να υποβληθούν σε εμφύτευση απινιδωτή ή και σε κατάλυση (ablation).⁵⁴

Βραδυαρρυθμίες

Βραδυαρρυθμίες που σχετίζονται άμεσα με την αντικαρκινική θεραπεία είναι λιγότερο συχνές. Σε περίπτωση βραδυκαρδίας ή δυσλειτουργίας στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα που προκαλείται από ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (ICIs), κρίνεται απαραίτητη η συστηματική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση με ταυτόχρονη νοσηλεία. Η φλεβοκομβική βραδυκαρδία είναι μια από τις παρενέργειες των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων και των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης. Σε συμπτωματικούς ασθενείς, η απόφαση για διακοπή ή συνέχιση της θεραπείας, καθώς και για μόνιμη βηματοδότηση, κρίνεται απαραίτητη κατόπιν συνεκτίμησης ογκολόγων και καρδιολόγων.⁵⁴

Αρτηριακή υπέρταση

Η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εντός φυσιολογικών ορίων στους ογκολογικούς ασθενείς στοχεύει στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στην αποφυγή επιπλοκών που θα οδηγήσουν στη διακοπή της θεραπείας. Αρτηριακή υπέρταση μπορεί να προκληθεί με άμεσο τρόπο, από θεραπείες όπως με ibrutinib ή με αναστολείς ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου, καθώς και με έμμεσο τρόπο, είτε με την χρήση κορτικοειδών είτε από παράγοντες όπως ο πόνος και η παχυσαρκία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες ποικίλουν με βάση την πρόγνωση της νόσου και γίνονται πιο ελαστικές σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, θέτοντας τα όρια μεταξύ 140-160 mm Hg για την συστολική πίεση (ΣΑΠ) και μεταξύ 90-100 mm Hg για τη δια-



στολική (ΔΑΠ). Για ασθενείς με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, ο στόχος είναι η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης κάτω από 140 mm Hg για τη συστολική και κάτω από 90 mm Hg για τη διαστολική πίεση, με σύσταση για αυστηρότερη ρύθμισή της (ΣΑΠ < 130 mm Hg και ΔΑΠ < 80 mm Hg), εφόσον η αντιυπερτασική θεραπεία είναι καλά ανεκτή.^{55,56}

Οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης θεωρούνται τα φάρμακα πρώτης εκλογής, με την ομάδα των διυδροπυριδινών από τους ανταγωνιστές ασβεστίου να ακολουθούν, ενώ οι μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) δεν προτείνονται, για αποφυγή πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.⁵⁵

Θρομβωση και θρομβοεμβολή

Οι θρομβώσεις και οι εμβολές είναι πολύ πιο συχνές στους ογκολογικούς ασθενείς, με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) να αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας. Αξίζει να αναφερθεί, ότι στην κατηγορία σύστασης ΙΑ πλην των ΗΧΜΒ ανήκουν και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά DOAC, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ανεγχείρητους καρκίνους του πεπτικού και του ουροποιητικού συστήματος, προτείνονται οι ΗΧΜΒ.^{57,58} Τέλος, σε ασθενείς νοσηλεύομενους ή κατακεκλιμένους για μεγάλο χρονικό διάστημα συστήνεται η χορήγηση ΗΧΜΒ, ενώ σε ασθενείς με μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις σε κοιλιά ή λεκάνη οι ΗΧΜΒ πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον για 1 μήνα μετά την επέμβαση.^{46,59,60}

Άλλα συμβάματα και αντιμετώπισή τους

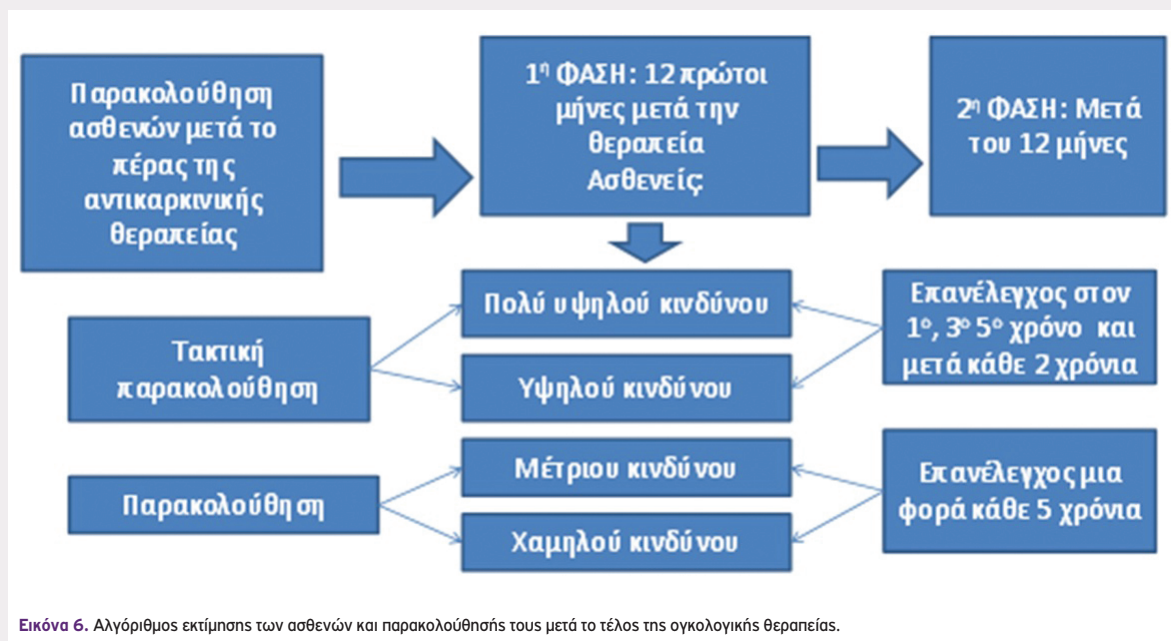
Οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν συστάσεις για την αντιμετώπιση της περιφερικής αγγειοπάθειας, της πνευμονικής υπέρτασης, καθώς και της περικαρδίτιδας/περικαρδιακής συλλογής. Πνευμονική υπέρταση μπορεί να προκληθεί σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν τον ανταγωνιστή της τυροσινικής κινάσης *desatinib* εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για πνευμονική υπέρταση, ενώ, όταν η ταχύτητα ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας ξεπεράσει τα 3,4 m/s, το *desatinib* πρέ-

πει να διακοπεί και να γίνει δεξιάς καθετηριασμός για επιβεβαίωση της διάγνωσης.⁶¹

Η αντιμετώπιση της περικαρδίτιδας ακολουθεί τις αντίστοιχες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Ασθενείς με μικρού προς μέτριου βαθμού περικαρδιακή συλλογή υγρού (> 4 mm και < 20 mm) προερχόμενη από κακοήθεια χρήζουν επανεκτίμησης στις πρώτες 7-14 μέρες από το εύρημα και ακολούθως κάθε 4-6 εβδομάδες, εκτός και αν απαιτηθεί παρέμβαση. Σε περίπτωση που η περικαρδίτιδα συσχετίζεται με την ανοσοθεραπεία, ο καρδιολόγος οφείλει να διενεργήσει το τρίπτυχο ελέγχου ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογραφήματος και καρδιακών ενζύμων για την εκτίμηση της ίδιας της περικαρδίτιδας, καθώς και τυχόν συνύπαρξή της με μυοκαρδίτιδα. Σε περίπτωση που η περικαρδιακή συλλογή είναι μέτρίου προς σοβαρού βαθμού, η ανοσοθεραπεία διακόπτεται με ταυτόχρονη έναρξη κολχικίνης και πρεδνιζολόνης, με σκοπό τον περιορισμό της φλεγμονής, ενώ κρίνεται απαραίτητη η συνεκτίμηση με τους ογκολόγους για τον χρόνο επανέναρξης ή τροποποίησης της αγωγής.⁶²

Εκτίμηση των ασθενών και παρακολούθησή τους μετά το τέλος της ογκολογικής θεραπείας

Η εκτίμηση των ασθενών μετά το πέρας της θεραπείας χωρίζεται σε 2 φάσεις, με την πρώτη να αφορά τους πρώτους 12 μήνες και τη δεύτερη μετά το πέρας αυτού του διαστήματος, περιλαμβάνοντας τόσο τους ενήλικους όσο και τους ανήλικους ασθενείς, οι οποίοι επιβίωσαν από τον καρκίνο και έχουν καλή πρόγνωση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται εκ νέου, σε ό,τι αφορά τον πρώιμο και τον όψιμο κίνδυνο, σε τέσσερις ομάδες πολύ υψηλού, υψηλού, μετρίου και χαμηλού κινδύνου. Πολύ υψηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς πολύ υψηλού και υψηλού κινδύνου καρδιοτοξικότητας πριν την θεραπεία, ασθενείς που έλαβαν θεραπείες με κίνδυνο όψιμης εμφάνισης επιπλοκών, καθώς και οι ασθενείς που εμφάνισαν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας λόγω της θεραπείας, ή ασθενείς που εμφανίζουν νέες διαταραχές στο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, παθολογική αύξηση των βιοδεικτών, ή συμπτωματολογία με την λήξη της θεραπείας. Θεραπείες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν δόσεις δοξορουμπικίνης άνω των 250 mg/m², ή ισο-



δύναμη ακτινοθεραπεία άνω των 15 Gy μέσης καρδιακής δόσης, καθώς και η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Οι ασθενείς αυτοί στην πρώτη φάση των 12 μηνών οφείλουν να έχουν τακτική καρδιολογική παρακολούθηση και εκπαίδευση, με σκοπό την τροποποίηση και βελτίωση του τρόπου ζωής και των συνηθειών τους (υγιεινή διατροφή, διακοπή καπνίσματος, τακτική σωματική άσκηση, κ.λπ.), καθώς η καρδιοτοξικότητα είναι σημαντικός παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στην πενταετία μετά την ολοκλήρωση της αντικαρκινικής θεραπείας, γίνεται επανεκτίμηση του κινδύνου των ασθενών. Η επανεκτίμηση, καθώς και ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος, γίνεται κάθε 5 χρόνια στους ενήλικους ασθενείς μέτριου και χαμηλού κινδύνου, ενώ στους υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου η επανεκτίμηση γίνεται στον πρώτο, τρίτο και πέμπτο χρόνο μετά τη θεραπεία (**Εικόνα 6**). Για τα παιδιά και τους εφήβους, η επανεκτίμηση γίνεται κάθε 5 χρόνια στις πρώτες δύο ομάδες και κάθε 2 χρόνια στις ομάδες υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου.^{63,64}

Σε περίπτωση που συνυπάρχει νόσος καρωτίδων ή νεφρική νόσος, και ακτινοθεραπεία στην περιοχή του τραχήλου, του προσώπου ή στην κοιλιακή χώρα, αντίστοιχα, συστήνεται υπέρηχος αρτηριών ή νεφρών, αντίστοιχα, και επανέλεγχος κάθε 5-10 χρόνια.

Ειδικές ομάδες

Ομάδες ασθενών, όπως ασθενείς με καρδιακούς όγκους, καρδιακή αμυλοείδωση, μόνιμο βηματοδότη ή απινιδωτή, καθώς και έγκυοι με κακοήθεια χρήζουν συστηματικότερης και πιο αυξημένης φροντίδας με τακτικότερο καρδιολογικό έλεγχο ή και νοσηλεία, ειδικά όταν η θεραπεία περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, θεραπείες οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.

Συμπερασματικά, είναι δεδομένο ότι οι ασθενείς με καρκίνο αυξάνονται, με ταυτόχρονη ανάπτυξη πληθώρας νέων και διαφορετικών θεραπειών κατά του καρκίνου, οι οποίες έχουν αυξήσει θεαματικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών. Ωστόσο, ένα από τα τιμήματα αυτών των θεραπειών είναι η καρδιοτοξικότητα, της οποίας η πρόγνωση, η διάγνωση και η αντιμετώπιση αποτελεί το σημαντικότερο πεδίο της καρδιο-ογκολογίας. Οι αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως σκοπό τη σύνοψη των βασικότερων κινδύνων αλλά και των συστάσεων που πρέπει να ακολουθούνται για τους ασθενείς αυτούς, με σκοπό την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος έναντι της καρδιοτοξικότητας. Απευθύνονται σε ογκολόγους και καρδιολόγους που χειρίζονται ασθενείς με καρκίνο και παρέχουν εξατομικευμένες συστάσεις

παρακολούθησης, προσαρμοσμένες στο είδος της αντικαρκινικής θεραπείας και σε προϋπάρχουσες συννοσηρότητες. Παράλληλα, εξειδικευμένα προγράμματα άσκησης- και αποκατάστασης για τους ογκολογικούς ασθενείς αναπτύσσονται και διευρύνονται όλο και περισσότερο με σκοπό την βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής τους λειτουργίας, καθώς και την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής τους. Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρονται σε μελλοντικές προοπτικές στην καρδιο-ογκολογία, όπως η εκπαίδευση, η έρευνα, ο έλεγχος της εγκυρότητας των μοντέλων εκτίμησης κινδύνου καρδιοτοξικότητας των HFA-ICOS, καθώς και του ρόλου της γενετικής προδιάθεσης εμφάνισης καρδιοτοξικότητας μετά από συγκεκριμένες αντικαρκινικές θεραπείες.⁶⁴

Βιβλιογραφία

- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, Herrmann J, Porter C, Lyon AR, Lancellotti P, Patel A, DeCara J, Mitchell J, Harrison E, Moslehi J, Witteles R, Calabro MG, Orecchia R, de Azambuja E, Zamorano JL, Krone R, Iakobishvili Z, Carver J, Armenian S, Ky B, Cardinale D, Cipolla CM, Dent S, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. PMID: 31959335; PMCID: PMC8019325. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):839. doi: 10.1093/eurheartj/ehw562. PMID: 27567406.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS, von Haehling S, Maack C, Pudil R, Barac A, Thavendiranathan P, Ky B, Neilan TG, Belenkov Y, Rosen SD, Iakobishvili Z, Sverdlov AL, Hajjar LA, Macedo AVS, Manisty C, Ciardiello F, Farmakis D, de Boer RA, Skouri H, Suter TM, Cardinale D, Witteles RM, Fradley MG, Herrmann J, Cornell RF, Wechelaker A, Mauro MJ, Milojkovic D, de Lavalade H, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic PM, Chioncel O, Thum T, Bauersachs J, Andres MS, Wright DJ, López-Fernández T, Plummer C, Lenihan D. 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 of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326.
- Lewis CM. Implications for heart failure prevention and treatment of cardiotoxicity in the cancer patient. *Heart Lung*. 2013 Jan-Feb;42(1):4. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.10.001. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23245378.
- Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018 Jun 19;20(7):55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z. PMID: 29923056; PMCID: PMC6008350.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):839. doi: 10.1093/eurheartj/ehw562. PMID: 27567406.
- Bhasin V, Vakilpour A, Scherrer-Crosbie M. Statins for the Primary Prevention of Anthracycline Car-

- diotoxicity: A Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep.* 2024 Oct;26(10):1197-1204. doi: 10.1007/s11912-024-01579-6. Epub 2024 Jul 13. PMID: 39002055; PMCID: PMC11480194.
7. Alizadehasl A, Ghadimi N, Kaveh S, Maleki M, Ghavamzadeh A, Noohi F, Hosseinifard H. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021 Feb;43(1):25-34. doi: 10.1007/s11096-020-01146-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910372.
 8. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy.* 2020;65(3-4):65-76. doi: 10.1159/000510573. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33049738.
 9. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, Sun F, Vozenin MC, Faivre Finn C; IASLC Advanced Radiation Technology committee. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol.* 2021 Feb;16(2):216-227. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.002. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278607; PMCID: PMC7870458.
 10. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021 Sep;26(5):1159-1173. doi: 10.1007/s10741-020-09968-2. PMID: 32410142.
 11. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Wondafrash DZ, Berhe AH. The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 May 10;2020:4965171. doi: 10.1155/2020/4965171. PMID: 32454939; PMCID: PMC7238386.
 12. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity - are we about to clear this hurdle? *Eur J Cancer.* 2023 May;185:94-104. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.019. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36966697.
 13. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1257:181-192. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15. PMID: 32483740.
 14. Divakaran S, Nohria A. Statin Therapy for Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity - Another Defeat for Cardioprotection? *NEJM Evid.* 2022 Sep;1(9):EVIDe2200166. doi: 10.1056/EVIDe2200166. Epub 2022 Aug 23. PMID: 38319795.
 15. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chahine A, Ahmed S, Osman K, Hassan M, Bachuwa G, Bhatt DL. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2018 Dec 1;122(11):1959-1964. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.039. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30292333.
 16. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol.* 2009 Apr;4(2):77-88. doi: 10.1007/s11523-009-0112-2. Epub 2009 May 6. PMID: 19418111.
 17. Bachir B, Anouti S, Abi Jaoude J, Kayali M, Tfayli A, de Azambuja E, Poortmans P, Zeidan YH. Evaluation of Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy and Trastuzumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 May 1;113(1):135-142. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.159. Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986381.
 18. Lipe DN, Rajha E, Wechsler AH, Gaeta S, Palaskas NL, Alhajji Z, Viets-Upchurch J, Chافتari P. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors and CAR T-cell therapy. *Am J Emerg Med.* 2021 Dec;50:51-58. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.014. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34274878.
 19. Gan L, Liu D, Ma Y, Chen X, Dai A, Zhao S, Jin X, Gu G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Current status and future challenges. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 30;13:962596. doi: 10.3389/fphar.2022.962596. PMID: 36110551; PMCID: PMC9468595.
 20. Eftekhari SP, Yazdanpanah N, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors and cardiotoxicity: possible mechanisms, manifestations, diagnosis and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Nov;21(11):1211-1228. doi: 10.1080/14737140.2021.1979396. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34511008.
 21. Sharma A, Alexander G, Chu JH, Markopoulos A, Maloul G, Ayub MT, Fidler MJ, Okwuosa TM. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiotoxicity: A Comparative Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2024 May 21;13(10):e032620. doi: 10.1161/JAHA.123.032620. Epub 2024 May 18. PMID: 38761070; PMCID: PMC11179795.
 22. Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, Boussouar S, Nguyen LS, Procureur A, Stein F, Fenioux C, Devos P, Gougis P, Dres M, Demoule A, Psimaras D, Lenglet T,

- Maisonobe T, De Chambrun MP, Hekimian G, Straus C, Gonzalez-Bermejo J, Klatzmann D, Rigolet A, Guillaume-Jugnot P, Champtiaux N, Benveniste O, Weiss N, Saheb S, Rouvier P, Plu I, Gandjbakhch E, Kerneis M, Hammoudi N, Zahr N, Llontop C, Morelot-Panzini C, Lehmann L, Qin J, Moslehi JJ, Rosenzweig M, Similowski T, Allenbach Y. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov.* 2023 May 4;13(5):1100-1115. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1180. PMID: 36815259.
23. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L, Kitis RN. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest.* 2021 Mar 1;131(5):e145186. doi: 10.1172/JCI145186. PMID: 33645548; PMCID: PMC7919710.
24. Munir AZ, Gutierrez A, Qin J, Lichtman AH, Moslehi JJ. Immune-checkpoint inhibitor-mediated myocarditis: CTLA4, PD1 and LAG3 in the heart. *Nat Rev Cancer.* 2024 Aug;24(8):540-553. doi: 10.1038/s41568-024-00715-5. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38982146.
25. Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power JR, Stein F, Bretagne M, Ederhy S, Fenieux C, Hamwy O, Funck-Brentano E, Romano E, Pieroni L, Münster JP, Allenbach Y, Anquetil C, Leonard-Louis S, Palaskas NL, Hayek SS, Katus HA, Giannitsis E, Frey N, Kaya Z, Moslehi J, Prifti E, Salem JE. Cardiomyocardial Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation.* 2023 Aug 8;148(6):473-486. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.123.062405. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37317858; PMCID: PMC10527069.
- 26) Nielsen DL, Juhl CB, Nielsen OH, Chen IM, Herrmann J. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2024 Oct 1;10(10):1390-1399. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.3065. PMID: 39172480; PMCID: PMC11342217.
27. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, Nohria A. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2021 May 3;23(7):79. doi: 10.1007/s11912-021-01070-6. PMID: 33937956; PMCID: PMC8088903.
28. Gürdoğan M, Yalta K. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: Practical considerations in diagnosis and management. *Anatol J Cardiol.* 2020 Aug;24(2):68-75. doi: 10.14744/AnatolJ-Cardiol.2020.79584. PMID: 32749254; PMCID: PMC7460679.
29. Hanna KS, Kaur H, Alazze MS, Thandavaram A, Channar A, Purohit A, Shrestha B, Patel D, Shah H, Mohammed L. Cardiotoxicity Associated With Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Aug 19;14(8):e28162. doi: 10.7759/cureus.28162. PMID: 36148204; PMCID: PMC9482759.
30. Mazetto RASV, Monteiro SON, Bulhões E, Defante MLR, Antunes VLJ, Balieiro CCA, Feitoza L, Ferreira ALC, Carvalho AM, Guida C. The cardiotoxic effects of CAR-T cell therapy: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2024 Dec;113(6):798-809. doi: 10.1111/ejh.14289. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39171519.
31. Zhang N, Tian X, Sun D, Tse G, Xie B, Zhao Z, Liu T. Clonal hematopoiesis, cardiovascular disease and cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Semin Cancer Biol.* 2025 Jun;111:89-114. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.02.007. Epub 2025 Feb 27. PMID: 40023267.
32. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Nov;51(11):2375-2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116. PMID: 31626055; PMCID: PMC8576825.
33. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, Irwin ML, Late M, Mansfield S, Marshall TF, Meyerhardt JA, Thomson CA, Wood WA, Alfano CM. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2491-2507. doi: 10.1200/JCO.22.00687. Epub 2022 May 16. PMID: 35576506.
34. Kirkham AA, Bonsignore A, Bland KA, McKenzie DC, Gelmon KA, VAN Patten CL, Campbell KL. Exercise Prescription and Adherence for Breast Cancer: One Size Does Not FITT All. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Feb;50(2):177-186. doi: 10.1249/MSS.0000000000001446. PMID: 28991038.

35. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):611-35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26644543.
36. Wilson DJ. Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Semin Oncol Nurs*. 2017 Feb;33(1):98-105. doi: 10.1016/j.soncn.2016.11.010. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063632.
37. Cinar N, Seckin U, Keskin D, Bodur H, Bozkurt B, Cengiz O. The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. *Cancer Nurs*. 2008 Mar-Apr;31(2):160-5. doi: 10.1097/01.NCC.0000305696.12873.0e. PMID: 18490892.
38. Shamsesfandabadi P, Shams Esfand Abadi M, Yin Y, Carpenter DJ, Peluso C, Hilton C, Coopey SB, Gomez J, Beriwal S, Champ CE. Resistance Training and Lymphedema in Breast Cancer Survivors. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2514765. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.14765. PMID: 40498485; PMCID: PMC12159776.
39. Wang L, Shi YX, Wang TT, Chen KX, Shang SM. Breast cancer-related lymphoedema and resistance exercise: An evidence-based review of guidelines, consensus statements and systematic reviews. *J Clin Nurs*. 2023 May;32(9-10):2208-2227. doi: 10.1111/jocn.16437. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35894167.
40. Hsu YY, Lin CF, Liang PC, Nguyen TTB, Hsu KF. Effects of resistance exercise on reducing the risk of lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2025 Jul 14;12:100756. doi: 10.1016/j.apjon.2025.100756. PMID: 40821966; PMCID: PMC12355989.
41. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y, McKenzie DC. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multi-center randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4396-404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785708.
42. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-de-Las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Feb;94(2):221-30. doi: 10.1016/j.apmr.2012.09.008. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23017985.
43. Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SMH, Bolam KA, Campbell A, Cheville AL, Dalzell MA, Hart NH, Higano CS, Lane K, Mansfield S, McNeely ML, Newton RU, Quist M, Rauw J, Rosenberger F, Santa Mina D, Schmitz KH, Winters-Stone KM, Wiskemann J, Goulart J. Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncol Pract*. 2022 May;18(5):e697-e709. doi: 10.1200/OP.21.00454. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990293; PMCID: PMC9810134.
44. Weller S, Hart NH, Bolam KA, Mansfield S, Santa Mina D, Winters-Stone KM, Campbell A, Rosenberger F, Wiskemann J, Quist M, Cormie P, Goulart J, Campbell KL. Exercise for individuals with bone metastases: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Oct;166:103433. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103433. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358650.
45. Budnik M, Kucharz J, Wiechno P, Demkow T, Kochanowski J, Górka E, Opolski G. Chemotherapy-Induced Takotsubo Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1114:19-29. doi: 10.1007/5584_2018_222. PMID: 29884920.
46. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 May 7;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196. PMID: 36017568.

47. Taha MB. Radiation-Induced Coronary Artery Disease. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2025 Aug 12;21(4):113-117. doi: 10.14797/mdcvj.1661. PMID: 40822365; PMCID: PMC12352380.
48. Carrillo-Estrada M, Bobrowski D, Carrasco R, Nadler MB, Kalra S, Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H. Coronary artery disease in patients with cancer: challenges and opportunities for improvement. *Curr Opin Cardiol.* 2021 Sep 1;36(5):597-608. doi: 10.1097/HCO.0000000000000878. PMID: 34397466.
49. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, Ciardiello F, Pane F, Au L, Emmerich M, Plummer C, Gulati G, Ramalingam S, Cardinale D, Brezden-Masley C, Iakobishvili Z, Thavendiranathan P, Santoro C, Bergler-Klein J, Keramida K, de Boer RA, Maack C, Lutgens E, Ras-saf T, Fradley MG, Moslehi J, Yang EH, De Keule-naer G, Ameri P, Bax J, Neilan TG, Herrmann J, Mbakwem AC, Mirabel M, Skouri H, Hirsch E, Cohen-Solal A, Sverdlov AL, van der Meer P, Asteggiano R, Barac A, Ky B, Lenihan D, Dent S, Seferovic P, Coats AJS, Metra M, Rosano G, Suter T, Lopez-Fernandez T, Lyon AR. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail.* 2024 Oct;26(10):2055-2076. doi: 10.1002/ejhf.3340. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39087551.
50. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051. PMID: 34453165.
51. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorennek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwaliski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020 Feb 1;41(5):655-720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4258. doi: 10.1093/eurheartj/ehz827. PMID: 31504425.
52. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299623.
53. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299623.
54. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Daggres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marjion E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraet A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
55. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer.* 2014 May 15;134(10):2269-77. doi: 10.1002/ijc.28334. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23784914.
56. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, Arboscello E, Ghigliotti G, Novo G, Brunelli C, Lenihan D, Volpe M, Spallarossa P. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol.* 2019 Apr 15;281:133-139. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.082. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30718135.
57. Canale ML, Bisceglia I, Lestuzzi C, Parrini I; ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial Thrombosis in Cancer: Spotlight on the Neglected Vessels. *Anticancer Res.* 2019 Sep;39(9):4619-4625. doi: 10.21873/anticancer.13642. PMID: 31519559.
58. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991

- Feb;9(2):286-94. doi: 10.1200/JCO.1991.9.2.286. PMID: 1988575.
59. Tirandi A, Preda A, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. Pulmonary embolism in patients with cancer: An updated and operative guide for diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2022 Jul 1;358:95-102. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.068. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489655.
 60. Becattini C, Cimini LA, Bassanelli G, Maggioni AP, Pomero F, Lobascio I, Enea I, Pomata DP, Ruggieri MP, Zalunardo B, Novelli A, Di Fusco SA, Triggiani M, Marzolo M, Fioravanti C, Agnelli G, Gonzini L, Gulizia MM; COPE Investigators. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clin Res Cardiol.* 2024 Feb;113(2):288-300. doi: 10.1007/s00392-023-02323-z. Epub 2023 Nov 15. Erratum in: *Clin Res Cardiol.* 2024 Aug;113(8):1280-1283. doi: 10.1007/s00392-023-02369-z. PMID: 37966670; PMCID: PMC10850192.
 61. Gürdoğan M, Demir M, Yalta K, Güler top Y. Cancer Therapy-Related Pulmonary Hypertension: A Review of Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Anatol J Cardiol.* 2023 Jun;27(6):299-307. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3013. PMID: 37257013; PMCID: PMC10250770.
 62. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristic AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W; ESC Scientific Document Group. 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 Nov 7;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320112; PMCID: PMC7539677.
 63. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270461.
 64. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2018 Mar 7;39(10):839. doi: 10.1093/eurheartj/ehw562. PMID: 27567406.

Cardio-Oncology Guidelines: An Overview

**Anastasios Papageorgiou^{1,2}, Panagiotis Margetis¹, Georgia Tsiachri¹,
Athanasios Tasoulis³, Argyrios Ntalianis⁴, Argyro Papadopetraki²,
Anastassios Philippou²**

1 General Anti-cancer Hospital of Pireaus "Metaxa", Cardiological Department

2 Department of Physiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens,

3 2nd Cardiological Clinic, Korgialeneio-Mpenakeio, Hellenic Red Cross General Hospital of Athens

4 Alexandra General Hospital of Athens

Keywords: Cancer, cardio-oncology, cardio-toxicity, chemotherapy, immunotherapy, heart failure

Abstract

Cancer is a global disease affecting millions of people. Nowadays, there is a significant development of new therapies including advanced chemotherapy, radiotherapy as well as the improvement of immunotherapy and target therapy leading to decreased morbidity and mortality. However, although new therapies have decreased cancer progression, there is a significant risk for development of cardiotoxicity. Based on that, except patient's supervision by oncologist, it is necessary the regular check-up of the patient by cardiologist and the cooperation of these two specialties in a newly developed era of cardio-oncology.