

Kardiyo-onkolojiye ilişkin 2022 ESC Kılavuzları

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)

Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)

(European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>)

&

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)

Supplementary data

[website www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

®- Not: Aşağıda orijinal metinden aynen tercüme edilerek düzenlenen metinde yukarıdaki ikinci kaynaktaki (Supplementary data) atıfta bulunan ek destek veriler belirtilmiş fakat kılavuzun bütünlüğünü bozmamak ve bir karmaşaya neden olmamak amacı ile orijinalindeki sadece atıf yapılmıştır. Kılavuz metni ve destek Ek verilere Yukarıdaki adresten Web üzerinden kolaylıkla ulaşılabilir...

Kelime Kısaltmaları ve Baş Harf Kısaltmaları

®- Orijinal metinde () kullanılan kısaltmalar aynen kullanılmış olup yeri geldiğinde bunların Türkçe karşılığı (ingilizce) içinde verilmiştir

Yaygın olarak kullanılan Türkçe kısaltmalar “kırmızı renkli olarak eklenmiştir

- 2D- Two-dimensional

- **3D**-Three-dimensional
- **5-FU**- 5-fluorouracil
- **5HIAA**- 5-hydroxyindoleacetic acid
- **a'**- Late diastolic velocity of mitral annulus obtained by tissue Doppler imaging
- **ABC**- Atrial fibrillation Better Care
- **ABI**- Ankle–brachial index
- **AC**- Anthracycline chemotherapy
- **ACE-I**- Angiotensin-converting enzyme inhibitors
- **ACS**- Acute coronary syndromes
- **ADT**- Androgen deprivation therapy
- **ADVANCE**- Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
- **AF**- Atrial fibrillation
- **AI**- Aromatase inhibitors
- **AKS**- Akut koroner sendromlar
- **AL-CA**- Amyloid light-chain cardiac amyloidosis
- **ALK**- Anaplastic lymphoma kinase
- **ANS**- Autonomic nervous system
- **ARB**- Angiotensin receptor blockers
- **ARISTOTLE**- Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
- **ASCVD**- AtheroSclerotic Cardiovascular Disease
- **ASPIRE**- Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma
- **ASTCT**- American Society for Transplantation and Cellular Therapy
- **ATAC**- ‘Arimidex’ and Tamoxifen Alone or in Combination
- **ATE**- Arterial thromboembolism
- **AV**-Atrioventricular
- **BB**-Beta-blockers
- **BC**- Breast cancer
- **BCR-ABL**- Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus
- **BIG**- Breast International Group
- **BLEED**- Increased bleeding risk
- **BMI**- Body mass index

- **BNP**- B-type natriuretic peptide
- **BP**- Blood pressure
- **BT**- Bilgisayarlı tomografi
- **BTK**- Bruton tyrosine kinase
- **C**- Chemotherapy cycle
- **CABG**- Coronary artery bypass graft
- **CAD**- Coronary artery disease
- **CARDIOTOX**- CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies
- **CAR-T**- Chimeric antigen receptor T cell
- **CCB**- Calcium channel blockers
- **CCS**- Chronic coronary syndromes
- **CCTA**- Coronary computed tomography angiography
- **CCU**- Coronary care unit
- **CDK**- Cyclin-dependent kinase
- **CHA₂DS₂-VASc**- Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (2 points)—Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female)
- **CIED**- Cardiac implantable electronic device
- **CML**- Chronic myeloid leukaemia
- **CMR**- Cardiac magnetic resonance
- **COMPASS-CAT**- Prospective COmparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and AwareneSS in real-life patients—Cancer Associated Thrombosis
- **CPET**- Cardiopulmonary exercise testing
- **CrCl**- Creatinine clearance
- **CRF**- Cardiorespiratory fitness
- **CRS**- Cytokine release syndrome
- **CS**- Cancer survivors
- **CT**- Computed tomography
- **CTLA-4**- Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4
- **cTn**- Cardiac troponin
- **CTRCD**- Cancer therapy-related cardiac dysfunction
- **CTR-CVT**- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity
- **CV**- Cardiovascular
- **CVD**- Cardiovascular disease
- **CVRF**- Cardiovascular risk factors

- **3D-SVD- Üç boyutlu sol ventrikül disfonksiyonu**
- **DAPT-** Dual antiplatelet therapy
- **DASISION-** DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukaemia patients
- **DL-** Dyslipidaemia
- **DM-** Diabetes mellitus
- **DMAH-** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- **DNR-** Do not resuscitate
- **DVT-** Deep vein thrombosis
- **E-** Mitral inflow early diastolic velocity obtained by pulsed wave
- **e'-** Early diastolic velocity of the mitral annulus obtained by tissue Doppler imaging
- **EACTS-** European Association for Cardio-Thoracic Surgery
- **EBC-** Early breast cancer
- **ECG-** Electrocardiogram
- **Echo-** Echocardiography
- **ECV-** Extracellular volume fraction
- **eGFR-** Estimated glomerular filtration rate
- **EGFR-** Epidermal growth factor receptor
- **EMA-** European Medicines Agency
- **EMB-** Endomyocardial biopsy
- **ENGAGE AF-TIMI 48-** Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48
- **ENOXACAN-** Enoxaparin and Cancer
- **EndL-** End of life
- **ERS-** European Respiratory Society
- **ESC-** European Society of Cardiology
- **ESC-CCO-** European Society of Cardiology Council of Cardio-Oncology
- **ESH-** European Society of Hypertension
- **EuroSCORE-** European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- **FAC-** Fractional area change-
- **FDA-** Food and Drug Administration
- **FLT3-** FMS-like tyrosine kinase 3
- **FWLS-** Free wall longitudinal strain
- **GI-** Gastrointestinal
- **GLS-** Global longitudinal strain

- **GnRH**- Gonadotropin-releasing hormone
- **GU**- Genitourinary
- **GVHD**- Graft vs. host disease
- **Gy**-Gray
- **HAS-BLED**- Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol
- **HbA1c**- Glycated haemoglobin
- **HDU**- High-dependency unit
- **HER2**- Human epidermal receptor 2
- **HF**- Heart failure
- **HFA**- Heart Failure Association
- **HFmrEF**- Heart failure with mildly reduced ejection fraction
- **HFpEF**- Heart failure with preserved ejection fraction
- **HFrrEF**- Heart failure with reduced ejection fraction
- **HG**-Hyperglycaemia
- **HIIT**- High-intensity interval training
- **HSCT**- Haematopoietic stem cell transplantation
- **hs-cTn**- High-sensitivity cardiac troponin
- **HTN**- Hypertension
- **ICD**- Implantable cardioverter defibrillator
- **ICI**- Immune checkpoint inhibitors
- **ICOS**- International Cardio-Oncology Society
- **ICU**- Intensive care unit
- **IHD**- Ischaemic heart disease
- **İKH**- İskemik kalp hastalığı
- **IMiD**- Immunomodulatory drugs
- **i.v.**-Intravenous
- **IVC**- Inferior vena cava
- **IVS**-Intraventricular septum
- **KABG**- Koroner arter bypass greft
- **KAH**- Koroner arter hastalığı
- **KB**- Kan basıncı
- **KKH**- Kalp kapak hastalığı
- **KKB**- Kalsiyum kanal blokerleri

- **KKS-** Kronik koroner sendrom
- **KMR-** Kardiyak manyetik rezonans
- **KV-** Kardiyovasküler
- **KVH-** Kardiyovasküler hastalık
- **LA-** Left atrial
- **LAA-** Left atrial appendage
- **LGE-**Late gadolinium enhancement
- **LIMA-** Left internal mammary artery
- **LMWH-** Low-molecular-weight heparins
- **LQTS-** Long QT syndrome
- **LS-** Longitudinal strain
- **LV-** Left ventricular
- **LVD-** Left ventricular dysfunction
- **LVEDD-** Left ventricular end diastolic diameter
- **LVEF-** Left ventricular ejection fraction
- **LVV-** Left ventricular volume
- **M-** Months
- **MACE-** Major adverse cardiovascular events
- **MCS-** Mechanical circulatory support
- **MDT-** Multidisciplinary team
- **MedDRA-** Medical dictionary for regulatory activities
- **MEK-** Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
- **MHD-** Mean heart dose
- **MI-** Myocardial infarction
- **MM-** Multiple myeloma
- **MUGA-**Multigated acquisition nuclear imaging
- **N-** No
- **NOAC-** Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants
- **NOAK-** Vitamin K antagonisti-omayan oral antikoagülanlar
- **NP-** Natriuretic peptides
- **NSTE-ACS-** Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes
- **NT-proBNP-** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
- **PAD-** Peripheral artery disease
- **PAH-** Pulmonary arterial hypertension

- **PAP**- Pulmonary arterial pressure
- **PCI**- Percutaneous coronary intervention
- **PD-1**- Programmed death-1
- **PD-L1**- Programmed death-ligand 1
- **PE**- Pulmonary embolism
- **Peric-E**- Pericardial effusion
- **PET**- Positron emission tomography
- **PH**- Pulmonary hypertension
- **PKG**- Perkutan koroner girişim
- **PI**- Proteasome inhibitors
- **Pleu-E**- Pleural effusion
- **PRECISE-DAPT**- PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy
- **PRONOUNCE**- A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease
- **PW**- Left ventricular posterior wall
- **QI**- Quality indicator
- **↑QTc**- Corrected QT interval prolongation
- **QTc**- Corrected QT interval
- **QTcF**- Corrected QT interval using Fridericia correction
- **RA**- Right atrial
- **RAF**- Rapidly accelerated fibrosarcoma
- **RCT**- Randomized controlled trial
- **RIMA**- Right internal mammary artery
- **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
- **RT**- Radiotherapy
- **RV**- Right ventricular
- **RVEF**- Right ventricular ejection fraction
- **RVV**- Right ventricular volume
- **s'**- Systolic velocity of tricuspid annulus obtained by doppler tissue imaging
- **SBr**- Sinus bradycardia
- **SCORE2**- Systematic Coronary Risk Estimation 2
- **SCORE2-OP**- Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons

- **SEER**-Surveillance, Epidemiology, and End Results
 - **SMART**- Second manifestations of arterial disease
 - **sPAP**- Systolic pulmonary artery pressure
 - **SPEP**- Serum protein electrophoresis
 - **STEMI**- ST-segment elevation myocardial infarction
 - **STIR**- Short tau inversion recovery
 - **STS PROM**- Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality
 - **SVT**- Supraventricular tachycardia
 - **SVD**- *Sol ventrikül disfonksiyonu*
 - **SYNTAX**- SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
 - **TAPSE**- Tricuspid annular plane systolic excursion
 - **TAVI**- Transcatheter aortic valve implantation
 - **TBIP**- Thromboembolic risk, Bleeding risk, drug–drug Interactions, Patient preferences
 - **TdP**- Torsade de pointes
 - **TIL**- Tumour-infiltrating lymphocytes
 - **TKI**- Tyrosine kinase inhibitors
 - **TRV**- Tricuspid regurgitation velocity
 - **TTE**- Transthoracic echocardiography
 - **TTS**- Takotsubo syndrome
 - **Tx**- Treatment
 - **ULN**- Upper limit of normal
 - **UPEP**- Urine protein electrophoresis
 - **UQTS**- *Uzun QT sendromu*
 - **VA**- Ventricular arrhythmias
 - **VascTox**-Vascular toxicity
 - **VEGF**- Vascular endothelial growth factor
 - **VEGFi**- Vascular endothelial growth factor inhibitors
 - **VH**-Very high risk
 - **VHD**- Valvular heart disease
 - **VKA**- Vitamin K antagonists
 - **VKI**- *Vucut kilo indeksi*
 - **VTE**- Venous thromboembolism
 - **Y**- Yes
 - **YOAK**- *Yeni oral antikoagülanlar*
-

®- *Kanser hastalarına bakan Kardiyoloji, Onkoloji ve Hematoloji uzmanlarının bu hastalarının takip ve yönetiminde bilmesi ve hiç unutmaması gereken prensipler:*

- *Kardiyologlar: ” Kanser hastalarının tek tedavisi antikanser ilaçlardır”.*
- *Onkolog ve Hematolog: “ Kanser tedavisi sırasında kardiyovasküler sistemin yakından izlenmesi ve korunması bu tedavilerin sürekliliği ve etkinliğini artıracaktır”.*
- Bu hastalar ile ilgili tüm sağlıkçılar: (a) Tedaviye başlamadan risk faktörlerinin tesbiti veya yönetimi, sırasında kardiyovasküler toksisiteyi erkenden hızla teşhisi ve gerekli önlemlerin alınması etkin kanser tedavisini kesintiye uğratmaksızın çok az etkileyecektir.
(b) Kanser tedavisine bağlı kardiyotoksisite ve kardiyak disfonksiyonun tanısında geleneksel markerler [(Tele, EKG), (Eko =SVEF, GLS) ve (kardiyak troponinler, NP’ler)] ve fizik muayene gerek tedaviye başlamadan önce , gerek tedavinin başlangıcında (bazal değerler olarak), gerekse de tedavi sırasında ilk haftalar (İlk günler- 1.- 3. haftalar) ve aylarda (3, 6 ay) ve tedavi sonlandıktan sonra (>1 yıl) kanserden hayatta kalanlarda tekrarlanmalıdır.
(c) Hastanın geçmişte kullanmakta olduğu kardiyovasküler tedaviler (özellikle RAAS inhibitörleri, beta blokerler ve statinler) antikanser tedavi sırasında sürdürülmeli ve gerekirse dozları tekrar düzenlenmelidir. (d)
Kardiyotoksisitenin korunmasında strateji ilgili kılavuzlara göre yönetilmelidir.

®- *Kılavuz tavsiyelerinin tavsiye sınıfı (Tablo 1) ve kanıt düzeyi (Tablo 2) aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.*

Tablo -1, -2. Kılavuz Tavsiyelerinin sınıfı (Tablo 1) ve kanıt düzeyi (Tablo 2).

Tablo 1- Tavsiyelerin sınıfı

Sınıflar	Tanım	Kullanılacak ifade
Sınıf I	Belirli bir tedavi veya prosedürün yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel anlaşma.	Tavsiye edilir veya indikedir.
Sınıf II	Verilen tedavi veya prosedürün yararlılığı/etkililiği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı	Değerlendirilebilir (düşünülmelidir)
Sınıf IIa	+ Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik lehinedir.	dikkate alınabilir (düşünülebilir)
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik, kanıt/görüş tarafından daha az saptanmıştır	tavsiye edilmez
Sınıf III	Verilen tedavi veya prosedürün faydalı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt veya genel fikir birliği.	

Tablo 2- Kanıtın düzeyleri

Kanıt düzeyi A: Çoklu randomize klinik çalışmalardan veya meta-analizlerden elde edilen veriler.
Kanıt düzeyi B: Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan büyük çalışmalardan elde edilen veriler.
Kanıt düzeyi C: Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar.

1. Giriş

Kılavuzlar, sağlık uzmanlarına belirli bir durumdaki bireysel bir hasta için en iyi yönetim stratejilerini önermede yardımcı olmak amacıyla mevcut kanıtları özetler ve değerlendirir. Kılavuzlar ve tavsiyeleri, günlük pratiklerinde sağlık profesyonellerinin karar vermesini kolaylaştırmalıdır. Ancak “kılavuzlar hastanın pratisyenleriyle olan ilişkisinin yerine geçmez”.

- Bireysel bir hastayla ilgili on kararlar, sorumlu sağlık profesyonelleri tarafından, koşullarının en uygun olduğunu düşündükleri şeye dayalı olarak verilmelidir. Bu kararlar hasta ve hasta bakıcısı ile uygun şekilde istişare edilerek verilir. Kılavuzlar sağlık profesyonellerinin kullanımına yöneliktir

2. Başlarken

Bu, kardiyolojik-onkoloji ile ilgili ilk Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzudur. Bu kılavuzun amacı, onkoloji hastalarına bakım veren tüm sağlık profesyonellerine kanser tedavileri öncesi, sırası ve sonrasında kardiyovasküler (KV) sağlık ve iyi hissetme (zindelik)'leri açısından yardımcı olmaktır. Bu kılavuz; - tanımlar ve kanser tedavisiyle ilişkili KV toksisitenin (CTR-CVT [*cancer therapy-related CV toxicity*]) teşhisi, tedavisi, korunması ve kanserin direkt veya indirekt olarak neden olduğu KV hastalığının (KVH) yönetimi hakkında rehberlik sağlar. Tıbbın bu alanı, karar vermenin dayandırılacağı sınırlı sayıda çalışmalara ve kanıtlara sahiptir ; bu kılavuz kanıtların sınırlı olduğu durumlarda,sağlık uzmanlarına rehberlik etmek için uzman görüşü uzlaşısını (konsensüs) sağlar.

- Bu kılavuz, CTR-CVT (Bölüm 3)¹ tanımlarını içerir ve temel KV toksisite risk değerlendirmesine (Bölüm 4) ve kanser tedavisi sırasında KV gözetimi/ izlenmesine yönelik yeni protokollere (Bölüm 5) dayalı kişiselleştirilmiş bir bakım yaklaşımı sağlar. Akut CTR-CVT'nin yönetimi, aktif kanserli hastaların antikanser tedavisi alan hastalar olduğu (Bölüm 6)'da ele alınmaktadır. Bu bölümlerde karar verme, onkolojik tedavi etkinliğinin risk/fayda dengesi, CTR-CVT ciddiyeti ve etkisine bağlıdır.
- Kardiyotoksik tedavilerin tamamlanmasından sonraki ilk 12 ay (Bölüm 7), subakut KVH'nin ortaya çıkabilir, ve kanser tedavisi sırasında CTR-CVT gelişen hastalarda düşünüldüğünde rehberlik sağlanmaktadır.
- Kardiyotoksik tedaviyi tamamladıktan sonra 12 aydan sonra, önceki onkoloji tedavilerinin uzun vadeli KV komplikasyonlarının teşhisi ve yönetimi

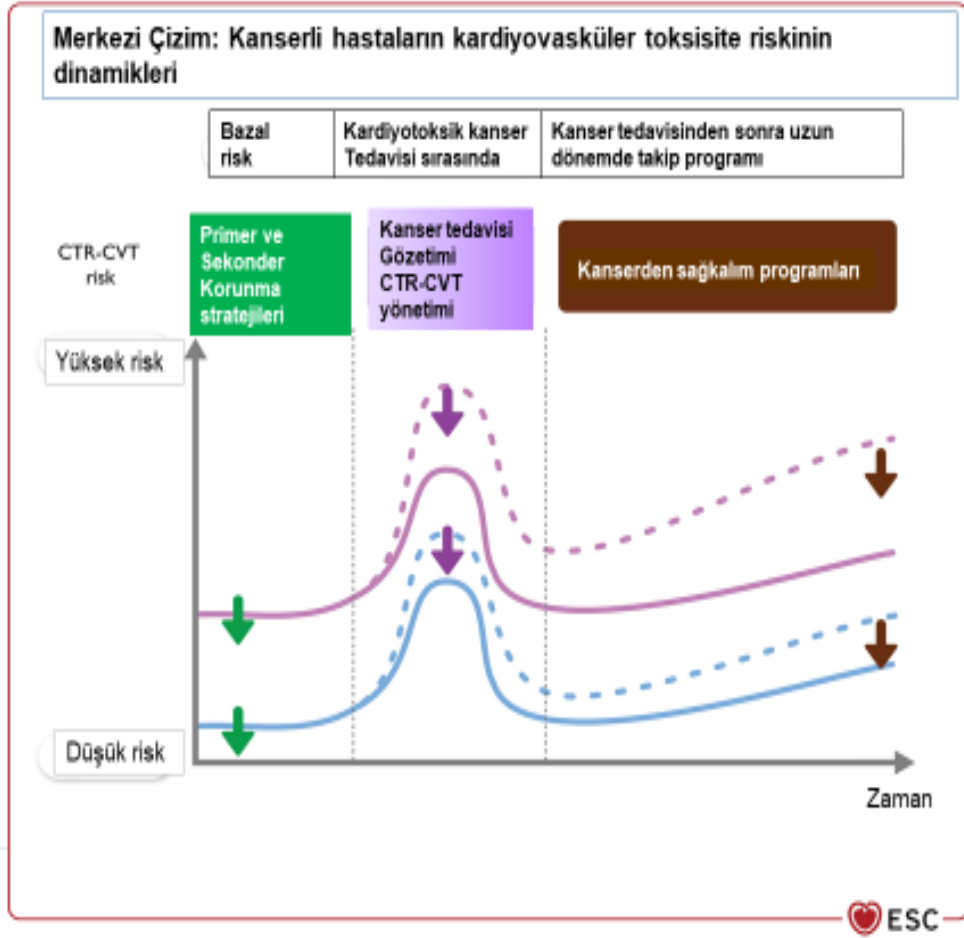
.Tedaviler ve kanserden kurtulanlar (CS [*cancer survivors*]) için genel hayatta kalma stratejisine entegrasyon, yüksek riskli hastaların yeni uzun vadeli gözetim/izleme önerileri ile (Bölüm 8)de sunulmaktadır.

- (Bölüm 9)'da, KVH'lerin doğrudan kanserden kaynaklandığı veya özel değerlendirmelerin gerekli olduğu özel popülasyonlar ele alınıyor.
- (Bölüm 10), hastaların kendi bakımlarına katılımına ilişkin bilgiler sağlar.

Son bölüm, ESC'nin ve ESC Kardiyolojik-Onkoloji Konseyi'nin (ESC-CCO[*ESC Council of Cardio-Oncology*]) rolünü vurgulamaktadır.

CTR-CVT riski dinamik bir değişkendir ve risk, bakım süreci boyunca değişir (Figür 1). CTR-CVT'nin mutlak riski, tedaviden önce ve tedavi sırasında kanser tedavisinin mutlak faydasını anlamak ve buna karşı dengelemek için önemlidir.

Ancak, CTR-CVT riski; primer korunma tedavilerinin uygulanması, önceden var olan KVH'nin optimizasyonu, onkoloji tedavisinin dozu, sıklığı ve süresi, tedavi sırasında KV komplikasyonların ortaya çıkışı ve ciddiyetleri ve CS'de alınan toplam kümülatif tedavi, tedaviden bu yana geçen süre ve etkileşim dahil diğer KVH'lerle çeşitli değişkenlerden etkilenebilir.



Figür- 1. Kanserli hastaların tedavi sürekliliği boyunca kardiyovasküler toksisite riskinin dinamikleri.

Kısaltmalar: CS- Cancer survivors (*kanserden hayatta kalanlar*); CTR-CVT- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (*kanser tedavisi ile kardiyotoksisite*); CV- cardiovascular(*kardiyovasküler*); CVD- Kardiovasküler disease (*kardiyovasküler hastalık [KVH]*); CVRF- cardiovascular risk factors (*kardiyovasküler risk faktörleri*). CTR-CVT- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (*kanser ile ilgili kardiyotoksisite*);

CTR-CVT riski bakım sürecinde değişen dinamik bir değişkendir ve yaş, kanser öyküsü, önceden var olan CVRF veya CVD ve önceki kardiyotoksik kanser tedavisi gibi çeşitli koşullardan etkilenir. CTR-CVT riski, tedavi sırasında ve sonrasında onkoloji tedavisinin tipine, dozuna, sıklığına ve süresine göre değişir (*mavi düz çizgi*). Önceden var olan CVRF, CVD veya önceki kanser tedavileri artabilir; akut ve uzun vadeli KV toksisite riskinin büyüklüğü (*mor düz çizgi*). CTR-CVT riski, antikanser tedavisi sırasında değişken olarak kalır ve zamanla kademeli olarak artabilir veya artmayabilir (*noktalı çizgiler*). **Kardiyo-onkoloji stratejisi**, CTR-CVT'nin büyüklüğünü şu şekilde azaltabilir: (1) CVD ve CVRF yönetiminin optimize edilmesi (*yeşil oklar*); (2) yüksek riskli hastalarda kardiyoprotektif stratejilerin dikkate alınması (*yeşil oklar*); (3) kanser tedavisi sürveyansının organize edilmesi; ve (4) subklinik CTR-CVT (*mor oklar*) saptandıktan sonra erken kardiyak korumanın uygulanması. Kardiyotoksik kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki ilk yıl içindeki KV risk değerlendirmesi, uzun süreli takip gerektiren CS'leri tanımlar. Yıllık KV risk değerlendirmesini ve KVRF/KVH yönetimini

içeren kanser sağkalım programları, uzun vadeli KV yan etkileri en aza indirmek için önerilir (**kahverengi oklar**).

2.1. Kanser ve kanser hastalarının kardiyovasküler ihtiyaçları

1990'lardan bu yana, kansere bağlı ölümlerde istikrarlı bir düşüş olmuş ve bu CS'deki istikrarlı bir artışa yansıtılmıştır^{2,3}. Bu bağlamda tedaviye bağlı yan etkiler daha da önem kazanmıştır

CTR-CVT yönetiminin; kanser hastalarının uzun vadeli morbidite ve mortalite sonuçlarının yanı sıra hastalarının alabileceği antikanser tedavi türünün seçiminde de muazzam bir etkisi vardır. Hem kanserli hem de KVH'li hastaların etkin yönetimi için yeni bir disiplinin oluşturulmasına yol açan sağlık hizmeti sağlayıcılarının spesifik ilgi ve uzmanlığını gerektirir-**Kardiyo- Onkoloji**^{4,5}. Yakın zamanda yayınlanan bir ESC-CCO belgesi, kardiyo-onkoloji hizmetlerinin organizasyonu ve uygulanması için uygun kriterleri açıklamaktadır⁵.

2.2. Kardiyo-onkoloji hizmetlerinin rolü

Kardiyo-onkoloji disiplininin kapsayıcı hedefi, kanserli hastaların mümkün olan en iyi kanser tedavilerini güvenli bir şekilde almalarını sağlayarak, kanser bakımının tüm sürecinde CTR-CVT'yi en aza indirmektir⁵.

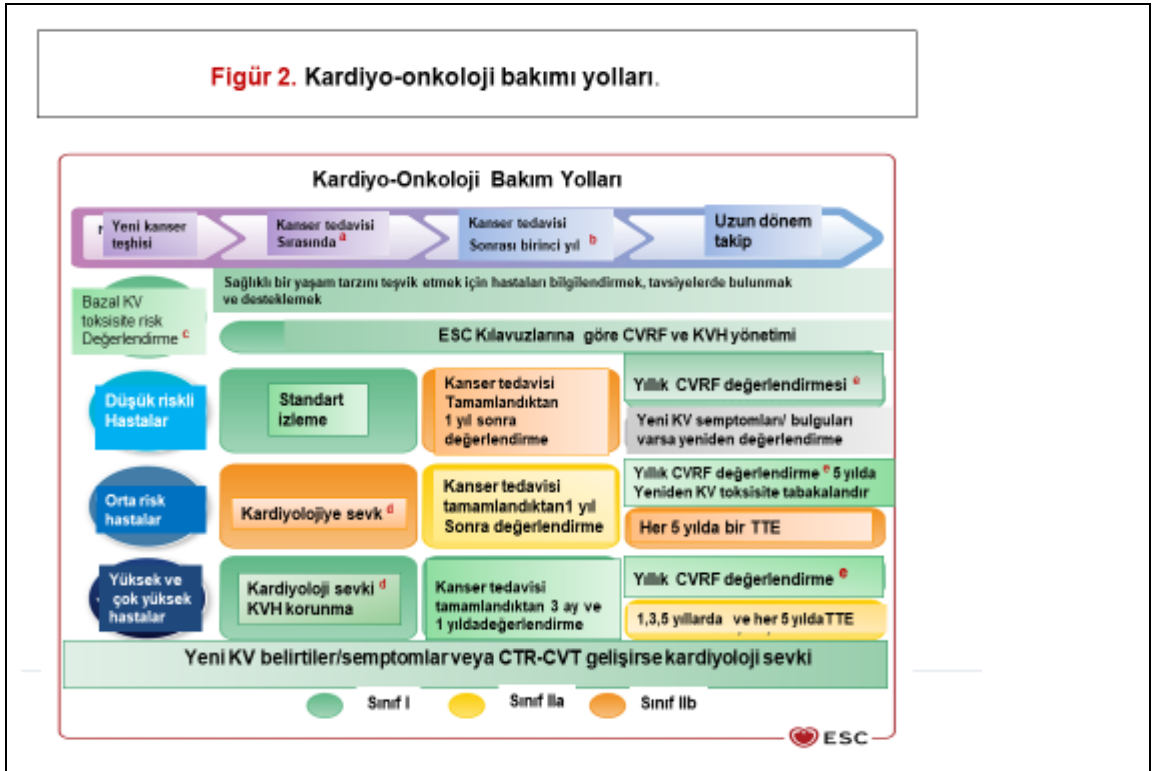
- Kardiyovasküler toksisite profili bilinen kanser tedavilerine başlamadan önce, kardiyo-onkoloji ekibi kardiyovasküler risk faktörleri (KVRf)'yi ve önceden var olan KVH'leri tanımlamalı, tedavi etmeli ve potansiyel KV (kardiyovasküler) komplikasyonlarının erken teşhisi ve uygun yönetimi için uygun bir korunma ve izleme planı tanımlamalıdır (**Figür 2**).
- Bir diğer önemli husus da, belirli kanser tedavilerin yararları ve riskleri ile bunların devamı veya yan etkileri ortaya çıkarsa kesilmesi ile ilgili disiplinler arası tartışmalara katılımdır. Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hedef (klinikyenin konsantrasyonu), uzun vadeli takip ve tedavinin koordinasyonuna kayar. Uzun süreli kanser tedavisi gören ve KV toksisite riski olan hastalar için tedavi bitene kadar gözetim devam etmelidir⁶⁻⁸.
- Sekonder maligniteler için tedavi gerektiren hastalarda KV risklerin yeniden değerlendirilmesine de ihtiyaç vardır.

2.3. Kardiyo-onkolojinin genel ilkeleri

Kardiyo-onkolojinin yol gösterici bir ilkesi, klinik disiplinlerin entegrasyonudur. Kardiyo-onkoloji sağlayıcıları, kardiyo-onkoloji, onkoloji ve hematoloji yönetiminin geniş

kapsamı hakkında bilgi sahibi olmalıdır⁵. **En izin verilebilir (KVH açısından) ve en etkili (onkolojik açıdan) kanser tedavisine ilişkin öneriler oluşturulmuştur.**

- Aktif tedavi gören hastalarda meydana gelen KV olaylara karar verilmesi, kardiyonkoloji pratiğinin bir başka önemli yönüdür^{1,3}. Bu, en iyi tedavi ve yönetim uygulamalarına ilişkin tavsiyelere ektir. Bu, sağlıklı yaşam tarzını teşvik etme ve farmakolojik, cihaz ve cerrahi tedaviler dahil olmak üzere tüm KV tedavilerini içerir^{4,9,10}. Kanserli hastalarda CTR-CVT gelişiminin dinamik seyrinin altında yatan prensip- “mutlak riskin hastaların temel başlangıçtaki (bazal) risklerine bağlı olması ve defalarca (fazla mesai) kardiyotoksik tedavilere maruz kalmayla değişmesidir” (**Figür 3**)¹¹.
- Tedaviye başlamadan önce kanserli hastaları düşük, orta, yüksek ve çok yüksek KV komplikasyon riskine göre derecelendirmek için tasarlanmış risk tabakalandırma araçlarıyla kavramsal modellerde kabul edilmiştir.



Figür 2. Kardiyonkoloji bakım yolları.

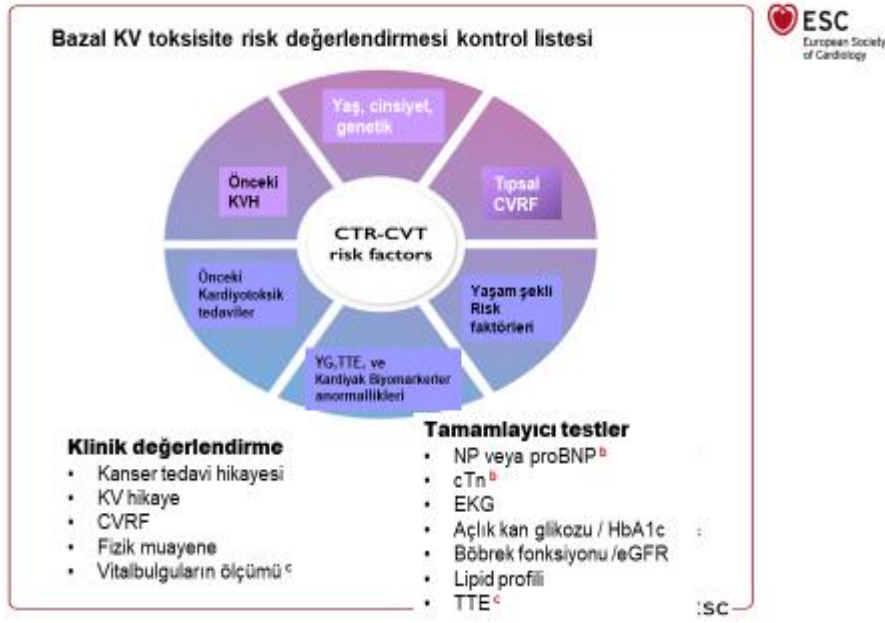
Kısaltmalar: KB-Kan basıncı; CS- Cancer survivors (kanserden hayatta kalanlar); CTR-CVT, cancer therapy-related cardiovascular toxicity; CV- Cardiovascular; CVD- Cardiovascular disease; CVRF- Cardiovascular risk factors (kardiyovasküler risk faktörleri); EKG- Elektrokardiogram; ESC- European Society of Cardiology; HbA1c- Glycated haemoglobin; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; KVH- Kardiyovasküler hastalıkNP- Natriüretik peptidler; RT- Radyoterapi; TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

- ^aCV- Başlangıç KV toksisite riskine, kanser tipine, kanser evresine ve kanser tedavisine göre izleme.
- ^bCTR-CVT- Uzun vadeli bir takip bakım planı oluşturmak için kardiyotoksik kanser tedavisinden sonraki ilk yıl boyunca risk değerlendirmesi yapılması önerilir.

- ^c Kardiyotoksik antikanser tedavisi alması planlanan kanser hastalarında CTR-CVT riskini değerlendirmek için HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarının kullanılması düşünülmelidir. Klinik değerlendirme ve EKG, başlangıçtaki KV toksisite riskine ve kanser tedavisi tipine göre seçilen hastalarda ekokardiyografi, kardiyak biyobelirteçler veya diğer kardiyak görüntüleme testleri olan tüm hastalarda başlangıçta önerilir (bkz. [Figür 7](#)).
 - ^d Kardiyonkoloji sevki mümkün olduğunda tavsiye edilir, alternatif olarak hastalar, kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardiyoloğa sevk edilmelidir.
 - ^e Potansiyel olarak kardiyotoksik bir kanser ilacı veya kalbi açığa çıkaran bir hacme kadar RT ile tedavi edilen CS'de yıllık KV risk değerlendirmesi (klinik inceleme, kan basıncı, lipid profili, HbA1c, EKG ve NP dahil) ve KVRF yönetimi önerilir.
-

Bunlar ESC'nin HFA (*Heart Failure Association*)'sı tarafından ICOS (*International Cardio-Oncology Society*)'ta yayınlanmıştır (bkz. [Bölüm 4](#))^{12,13}.

- CTR-CVT'nin şiddeti, süresi ve tezahür tipi, malinite tipi ve kanser tedavisine göre değişir. Riskin kendisi şu şekilde anlaşılabilir: iki yol: (1) meydana gelme olasılığı ve (2) komplikasyon ciddiyeti ([Figür 4](#)). Örneğin, bir hastanın bir CTR-CVT geçirme olasılığı çok yüksek olabilir, ancak bu olay hafifse onkoloji tedavisine devam edilmelidir. Tersine, düşük olasılıklı bir hasta, olayın ciddiyetine göre hala yüksek risk altında olabilir ve bu da kanser tedavisinin kesilmesine yol açabilen, örn. antrasiklin kemoterapisi ile SVEF'de <%40'a önemli bir düşüş gösterebilir. Bu gelişmelerin zaman çizelgesi de oldukça farklı olabilir.
- Kardiyotoksik kanser tedavisi uygulandıktan ve tamamlandıktan sonra, farklı uzun vadeli KV sağlık kılavuzları oluşturmak için yeni bir risk değerlendirmesi önerilir. Bu yörüngeler, bazı kanser tedavilerinin kalıcı KV toksik etkilerinden ve kardiyak veya vasküler hasarından, hastayla ilgili CVRF'den, çevresel faktörlerden ve stresörlerden (örn. akut viral enfeksiyonlar) etkilenir. **Amaç, CTR-CVT'yi en aza indirecek, hem kanser hem de KV sonuçları iyileştirecek yaklaşımları kişiselleştirmek olmalıdır.**



Eur Heart J, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
The content of this slide may be subject to copyright please see the slide notes for details.

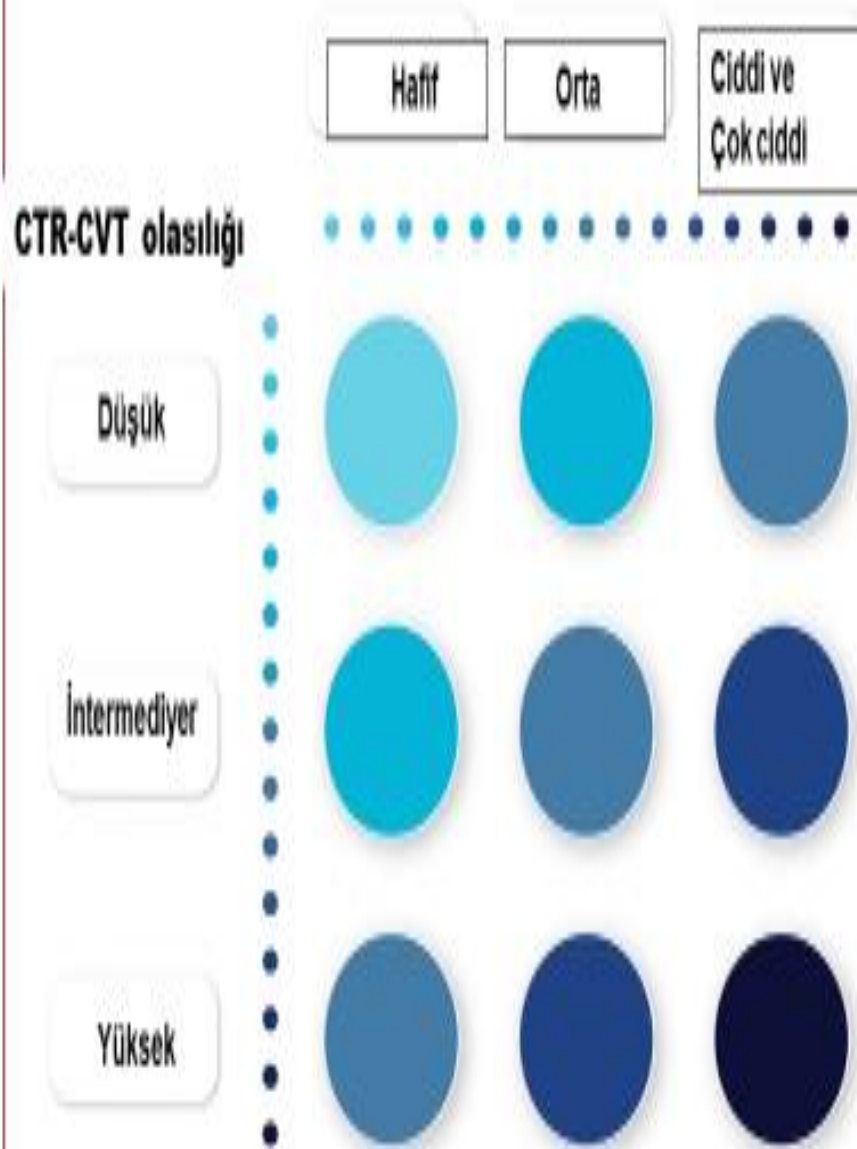


Figür 3. Başlangıçta kardiyovasküler toksisite risk değerlendirmesinin kontrol listesi.

Kısaltmalar: BM-Biyomarkerler; BNP- B-type natriuretic peptide; cTn- Kardiyak troponin; CTR-CVT- cancer therapy-related cardiovascular toxicity; CV- cardiovascular (kanser ile ilgili kardiyovasküler toksisite); CVD- CV disease (KVH); CVRF- cardiovascular risk factors (kardiyovasküler risk faktörleri); EKG- elektrokardiyogram ; eGFR- estimated glomerular filtration rate; HbA1c- glycated haemoglobin; NT-proBNP- N-terminal pro-BNP; TTE- Trastorasik ekokardiyografi.

- ^a- Kan basıncı, kalp atış hızı, boy, kilo ve vücut kitle indeksi dahil.
- ^b-Kardiyak biyomarkerler (troponin ve NP), mümkün olduğunda CTRCD risk taşıyan hastalarda ölçülmeli ve sonuçlar hastanın klinik durumuna, kanser tedavisinin tipine ve böbrek fonksiyonuna göre yorumlanmalıdır.
- ^c-Seçilmiş hastalarda diğer tamamlayıcı KV testleri düşünün: kardiyak manyetik rezonans, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi, KPET (preoperatif [akciğer, kolon ve rektal kanserleri gibi] risk sınıflandırması için seçilmiş hastalarda). (Bkz. Bölüm 4.6).

CTR-CVT'nin Klinik ciddiyeti



Figür 4. Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite riski ve hastalık şiddetinin boyutları.

Kısaltmalar: CTR-CVT- kanser tedavisi ile ilişkili kardiyovasküler toksisite; CV- kardiyovasküler.

Nihai risk, olumsuz olay (yan etki) olasılığının (rapor edilen insidansa dayalı olarak) ve derecesinin (şiddet veya derece) birleşimidir. En savunmasız hasta gruplar ciddi bir olumsuz olay yaşama olasılığı yüksek olanlardır. Hastalara ayrılması gereken dikkat düzeyi buna göre değişir. CTR-CVT'nin riski ve türü ile tersine çevrilebilirlik potansiyeli, küresel KV ve onkolojik prognozu tanımlamak ve CTR-CVT izlemesini bireyselleştirmek için dikkate alınması gereken, *Figür 3'te* listelenen farklı faktörlere bağlıdır. CTR-CVT risk değerlendirmesinin karmaşıklığına katkıda bulunan ek faktörler: Kanser tipi ve prognozu ile kanser tedavisinin tipi, süresi ve yoğunluğudur.

3. Kanser tedavisi ile ilgili kardiyovasküler toksisite tanımları

CTR-CVT spektrumunu tanımlamak için daha önce çeşitli terminolojiler ve tanımlar önerilmiş, bu da tanı ve yönetimde tutarsızlıklara yol açmıştır. Bu tanımları uyumlu hale getirme ihtiyacı sıklıkla belirtilmiş ve kabul edilmiş ve bu kılavuz tarafından desteklenen son uluslararası CTR-CVT¹ tanımlarıyla sonuçlanmıştır (**Tablo 3**; ve [www.escardio.org/guidelines]; *Ek veriler, Tablo S1*).

Bu belge kardiyomiyopati ve KY, miyokardit, vasküler toksisiteler, hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve düzeltilmiş QT aralığı (QTc) uzaması için fikir birliği tanımlarına odaklanacaktır. Perikardiyal ve kalp kapak hastalıkları (KKH'ler) dahil olmak üzere diğer CTR-CVT tanımları, genel kardiyoloji popülasyonu için kullanılanlarla aynıdır. Kardiyak hasar, kardiyomiyopati ve KY'nin tanımlarının olası prezentasyonlarının geniş yelpazesi; ve kemoterapi, hedefli ajanlar, bağışıklık tedavileri ve radyasyon tedavisi dahil çeşitli kanser tedavilerinin geniş kapsamıyla etiyolojik bağlantı yakaladığında tanımlayıcı **kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon** (CTRCD) terimi önerilir.

Tablo 3. Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite tanımları

CTRCD (Kanser Tedavisiyle İlgili Kardiyak Disfonksiyon)		
Semptomatik CTRCD (KY) ^{a,b}	Çok şiddetli	İnotropik destek, mekanik dolaşım desteği veya transplantasyonun düşünülmesini gerektiren KY
	Şiddetli	KY hastaneye yatış

CTRCD (Kanser Tedavisiyle İlgili Kardiyak Disfonksiyon)

	Orta	Ayaktan hastalarda Diüretik ve KY tedavisinin yoğunlaştırılması ihtiyacı
	Hafif	Hafif KY semptomları, tedavinin yoğunlaştırılması gerekmez
Asemptomatik CTRCD	Şiddetli	SVEF'nin yeni <%40'a azaltımı
	Orta	%40-49'luk bir SVEF'ye yeni ≥ 10 yüzde puanı ile SVEF düşüşü VEYA Yüzde <10'dan az yeni SVEF düşüşü %40-49'luk bir SVEF'e VE ya GLS'de başlangıca göre >%15 yeni rölatif düşüş VEYA kardiyak biyobelirteçlerde yeni artış c .
	Hafif	SVEF $\geq 50\%$ VE GLS'de başlangıca göre >%15 yeni göreceli düşüş VE/VEYA kardiyak biyobelirteçlerde yeni artış c .

ICI miyokarditi (patohistolojik tanı veya klinik tanı)

Patohistolojik teşhis (EMB)	Işık mikroskobu ile açık kardiyomiyosit kaybı ile multifokal inflamatuvar hücre infiltratları
Klinik teşhis ^d	Klinik şüpheyeye dayalı ^f olarak AKS ve akut enfeksiyöz miyokarditin dışlanması sonrasında 1 majör kriter veya 2 minör kriter ile cTn yükselmesi (başlangıca göre yeni veya önemli değişiklik) ^e .
	Major kriter: Akut miyokardit için KMR teşhisi (değiştirilmiş Lake Louise kriterleri) g.
	Minor kriter: Klinik sendrom (aşağıdakilerden herhangi biri dahil: yorgunluk, miyaljiler, göğüs ağrısı, diplopi, pitoz, nefes

CTRCD (Kanser Tedavisiyle İlgili Kardiyak Disfonksiyon)

darlığı, ortopne, alt ekstremitte ödemi, çarpıntı, sersemlik/baş dönmesi, senkop, kas zayıflığı, kardiyojenik şok)

- Ventriküler aritmi (kardiyak arrest dahil) ve/veya yeni iletim sistemi hastalığı
- Takotsubo olmayan bir modelde bölgesel duvar hareket anormallikleri olsun ya da olmasın, LV sistolik işlevinde düşüş
- Bağışıklıkla ilgili diğer yan etkiler, özellikle miyozit, miyopati, miyastenia gravis

İma edilen KMR ^h

Miyokarditin şiddeti

- **Fulminan:** Hemodinamik instabilite, non-invaziv veya invaziv ventilasyon gerektiren KY, tam veya yüksek dereceli kalp bloğu ve/veya önemli ventriküler aritmi
- **Non-fulminan:** Semptomatik ancak hemodinamik ve elektriksel olarak stabil hastalar ve diğer immüno-ilişkili advers olaylarla aynı anda teşhis edilen tesadüfi vakalar dahil. Hastalarda SVEF azalmış olabilir, ancak ciddi hastalık özellikleri olmayabilir
- **Steroid refrakter:** Yüksek doz metilprednizolona rağmen düzelmeyen veya kötüleşen miyokardit (diğer etiyolojilerin dışlanması sonrası klinik kötüleşme veya kalıcı troponin yükselmesi)

Miyokarditten iyileşen

- **Tam iyileşen:** Akut semptomların tamamen düzeldiği, biyobelirteçlerin normaleştiği ve immünsüpresyonun kesilmesinden sonra SVEF'nin düzeldiği hastalar. KMR hala fibroz nedeniyle LGE veya yükselmiş T1 gösterebilir, ancak herhangi bir akut ödem belirtisi olmamalıdır.
- **İyileşen:** İmmünsüpresyon dozları azaltılırken hastanın klinik semptomlarında, belirtilerinde, biyobelirteçlerinde ve

CTRCD (Kanser Tedavisiyle İlgili Kardiyak Disfonksiyon)

görüntüleme parametrelerinde devam eden, ancak henüz
normalize edilmemiş iyileşme

Vascular toxicity (for general cardiology definitions, see [Supplementary data, Tablo S1](#))**Asemptomatik
vaskular
toksisite****CAD****PAD****Karotis arter
Hastalığı****Venöz
tromboz****Arteriyel
tromboz****Periferik
vasoreaktivite****Semptomatik
vasküler toksisite****İnme****Transiyent iskemik
atak****MI****AKS****KKS****PAD****Koroner
epikardiyal
vasoreaktivite****Koroner
microvaskular
vasoreaktivite****Vasospastik
angina****Microvaskular
angina****Raynaud
fenomeni****Arteriyel hipertansiyon****Tedavi öncesi, sırası
ve sonrasında
hipertansiyon için
tedavi eşiği****KV riski yüksek hastalarda:** ≥ 130 mmHg sistolik ve/veya ≥ 80 mmHg diyastolik**Aksi takdirde:** ≥ 140 mmHg sistolik ve/veya ≥ 90 mmHg diyastolik

CTRCD (Kanser Tedavisiyle İlgili Kardiyak Disfonksiyon)	
Kanser tedavisi tutma eşiği	≥180 mmHg sistolik ve/veya ≥110 mmHg diyastolik
Hipertansif acil durum	(Çok yüksek) Akut hipertansiyon aracılı organ hasarı (kalp, retina, beyin, böbrekler ve büyük arterler) ile ilişkili BP yükselmesi, hedef organ hasarının uzamasını sınırlamak veya regresyonunu desteklemek için ani BP düşüşü gerektirir
Kardiyak aritmiler	
QT uzaması	Uzamış: QTcF>500 ms ^a
Bradikardia	<i>Genel kardiyoloji tanımları</i> için bkz. Ek veriler, Tablo S1
Supraventriküler taşikardi	
Ventriküler arrhythmias	
AF	

Kısaltmalar: AKS- Akut koroner sendromlar; AF- Atrial fibrilasyon; BNP- B-type natriuretic peptide; KB- Kan basıncı; KAH- Koroner arter hastalığı; KKS,- Kronik koroner sendromlar ; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; ECV- Extracellular volume fraction; EMB- Endomiyokardiyal biyopsi; ESC- European Society of Cardiology; GLS- Global longitudinal strain; KY- Kalp yetersizliği; KYmrEF- HF with mildly reduced ejection fraction (arada/hafif düşük EF ile KY); KYkef- Heart failure with preserved ejection fraction (korunmuş EF ile KY); HFrEF- Heart failure with reduced ejection fraction (düşük EF ile KY); ICI- İmmune checkpoint inhibitors; LGE- Late gadolinium enhancement (geç gadolinium artışı/kontrastlaşma); SV- Sol ventrikül ; DVEF- Seft ventricular ejection fraction; MI- Miyokart infarktüsü; NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAD,- peripheral artery disease (periferik arter hastalığı); QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP- Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.

e- [Supplementary data \[www.escardio.org/guidelines\]](http://www.escardio.org/guidelines), [Table S1](#) for expanded definitions.

a- Akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuz İlkelerini temel alan SVEF ve destekleyici tanısal biyomarkerlerle¹⁴.

- b-** Semptomatik CTRCD, bulgulara (örn. juguler venöz basınç artışı, pulmoner raller ve periferik ödem) eşlik edebilen kardinal semptomlardan (örn. nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk) oluşan klinik bir sendrom olan K'yi temsil eder ve geleneksel olarak SVEF ölçümüne dayalı olarak farklı fenotiplere ayrılmıştır: $\leq 40\%$ = KYdEF; $41-49\%$ = KYmrEF; $\geq 50\%$ = KYkEF.
- c-** $cTnI/cTnT > 99$. yüzdelik, $BNP \geq 35$ pg/mL, $NT-proBNP \geq 125$ pg/mL veya kullanılan testin biyolojik ve analitik varyasyonunun ötesinde başlangıca göre yeni önemli artış.
- d-** Klinik tanımlar mümkünse manyetik rezonans görüntüleme veya EMB ile ve tedavide gecikmeye yol açmayacak şekilde doğrulanmalıdır. Semptomatik hastalarda daha ileri doğrulayıcı testler beklenirken immünsupresyon tedavisi derhal başlatılmalıdır.
- e-** Hem troponin I hem de troponin T kullanılabilir; ancak klinik gözlemler, troponin T'nin miyokarditi olmayan ve aynı anda miyoziti olan hastalarda yanlışlıkla yükselebileceğini düşündürmektedir¹⁵⁻¹⁷.
- f-** Yerel protokollere göre.

Tanımsal KMR: Güncellenmiş Lake Louise kriterlerine göre¹⁸: T2 bazlı kriter + T1 bazlı kriter $\pm$ destekleyici kriterler (**T2 bazlı kriterler:** doğal T2 veya T2 sinyal yoğunluğunda bölgesel veya global artış; **T1 bazlı kriterler:** bölgesel veya global artış doğal T1 veya ECV'de bölgesel veya global artış veya LGE varlığı; **destekleyici kriterler:** perikardit ve/veya bölgesel veya global SV sistolik disfonksiyonu).

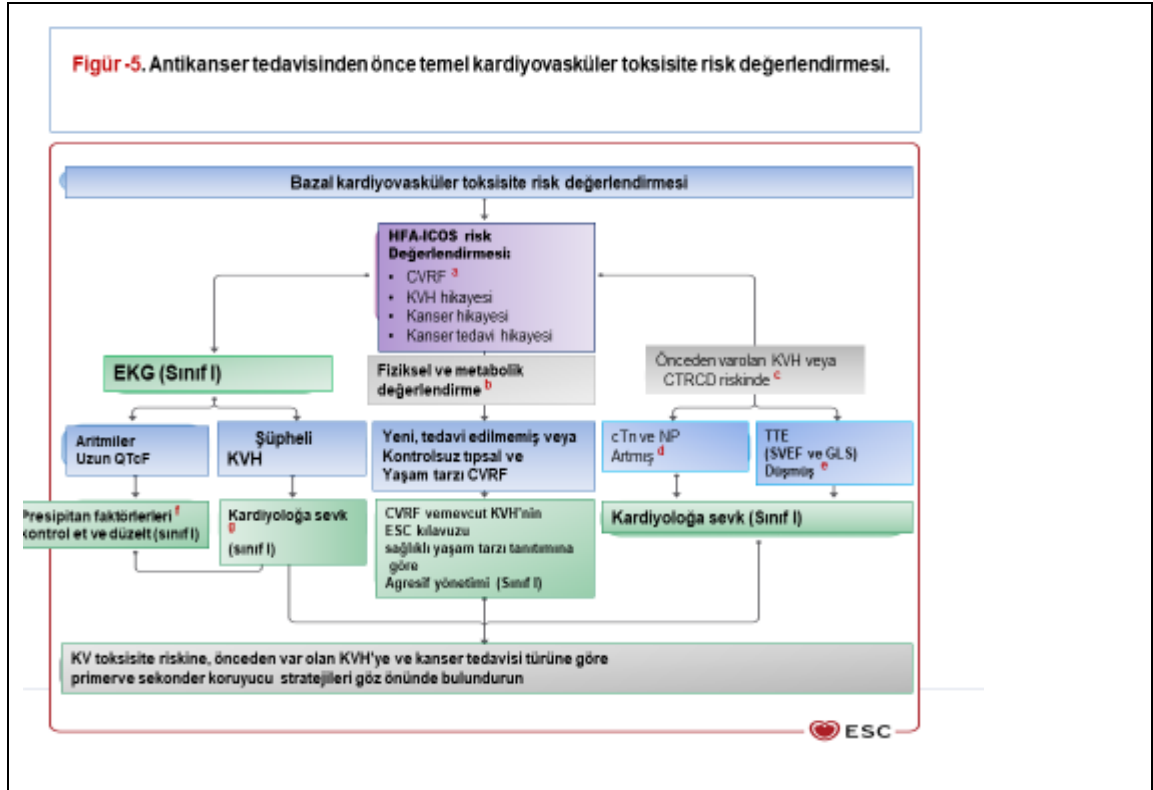
f- İma edici KMR: değiştirilmiş Lake Louise kriterlerinin tümünü değil bazılarını karşılıyor. T2 veya T1 tabanlı kriterlerin varlığı, uygun klinik senaryoda akut miyokardiyal inflamasyon tanısını destekleyebilir.

- i-** SCORE2 (<70 yıl), SCORE2-OP (≥ 70 yıl) veya eşdeğeri¹⁹. KV risk sınıflandırması: <50 yaş: düşük risk $<2,5\%$, orta risk $2,5$ ila $<7,5\%$, yüksek risk $\geq 7,5\%$; 50–69 yaş: düşük risk $<5\%$; orta risk 5 ila $<10\%$; yüksek risk $\geq 10\%$; ≥ 70 yaş: düşük risk $<7,5\%$, orta risk $7,5$ ila $<15\%$, yüksek risk $\geq 15\%$.
- J -** QTcF 480–500 ms: geri döndürülebilir nedenleri düzeltin, diğer QT uzatan ilaçları en aza indirin, yakın QTcF izlemesi. **Fridericia düzeltmesi** önerilir ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$)²⁰.

4. Antikanser tedavisinden önce kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırması

Kanserli hastalarda KVH önleme stratejilerini değerlendirmek için en uygun zaman kanserin teşhis edildiği zaman ve kanser tedavisine başlanmadan önceki zamandır^{4,5}. Bu, onkoloji ekibinin kanser tedavisi seçimleri yaparken; hastaları KV riskler konusunda eğitirken; KV izleme ve takip stratejilerini kişiselleştirirken ve yüksek riskli hastaları kardiyo-onkoloji hizmetlerine uygun şekilde yönlendirirken KV riskini

dikkate almasını sağlar. Bu stratejiler, KVH riskini azaltmak ve etkili kanser tedavilerine bağlılığı ve genel sağkalımı düzeltmek için gereklidir. KVH korunma stratejileri kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Risk değerlendirmesi zorlu bir görevdir ve **klinisyenlerin onkolojik tedaviyi geciktirmeden sistematik bir yaklaşım benimsemeleri hayati önem taşır**^{12,21,22}. (**Figür 5**), risk değerlendirmesi için kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır. Kardiyak testlerin seçimi (elektrokardiyogram [EKG], biyomarkerler ve görüntüleme yöntemleri) **KV risk ve planlanan kanser tedavilerine göre bireyselleştirilmelidir**.



Figür 5. Antikanser tedavi öncesinde başlangıç (baal) kardiyovasküler risk değerlendirmesi.

Kısaltmalar: BNP- B-type natriuretic peptide; cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); CV- Kardiyovasküler (KV); CVD- CV disease (KV hastalık); CVRF- CV risk factors (KV risk faktörleri); EKG, elektrokardiyogram; ESC- European Society of Cardiology; GLS- Global longitudinal strain (global uzunlmasına gerinim); HFA,- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; LVEF, left ventricular ejection fraction (SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu); NP- Natriuretic peptides (including BNP and NT-proBNP); NT-proBNP- N-terminal pro-BNP peptide; QTc- Corrected QT interval; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction (Fridericia düzeltme kullanılan QT intervali); TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

- ^a CVRF'yi değerlendirirken, sedanter davranış, sigara ve alkol alımı dahil olmak üzere sağlıksız yaşam tarzı hakkındaki bilgileri dahil edin.
- ^b Bkz. (**Figür 3**).
- ^c Kanser tedavisine ve HFA-ICOS risk değerlendirmesine göre.
- ^d cTnI/T.99. persentil, BNP≥35 pg/mL, NT-proBNP≥125 pg/mL.

- ^e Başlangıçta SVEF <%50 veya düşük- normal (hafif düşük) aralıkta (SVEF %50-54) olan hastalar, uzman bir kardiyolog veya kardiyonkoloğa sevk edilmelidir. TTE kullanıldığında ideal olarak üç boyutlu SVEF ve GLS ölçülmelidir. GLS değerlendirmesi mevcut değilse, uzunlamasına fonksiyonun diğer markerleri (örn. annular Doppler velosite) dikkate alınmalıdır. Ekokardiyografi tanısal nitelikte değilse kardiyak manyetik rezonans düşünülmelidir.
 - ^f Anemi, enfeksiyonlar, elektrolit anormallikleri, metabolik problemler, diğer QTc uzatan ilaçlar.
 - ^g Kardiyonkoloji sevki mümkün olduğunda tavsiye edilir; alternatif olarak hastalar, kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardiyologa sevk edilmelidir.
-

4.1. Kanserli hastalarda kardiyovasküler toksisite riskine genel yaklaşım

Tedavi öncesi CTR-CVT risk değerlendirmesi ideal olarak, hastaya özgü riski belirlemek için çoklu risk faktörlerinin dahil edildiği, kabul görmüş bir risk tabakalandırma yöntemi kullanılarak yapılmalıdır²³. Kanser hastalarında yalnızca sınırlı sayıda retrospektif risk skoru yayınlanmıştır. Bu puanların çoğu, belirli kanser hastası grupları için geliştirilmiş olup diğer malinite türlerine kolayca uygulanamaz veya tahmin edilemez²⁴⁻²⁹.

- Daha fazla doğrulama gerekmeyle birlikte, HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarının kullanımı, onkoloji ve hematoloji servislerinde uygulanması kolay olduğundan, CTR-CVT'nin tedavi öncesi riskini belirlemek için dikkate alınmalıdır. (**Tablo 4**); *Ek veriler* [Bkz. www.escardio.org/guidelines], *Tablolar S2 - S7*)^{12,13}.
- Diğer KV risk hesaplayıcıları: (Örn. SMART [*Second manifestations of arterial disease*] risk puanı; ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*] risk puanı;; SCORE2 [*Systematic Coronary Risk Estimation 2*] ; SCORE2-OP [*Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*]; ASCVD [*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*] risk puanı; U-Prevent ve yaşam boyu risk hesaplayıcıları kanserin kendisinin KVH olasılığını artırabileceği düşünüldüğünde, KV risk değerlendirmesi için başlangıçta dikkate alınabilir^{19,23,30,31}.
- Başlangıçta risk değerlendirmesi klinik olarak anlamlı bir CRT-CVT (kansere tedavisiyle ilgili KV toksisite) risk düzeyine sahip olduğu belirlenen bir kanser tedavisi alması planlanan kanser teşhisi konan tüm hastalar için tedavi eden onkoloji veya hematoloji ekibi tarafından veya uygunsa bir kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir.
- Antrasiklin kemoterapisi planlanan hastalarda, planlanan toplam kümülatif antrasiklin dozu da önemlidir ve $\geq 250\text{mg/m}^2$ Doksorubisin veya eşdeğer dozu daha yüksek risk olarak kabul edilmelidir (**Tablo 5**)³².

KV risk sınıflandırma sonuçları hasta ile tartışılmalı ve klinik notlarda belgelenmelidir. Bu süreç aynı zamanda sağlanan bu verilerin gelecekte doğrulanmasını sağlayacaktır. Kardiyoloji sevki (kardiyonkoloji programı veya kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip

kardiyolog), başlangıçta CTR-CVT için yüksek veya çok yüksek risk altında olduğu belirlenen hastalar için (**Tablo 4**) hafifletme stratejileri oluşturmak için önerilir.

- Orta derecede risk taşıyan hastalar daha yakından kardiyak izleme, geleneksel CVRF'nin sıkı yönetiminden fayda görebilir ve seçilmiş orta riskli hastalarda da bir kardiyolo-onkoloji sevkinden faydalanabilir (**Figür 6**).
- Düşük riskli hastalar, bir CTR-CVT (*Cancer therapy-related cardiovascular toxicity*) veya yeni veya kontrolsüz bir CVRF (*Cardiovascular risk factors*) ortaya çıkarsa, uygun kardiyolo-onkolojiye sevk edilerek onkoloji programı dahilinde takip edilebilir.

Tablo 4. Kalp Yetersizliği Derneği–Uluslararası Kardiyolo-Onkoloji Derneğinin temel kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırması

Başlangıçta KV toksisite risk faktörleri	Antrasilin kemoterapisi	HER2-hedefli tedaviler	VEGF inhibitörleri	BCR-ABL inhibitörleri	Multiple myeloma tedavileri	RAF ve MEK inhibitörleri
Geçmişte KVH						
KY/kardiyomiyopati/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Şiddetli KKH	H	H	–	–	–	H
MI or PKG veya KABG	H	H	VH	–	–	H
Stabil angina	H	H	VH	–	–	H
Arteriyela vasküler hst.	–	–	VH	VH	VH	–
Anormal radyal-brachial basınç index	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–

Başlangıçta KV toksisite risk faktörleri	Antrasilin kemoterapisi	HER2-hedefli tedaviler	VEGF inhibitörleri	BCR-ABL inhibitörl eri	Multiple myeloma tedavileri	RAF ve MEK inhibitörleri
Arteriyel tromboz ile TKI	—	—	—	VH	—	—
Venöz thromboz (DVT/PE)	—	—	H	M2	VH	—
Aritmi a	—	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	—	—	H	H	—	—
450 ≤ QTc < 480 ms (men); 460 ≤ QTc < 480 ms (women)	—	—	M2	M2	—	—
Önceki PI KV toksisite	—	—	—	—	VH	—
Önceki IMiD KV tokssite	—	—	—	—	H	—
Kardiyak görüntüleme						
SVEF < 50%	H	H	H	H	H	H
SVEF 50–54%	M2	M2	M2	—	M2	M2
SV hipertrofi	—	—	—	—	M1	—
Kardiyak amiloidoz	—	—	—	—	VH	—
Kardiyak biyomarkerler						
Yüksek bazal cTn b	M1	M2	M1	—	M2	M2
Yüksek bazal NP b	M1	M2	M1	—	H	M2
Yaş ve CVRF						

Başlangıçta KV toksisite risk faktörleri	Antrasilin kemoterapisi	HER2-hedefli tedaviler	VEGF inhibitörleri	BCR-ABL inhibitörl eri	Multiple myeloma tedavileri	RAF ve MEK inhibitörleri
Age ≥ 80 yaş	H	H	–	–	–	M1
Age 65–79 yaş	M2	M2	–	–	–	M1
Age ≥ 75 yaş	–	–	H	H	H	M1
Age 65–74 yaş	–	–	M1	M2	M1	M1
Age ≥ 60 yaş	–	–	–	M1	–	–
KVH 10-yıllık risk skoru > 20%	–	–	–	H	–	–
Hipertansiyon c	M1	M1	H	M2	M1	M2
Kronik böbrek Hastalığı d	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuri	–	–	M1	–	–	–
DM e	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Hiperlipidemi f	–	–	M1	M1	M1	–
Trombophilinin aile hikayesi	–	–	–	M1	M1	–
Şimdiki kanser tedavisi						
Dexamethasone > 160 mg/ ay	–	–	–	–	M1	–
before HER2-hedefli tedavi öncesi antrasilin dahil	–	M1 g	–	–	–	–
GeçmişPrevious maruz olma						

Başlangıçta KV toksisite risk faktörleri	Antrasilin kemoterapisi	HER2-hedefli tedaviler	VEGF inhibitörleri	BCR-ABL inhibitörleri	Multiple myeloma tedavileri	RAF ve MEK inhibitörleri
Antrasilin	H	M2 h	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
Sol göğüs veya mediastine RT	H	M2	M1	–	M1	M2
Tek olmayan antrasilin tedavisi	M1	–	–	–	–	–
Yaşam şekli risk faktörler						
Halen sigara içen veya önemli sigara içme öyküsü	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obezite (VKI > 30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	

Kısaltmalar: AF- atriyal fibrilasyon; BCR-ABL- Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BKİ- Vucut kilo indeksiBMI; BNP- B-type natriuretic peptide; KB- Kan basıncı b; KABG- Koroner arter bypass graft; cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (Kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- Kardiyovasküler risk faktörleri; DM- Diabetes mellitus; DVT- Derin ven trombozu; eGFR- Estimated glomerular filtration rate; H- Yüksek risk; HbA1c- Glycated haemoglobin; HER2- Human epidermal receptor 2; KY- Kalp yetersizliği; IMiD,- İmmunomodulatory drugs; SV- Sol ventrikül ; SVEF- SV ejeksiyon fraksiyonu ; M- Orta risk; MEK- Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MI- Miyokardiyal infarktüs; MM- Multiple myeloma; NP- Natriüretik peptidler (BNP and NT-proBNP dahil); NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PKG- Perkutan koroner girişim; PE- Pulmoner emboli; PH- Pulmoner hipertansiyon; PI- Proteasome inhibitors; QTc- Corrected QT interval; RAF- Rapidly accelerated fibrosarcoma; RT- Radyoterapi; TKI- Tyrosine kinase inhibitors; NÜS- Normalin üst sınırı; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors; VH,- Çok yüksek risk; KKH,- Kalp kapak hastalığı.

- Bu tablonun genişletilmiş bir versiyonu *Ek veriler* [Bkz. www.escardio.org/guidelines], *Tablo S2–S7’de* verilmiştir.

Risk seviyesi: Düşük risk = risk faktörü yok VEYA bir orta risk faktörü; **orta risk (M)** = toplam 2-4 puanlık orta risk faktörleri (Orta 1 [M1] = 1 puan; Orta [M2] = 2 puan); **yüksek risk (H)** = toplamda ≥ 5 puan olan orta düzeyde risk faktörleri VEYA herhangi bir yüksek risk faktörü; **çok yüksek risk (VH)** = herhangi bir çok yüksek risk faktörü.

- **a-** AF, atriyal flutter, ventriküler taşikardi, or ventricular fibrilasyon.
- **b-** Yerel laboratuvar referans aralığının NÜS'nin üzerine çıktı.
- **c-** Sistolik KB > 140 mmHg or diyastolik KB > 90 mmHg, veya tedavi altında
- **d-** eGFR < 60 mL/min/1.73 m².
- **e-** HbA1c > 7.0% or >53 mmol/mol, veya tedavi altında.
- **f-** Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol >3,8 mmol/L (>145 mg/dL) veya tedavi görüyor.
- **g-** Antrasiklin kemoterapisi ve trastuzumab aynı anda verilirse yüksek risk.
- **h-** Antrasiklin tutması ve trastuzumab aynı anda verilirse yüksek risk.

Tablo 5. Antrasilin eşdeğer dozu

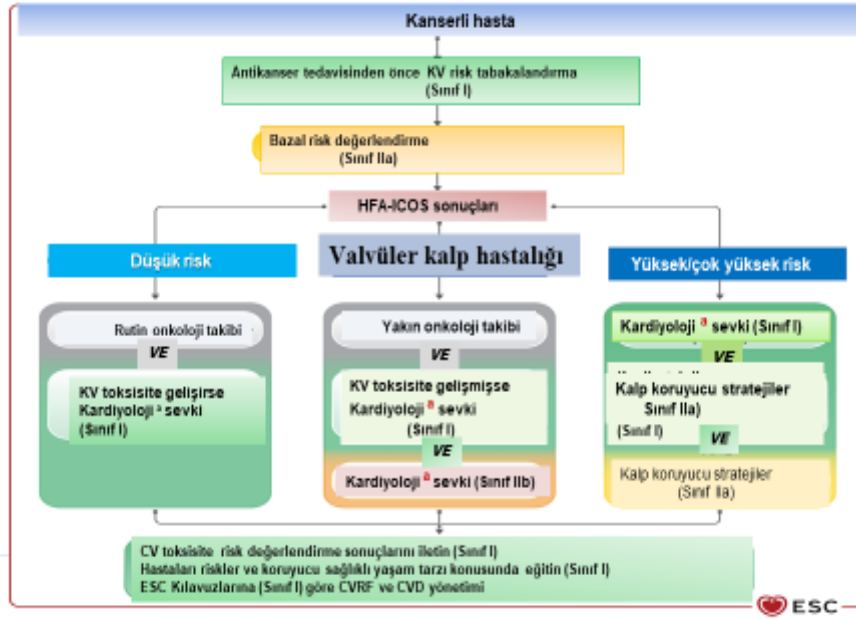
	Doxorubicin	Epirubicin	Daunorubicin	Mitoxantrone	Idarubicin ^a
KV toksisite doz oranı	1	0.8	0.6	10.5	5
Eşdeğer doz	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9.5 mg/m ²	20 mg/m ²

Bu tablo, referans olarak doksorubisin kullanan antrasiklin eşdeğerlik dozuna atıfta bulunmaktadır. Bu izoeşdeğer dozların pediatrik CS'den türetildiğini unutmayın.

Kısaltmalar: CS- Kanserden kurtulanlar; KV- Kardiyovasküler .

- a-** İdarubisin verileri, kardiyotoksisite verilerinden türetilmemiş, tahmini bir antikanser etkinlik oranına dayanmaktadır. KV toksisite doz oranı, ilgili antrasiklin dozunu doksorubisinin izoeşdeğer dozlarına dönüştürmek için çoğaltmak için kullanılması gereken değeri sağlar; Örneğin. 125 mg/m² epirubisini doksorubisin izoeşdeğerine dönüştürmek için dozu 0,8 ile çarpın (125 mg/m² × 0,8 = 100 mg/m² doksorubisin).

Figür 6. HA-ICOS den sonra genel kardiyο-onkoloji yaklaşımı...



Figür 6. Kalp Yetmezliği Derneği–Uluslararası Kardiyο-Onkoloji Derneği kardiyovasküler toksisite risk değerlendirmesinden sonra genel kardiyο-onkoloji yaklaşımı.

Kısaltmalar: CV,- Cardiovascular(KV- kardiyovasküler); CVD- CV disease (KVD- KV hastalık); CVRF- CV risk factors (KV risk faktörleri); ESC- European Society of Cardiology; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society.VHD- Valvular heart disease (kalp Kapak hastalığı).

- a-** Mümkün olduğunda kardiyο-onkoloji sevkı önerilir; alternatif olarak hastalar, kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardiyologa sevk edilmelidir.

Öneri Tablosu 1— Kardiyovasküler toksisite risk kategorizasyonuna genel bir yaklaşım için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf^a) – (Düzey^b)]:

- Kanserli tüm hastalarda potansiyel olarak kardiyotoksik antikanser tedaviye başlamadan önce KV toksisite risk tabakalandırması yapılması ^c önerilir^{12,14,19,21,25,28,31} [**I - B**].
- KV toksisite risk değerlendirme sonuçlarının hasta ve diğer uygun sağlık uzmanlarına iletilmesi önerilir [(**I - C**)].
- HFA-ICOS risk değerlendirmesinin kullanımı, kardiyotoksik antikanser tedavisi alması planlanan kanserli hastalarda KV toksisite riskini sınıflandırmak için düşünülmelidir¹² [**IIa - C**].
- Düşük KV toksisite riskine sahip olarak sınıflandırılan hastaların antikanser tedavisine gecikmeden devam etmesi önerilir [**I - C**].

- Orta derecede KV toksisite riski olarak kategorize edilen hastalarda kardiyoloji sevki düşünülebilir ^e [IIb -C].
- Antikanser tedavisinden önce yüksek riskli ve çok yüksek riskli hastaların kardiyoloji sevki önerilir ^f [I -C].
- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda kardiyotoksik antikanser tedavinin risk/fayda dengesinin tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir yaklaşımla tartışılması önerilir [I -C].
- Potansiyel olarak kardiyotoksik antikanser tedavisi gerektiren kanserli ve önceden KVH bulunan veya başlangıçtaki KV toksisite risk ^g değerlendirmesinde anormal bulguları olan hastaların Kardiyolojiye sevki, tavsiye edilir [I -C].

- **Kısaltmalar:** KV- Ksrdiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık. EKG- electrocardiogram; GLS- Global longitudinal strain; HbA1c- glycated haemoglobin; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TTE- Transtorasik ekokardiyografi; NÜS- Normalin üst sınırı; VKH- valvular heartdisease (kalp kapak hastalığı).
- **a-** Tavsiyenin sınıfı
- **b-** Kanıtın düzeyi
- **c-** Klinik öykü ve fizik muayene, EKG, genel kan testi, HbA1c, lipid profili ve kardiyak serum biyobelirteçleri ve/veya TTE (kansere ilacı türü ve KV toksisite riskine göre) dahil.
- **d-** Mümkün olduğunda kardiy-onkoloji sevki önerilir; alternatif olarak, kanser hastalarında KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardiyologa sevk edilmelidir.
- **e-** Kanser tedavilerini geciktirmeden.
- **g-** Orta-şiddetli önceden var olan KVH'ler veya yeni anormal bulgular (başlangıç kardiyak serum biyomarkerleri >NÜS, SVEF≤%50, normal yerel değerlerin altında GLS, önceden teşhis edilmemiş orta-şiddetli miyokardiyal, perikardiyal veya VKH'ler, anormal başlangıç EKG'si).

4.2. Hasta ikayesi (Anamnez) ve klinik muayene

Başlangıçtaki bazal risk değerlendirmesinin bir parçası olarak dikkatle alınacak klinik hikaye ve yapılacak fizik muayenenin sağlanması önerilir. Onkoloji hastaları, önceden var olan KVH'lerin varlığına veya yokluğuna göre iki gruba ayrılabilir.

- Sekonder korunma önceki veya halen aktif KVH veya geçmiş CTR-SVT'si olan hastalardaki girişimleri içerirken önceden KVH veya CTR-CVT'si olmayan hastalarda primer korunma stratejisi düşünülebilir¹².
- KVH için **geleneksel risk faktörlerinin gözden geçirilmesi** önerilir. Varsa, tedavi etkinliği ve değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü ile kanser tedavisi sırasında bunların optimal kontrolü sağlamak için korunma stratejileri belirlenmelidir^{4,34}.

Son SCORE2 ve SCORE2-OP¹⁹ tabloları kanserli hastalara odaklanmasa da CVRF tedavi hedeflerini optimize etmek için bir referans olarak >40 yaşın üzerindeki kanserli hastalar için risk hesaplaması önerilir (belirlenen KVH, DM, böbrek hastalığı veya çok yüksek

tek bir risk faktörü temelinde otomatik olarak yüksek risk altında veya çok yüksek risk altında olarak kategorize edilmedikçe) ^{19,31,35}.

- **Ailede prematüre KVH öyküsü** düşünülmelidir çünkü KVH ile ilişkili genetik anormallikler kanserli hastaları daha yüksek CTR-CVT riskine yatkın hale getirebilir³⁶⁻³⁸.
- Sigara, alkol tüketimi, hareketsiz yaşam tarzı, havakirliliğin (pollution)'e maruz kalma ve kırılganlık(frailty) gibi **yaşam tarzı faktörleri**, hem kanser hem de KVH için önemli ortak risk faktörleridir. Önceki kanser öyküsü, kardiyotoksik kanser tedavileri ve bunların ilgili dozları hakkında bilgi toplanmalıdır.
- Hastalara klinik muayene ve araştırmalara rehberlik edebilen **tipik kardiyak semptomlar** sorulmalıdır (örn. aktivite ile birlikte göğüs ağrısı, eforla dispne, ortopne, çarpıntı ve periferik ödem).
- Fizik muayene hayati bulguları belgelemeli ve KY, perikardiyal hastalık, kalp kapak hastalığı (KKH) ve aritmiler gibi henüz teşhis edilmemiş kardiyovasküler hastalıkların potansiyel göstergelerini aramalıdır³⁹⁻⁴².

İkinci senaryo, **önceden KVH öyküsü olan** hastalarda sekonder korunmadır. Kanserli bu hastalar potansiyel olarak gelecekteki KV olaylar açısından yüksek veya çok yüksek risk altındadır¹² ve KVH, ciddiyeti ve önceki ve mevcut tedaviler daha kapsamlı bir klinik değerlendirme gerektirir.

- KVH'nin tipi ve ciddiyetine bağlı olarak, risk durumunu belirlemek için istirahat veya stres ekokardiyografi, kardiyovasküler manyetik rezonans (KMR), nükleer perfüzyon görüntüleme ve koroner bilgisayarlı tomografi (CCTA[*coronary computed tomography angiography*]) dahil olmak üzere ek araştırmalar endike olabilir.
- **Önceki KVH'nin tanımlanması/belirlenmesi, otomatik olarak kanser tedavisini durdurmak için bir neden olmamalı**, tedavi öncesinde ve sırasında KV riski optimize etmek için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir. Risk/fayda tartışmaları hasta, onkolog veya hematolog ve -mevcutsa- özel bir kardiyo-onkoloji servisini ihtiva etmelidir. Başlangıçta bazal KV risk değerlendirmesinin karmaşıklığına katkıda bulunan ek faktörler; kanserin tipi ve prognozu ile kanser tedavisinin tipi, süresi ve yoğunluğudur (**Figür 1**)^{4,12,43}. Çeşitli kanser tedavileri için CTR-CVT'ye katkıda bulunan klinik hikaye, fizik muayene özellikleri ve tedaviyle ilgili risk faktörleri(Bkz. www.escardio.org/guidelines *Ek veriler, Tablo S8*)'de özetlenmiştir. Başlangıçtaki bazal CTR-CVT değerlendirmesini tamamlamak için bu risk faktörleri toplanmalı ve başlangıç EKG'si, kardiyak serum biyomarkerleri ve kardiyak görüntüleme testleri (**Figür 7**'de özetlenmiştir) ile birlikte değerlendirilmelidir.

4.3. Elektrokardiyogram

Temel 12 derivasyonlu EKG, altta yatan KVH'ye ilişkin önemli ipuçları sağlayabilen, kolayca bulunabilen bir testtir. EKG'de kalp boşluklarının dilatasyonu, iletim anormallikleri, aritmiler, iskemi veya önceki miyokart infarktüsü (MI) ve düşük voltajlar klinik bağlamda yorumlanmalıdır.

- QTc uzamasına neden olduğu bilinen bir kanser tedavisine başlamadan önce başlangıçta bazal bir EKG önerilir⁴⁴⁻⁴⁹. **Fridericia düzeltmesi (QTcF)** kullanılarak QTc ölçümü önerilir⁴⁴⁻⁴⁸.

®- Bu formülün açılımını aşağıda sunuyoruz:

QT'nin aşağıdaki formülden doğru bir şekilde tahmin edilebileceğini buldu: $s = K (p0.3558)$ ve daha sonra herhangi bir önemli hata olmadan basitleştirdi $(p0.3558)^{3\sqrt{p}}$; daha sonra normal sağlıklı bireyler için hesaplanan k (=8.22).

$$s = k \sqrt[3]{p}$$

where **s** = duration of the ventricular electrocardiogram
where **p** = pulse period

Fridericia 1920

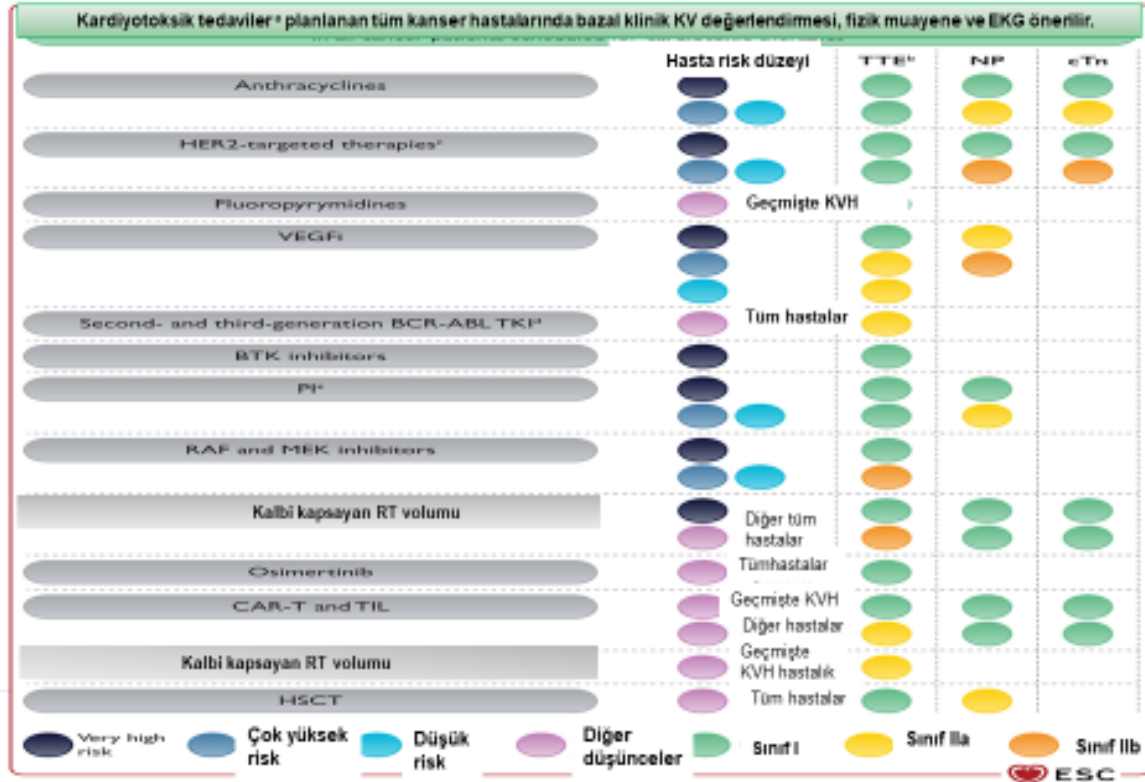
Dinlenmekte olan normal bir kişide, EKG'deki elektriksel sistol süresinin nabız süresinin küp köküyle orantılı olduğu sonucuna vardı.

$$QT = 8.22 \sqrt[3]{RR}$$

Fridericia, bu denklemi veri setine uygulayarak, tek bir süre için 0,015 saniyelik ortalama (Gauss) bir hata tanımladı. Gözlenen elektrik sistol süresinin ortalama hatanın >3 katındaki varyasyonları patolojik kabul edildi. Bu nedenle 60 vuru/dk kalp hızında normal QT aralığı üst değeri 0,427 saniye (0,382 sn+0,045 sn) olarak tanımlandı ve bu nedenle >0,43 saniye QT değerleri uzamış kabul edildi.

- Başlangıçta QTcF uzaması belirlendiğinde, geri döndürülebilir nedenlerin düzeltilmesi ve QT'yi uzatan genetik durumların belirlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 6.4.2)⁴⁵.
- İbrutinib öncesi başlangıç EKG'sinde sol atriyal genişlemenin kemoterapi sırasında AF gelişimi için bir belirleyici olduğu gösterilmiştir^{50,51}.
- AV iletim gecikmelerinin ve erken atriyal komplekslerin varlığı, otolog hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) hastalarda atriyal aritmilerin gelişimi ile ilişkilidir⁵².

Figür 7. Potansiyel olarak kardiyotoksik ilaçlarla tedavi edilen kanserli hastalar için temel tarama önerileri.



Figür 7. Potansiyel olarak kardiyotoksik ilaçlarla tedavi edilen kanserli hastalar için başlangıç tarama önerileri.

Kısaltmalar: 3D- Three-dimensional (üç boyutlu); ADT- Androgen deprivation therapy (androjen yoksunluk tedavisi); AL-CA- Amyloid light-chain cardiac amyloidosis; BC- Breast cancer (meme kanseri); BCR-ABL- Breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus (Kesme noktası küme bölgesi-Abelson onkogen lokusu);BNP- B-type natriuretic peptide; BTK, Bruton tyrosine kinase; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; CDK- Cyclin-dependent kinase; CMR- cardiac magnetic resonance (KMR- kardiyak manyetik rezonans); cTn- Cardiac troponin; CV- cardiovascular; CVD- Cardiovascular disease; EKG- elektrokardiogram; GLS- Global longitudinal strain; HER2- Human epidermal receptor 2; HSCT- Haematopoietic stem cell transplantation; ICI- İmmune checkpoint inhibitors; LVEF- Left ventricular ejection fraction; MEK- Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; NP- Natriüretik peptidler (including BNP and NT-proBNP); NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PI- Proteasome inhibitors; RAF- Rapidly accelerated fibrosarcoma; RT- Radiotherapy; TIL- Tumour-infiltrating lymphocytes; TKI- Tyrosine kinase inhibitors; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors.

^a- Prostat kanseri için ADT, CDK 4/6 inhibitörleri, BC için endokrin hormon tedavisi ve anaplastik lenfoma kinaz inhibitörleri alması planlanan hastalar dahil.

^b- TTE, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde birinci basamak modeli olarak önerilir. SVEF'yi ölçmek için 3 boyutlu ekokardiyografi önerilir. Varsa ekokardiyografisi olan tüm kanser hastalarına GLS önerilir. Ekokardiyografi mevcut olmadığında veya tanısal olmadığında KMR düşünülmelidir.

^c- Antrasiklin kemoterapisi sonrası, ancak HER2 hedefli tedavilere başlamadan önce düşük ve orta riskli hastalarda başlangıç cTn ölçümü düşünülmelidir (Sınıf IIa, Düzey A). Düşük ve orta riskli hastalarda başlangıç NP ve cTn ölçümü düşünülebilir (Sınıf IIb, Düzey C).

^d- Dasatinib (Sınıf I, Düzey C) alması planlanan hastalarda başlangıç ekokardiyografisi önerilir. AL-CA hastalarında başlangıçta eNP ve cTn ölçümleri önerilir (Sınıf I, Düzey B).

Öneri Tablosu 2 — Başlangıç değerlendirmesi için elektrokardiyogram önerileri

[Tavsiyeler (Sınıf^a) – (Düzey^b)]:

- Başlangıçta KV risk değerlendirmesinin bir parçası olarak kanser tedavisine başlayan tüm hastalara bir EKG önerilir [I -C].
- Başlangıç EKG'si anormal olan hastaların^c, bir kardiologa sevk edilmesi önerilir [I -C].
-
- **Kısaltmalar:** AF- atrial fibrilasyon; KV- Kardiyovasküler; EKG- Elektrokardiyogram; SV- sol ventriküler;
- QTc, corrected QT interval; QTcF, corrected QT interval using Fridericia correction.
- **a**- Tavsiyenin sınıfı
- **b**- Kanıtın düzeyi
- **c**- İleri iletim hastalığı (sol dal bloğu, sağ dal bloğu, ikinci derece kalp bloğu, PR aralığı >300 ms olan ciddi birinci derece kalp bloğu); İki veya daha fazla bitişik derivasyonda Q dalgaları; Sol ventrikül hipertrofisi; Önceden teşhis edilmemiş AF/atriyal flutter; Fridericia düzeltme formülü kullanılarak QTc uzaması ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) erkekler için >450 ms ve kadınlar için >460 ms veya endişe uyandıran diğer EKG anormallikleri.
- **d**- Mümkün olduğunda kardiyo-onkoloji sevk önerilir; alternatif olarak kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardioloğa sevk edilmelidir.

4.4. Kardiyak serum Biyomarkerleri

Kanser tedavisinden önce CTR-CVT risk sınıflandırması için biyoarkerlerin kullanımına ilişkin literatür sınırlıdır ve öneriler çoğunlukla uzman görüşüne dayanmaktadır^{12,43,53–55}.

- serum biyomarkerlerinin - kardiyak troponin(cTn) I veya T ve natriüretik peptidler (örn. BNP veya NT-proBNP) Antrasiklinler, HER2(*Human epidermal receptor 2*)- hedefli tedaviler, VEGFi (*Vascular endothelial growth factor inhibitors*),

PI(Proteasome inhibitors), (ICI (*Immune checkpoint inhibitors*[başışıklık kontrol noktası inhibitörleri]), CAR-T(Chimeric antigen receptor T cell) ve TIL (tumour-infiltrating lymphocytes) tedavileri dahil olmak üzere kanser tedavileri planlanan hastaların başlangıçta KV risk tabakalandırmasına yardımcı olur ve kardiyoprotektif tedaviden fayda görebilecek olanların belirlenmesine olanak sağlar^{12,43,53,54}.

- Kanser tedavisi sırasında subklinik kardiyak hasarı belirlemek için biyomarkerlerdeki değışiklik derecesi kullanılacaksa, başlangıçta bazal kardiyak serum biyomarker ölçümleri gereklidir.
- Antrasiklin kemoterapisi gerektiren pediatrik ve erişkin hastalarla ilgili birkaç çalışma, tedaviden önce cTn'si yüksek olan kanser hastalarının CTRCD geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir⁵⁶⁻⁵⁸. Bununla birlikte, yayınlanan çalışmaların çoğu, muhtemelen bu çalışmalarda önceden KVH veya KVRf olan hastaların prevalansının düşük olması nedeniyle, başlangıçtaki cTn ölçümlerinin prognostik değerini bildirmemiştir^{55,59,60}.

HER2-pozitif meme kanseri (MK) için trastuzumab alan 251 kadın üzerinde yapılan eski bir araştırma, trastuzumab tedavisi sırasında kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların %19'unun başlangıçta pozitif **yüksek-duyarlıklı (hs) troponin I** düzeylerine sahip olduğunu bildirdi (.80 ng/L)⁶¹. Ayrıca, başlangıçtaki yüksek cTnI düzeyi, optimal KY tedavisine rağmen düzelme olmamasının bir göstergesiydi⁶¹. Bu bulgular, trastuzumab tedavisi sırasında seri yüksek duyarlıklı cTn (hs-cTn) I ve T ölçümleri olan 533 MK hastasının yer aldığı sonraki bir çalışmada doğrulanmıştır⁶². Artan başlangıç cTn değeri (hs-cTnI ve hs-cTnT için sırasıyla >14 ng/L ve >14 ng/L), SV disfonksiyonu (SVD) geliştirme riskinin dört kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir⁶². Bununla birlikte, her iki çalışmada da daha önce antrasiklin maruziyeti olan hastaların yüksek oranı göz önüne alındığında, bu yüksek cTn seviyeleri trastuzumab öncesi değil antrasiklin sonrasını yansıttığı için gerçek bir başlangıç çizgisi değildir. Tedavi öncesi cTn düzeylerinin, herhangi bir tedaviden önceki hastalarda veya daha önce antrasiklin almadan trastuzumab ile tedavi edilen MK hastalarında sol ventrikül disfonksiyonu (SVD)'nu öngörüp öngöremeyeceği açık değildir.

Natriüretik peptidler (NP), KV risk tabakalandırması için başka bir potansiyel biyomarkerdir. Çeşitli çalışmalar başlangıçtaki NP ölçümünün veya NP değışikliklerinin gelecekteki CTR-CVT'yi tahmin etmedeki rolünü göstermiştir⁶³⁻⁶⁵.

- Multipl miyelomlu (MM) hastalarda, tedavi öncesi NP sonraki olaylar için öngörücü bir marker olabilir. Tekrarlayan MM, BNP.100 pg/mL veya NT-proBNP.125 pg/mL olan 109 hastada, Karfilzomib başlanmadan önceki düzeyler, sonraki KV olumsuz olaylar için 10.8'lik bir olasılık oranıyla (OR [odds ratio]) ilişkilendirildi⁶⁶. Bu nedenle, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda başlangıç NP ölçümü önerilir ve PI (Proteasome inhibitors) tedavisinden önce düşük ve orta riskli hastalarda düşünölmelidir. KV fonksiyonel peptidlerin (NT-proBNP dahil) ve hs-cTnT'nin başlangıçtaki yüksek değeri, farklı tipte tümörleri olan 555 hastada tüm nedenlere bağlı mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi⁶⁷. Bununla birlikte, CARDIOTOX

(CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies) kayıtlarında, radyoterapi (RT) dahil çeşitli onkolojik tedavilerle tedavi edilen 855 hastada, başlangıçta hem NT-proBNP hem de cTn yükselmesi ciddi CTRCD[Cancer therapy-related cardiac dysfunction] (SVEF, <%40 veya klinik KY) gelişimi ile ilişkili değildi⁶⁸. Kanser tedavisinden önce CTR-CVT risk sınıflandırması için başka yeni biyomarkere de ilgi vardır; ancak literatür sınırlıdır.

- Adaylar arasında miyeloperoksidaz, C-reaktif protein, galektin-3, arginin-nitrik oksit metabolitleri, büyüme farklılaşma faktörü-15, plasental büyüme faktörü, fms benzeri tirozin kinaz-1, mikro-ribonükleik asitler ve immünoglobulin E bulunur^{60, 69- 71}. Şu anda, bu yeni biyomarkerlerin rutin ölçümünü destekleyen hiçbir kanıt yoktur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kanser tedavisinden önce CTR-CVT risk sınıflandırması için başka yeni markerlere de ilgi vardır; ancak, literatür sınırlıdır. Şu anda, bu yeni biyobelirteçlerin rutin ölçümünü destekleyen hiçbir kanıt yoktur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Öneri Tablosu 3 — Potansiyel olarak kardiyotoksik tedavilerden önce kardiyak biyomarker değerlendirmesi için öneri (Sınıf^a) – (Düzey^b):

- CTRCD risk taşıyan kanserli tüm hastalarda; eğer bu biyomarkerler tedavi sırasında CTRCD'yi saptamak için ölçülecekse^e, NP^c ve/veya cTn^d'nin başlangıçta ölçümü tavsiye edilir^{53,55}.

Kısaltmalar: cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- cancer therapy-related cardiac dysfunction (Kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon); NP- Natriüretik peptidler.

a- Tavsiyenin sınıfı

b- Kanıtın düzeyi

c-e- Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite açısından düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk taşıyan kanser hastalarında temel kardiyak biyomarkerler için özel öneriler Bölüm 5'te yer almaktadır.

4.5. Kardiyovasküler görüntüleme

KV görüntüleme, subklinik KVH bulunan KVH'li hastaların belirlenmesinde, kanser tedavisine ilişkin kararlardan önce önceden var olan kardiyak komorbidite derecesinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir ve tedavi ve uzun süreli takip sırasındaki değişikliklerin tanımlanması için bir referans görevi görür^{12,54,72-7}. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), terapötik kararı etkileyebilecek SV ve sağ ventrikül (SĞV) fonksiyonu, boşluk genişlemesi, SV hipertrofisi, bölgesel duvar hareket anormallikleri, diyastolik fonksiyon, Kalp kapak hastalığı (KKH), Pulmoner arter basıncı (PAB) ve perikardiyal hastalığın kantitatif değerlendirmesini sağladığından, temel risk sınıflandırması için tercih edilen görüntüleme tekniğidir²². Temel ekokardiyografi çalışmasının bileşenlerine yönelik öneriler (**Figür 8**)'de verilmiştir.

- CTRCD'nin mevcut tanımları, SVEF'deki düşüşe ve/veya GLS(Global Longitudinal Strain [global uzunlamasına gerinim])'deki rölatif değişikliklere dayanmaktadır (**Tablo 3**).

- Üç boyutlu (3D) ekokardiyografi, SVEF ve kalp hacimlerinin değerlendirilmesi için tercih edilen ekokardiyografi yöntemidir^{54,75-79}.
- 3D ekokardiyografi mümkün değilse (örn. yok veya temin edilemiyor), modifiye edilmiş iki boyutlu (2D) Simpson'ın çift planlı yöntemi önerilir^{80,81}.
- Yetersiz TTE görüntü kalitesine sahip hastalarda, eğer iki veya daha fazla SV segmenti iyi görüntülenemiyorsa, SV fonksiyonunun ve hacimlerinin değerlendirilmesini düzeltmek için ultrason artırıcı kontrast maddeler eklenmelidir⁸².
- Alternatif olarak, düşük kaliteli ekokardiyografi pencereleri olan deneklerde, mümkün olduğunda KMR düşünülmelidir (**Figür 8**)^{14,72,83,84}.
- SVEF değerlendirmesi için hem TTE hem de KMR mevcut değilse, MUGA(*multigated acquisition nuclear imaging*) üçüncü basamak bir model olarak düşünülebilir.

Radyasyona maruz kalma ve diğer önemli bilgilerin (örn. KKH, PAB veya GLS) elde edilememesi nedeniyle MUGA taramalarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

CTR-CVT riskini sınıflandırmak ve tedavi sırasında önemli değişiklikleri belirlemek için kardiyotoksik kanser tedavisine başlamadan önce TTE ile değerlendirilen tüm hastalarda başlangıç SVEF ve GLS önerilir^{8,64}.

Kemoterapi sırasında volüm yükleme durumunda değişiklikler sıklıkla meydana gelir (örn. i.v. sıvılara bağlı volüm artışı, kusma veya ishale bağlı hacim kaybı, ağrı veya stres ile kan basıncı (KB) ve kalp hızı değişiklikleri) ve bunlar kalp hacimleri, SVEF ve GLS kantifikasyonunu/ölçümlerini etkileyebilir.

- Kardiyak fonksiyon ölçümlerini etkileyebileceğinden ve TTE sisteme kaydedilmesi gerektiğinden, yapılan tüm istirahat TTE'ler ile birlikte sistemik arteriyel KB ölçümü önerilir.
- Başlangıç sınırı (%50-54) veya düşmüş (%50) **SVEF**, özellikle antrasiklinler veya trastuzumab olmak üzere çoğu kardiyotoksik kanser tedavisinden kaynaklanan gelecekteki CTR-CVT için bir risk faktörüdür^{12,24,74}. Artmış başlangıç indeksli SV diyastol sonu volüm, korunmuş SVEF'li hastalarda antrasiklin kemoterapisi sırasında majör KV olayların (sempomatik KY veya kardiyak ölüm) bir göstergesi olabilir⁸⁵.
- - Normal bir SVEF'si, CTRCD'yi dışlayamaz ancak deformasyon parametreleri yeterli test güvenilirliği ile erken sistolik bozukluğu saptayabilir⁸⁶⁻⁸⁹.

Apikal üç boşluk görünümü kullanılarak başlangıçta özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda benek izleme (*speckle tracking*) yöntemi kullanılarak **GLS**'nin belirlenmesi önerilir⁹⁰. Başlangıçtaki GLS, antrasiklin ve/veya trastuzumab alan hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunu (SVD) ⁸⁹⁻⁹⁴ tahmin edebilir

Gerinim ölçümleri satıcılar arası değişkenliğe tabi olabilir⁹⁵ bundan dolayı her hasta için seri GLS ölçümünün aynı makine/yazılım kullanılarak yapılması önerilir.

- %13,6'lık bir medyan GLS değişikliği, %15'lik GLS azalmasının %95'lik üst sınırı ile SVEF'de gelecekteki bir düşüşü öngördü⁹³. %15 sınır (cut-off) değerinin kullanılması özgüllüğü artırır, dolayısı ile bu değer kanser tedavisi sırasında GLS izlenirken önerilen eşik değerdir. Küresel çevresel gerinimin CTRCD riski taşıyan hastaları belirlediği bildirilmiştir⁹⁶, ancak mevcut veriler bunun rutin olarak kullanılmasını önermek için şu anda yetersizdir.

- Kanıtlar tutarlı olmasa da başlangıçtaki **SV diyastolik fonksiyonu**, özellikle antrasiklinler ve trastuzumab ile müteakip küçük bir sistolik fonksiyon bozukluğu riskiyle ilişkilendirilebilir^{97,98}.

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) veya KMR, kanser evrelemesi için yapılan rutin görüntüleme koroner kalsiyum veya intrakardiyak kitleler gibi subklinik KVH'leri belirlemede yardımcı olabilir.

- Sekonder koruma durumunda veya önceden var olan KVH semptomları veya belirtileri olan hastalarda dikkatli değerlendirmeye kapsamlı bir TTE ile başlanmalıdır⁷³. Bu, hem primer korunma durumunda olduğu gibi bazal değerlendirme elde etmek hem de altta yatan KVH'nin ciddiyetini belirlemek içindir. Düşük kaliteli veya yorumlanamayan TTE görüntüleri durumunda veya belirli bir KVH tanımlanırsa (örn. hipertrofik kardiyomiyopati), ileri risk değerlendirmesi için KMR düşünülmelidir.
- Özellikle vasküler toksisite ile ilişkili kanser tedavilerinin (örn. floropirimidinler, VEGFi, BCR-ABL [*breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus*], TKI [*Tyrosine kinase inhibitors*]) kullanımından önce Klinik KAH şüphesi varsa semptomatik hastalarda (stabil anjina, sınırlayıcı dispne) iskemiye değerlendirmek için stres ekokardiyografi, perfüzyon KMR veya nükleer miyokardiyal perfüzyon görüntüleme dahil olmak üzere miyokardiyal iskemi için fonksiyonel görüntüleme testleri yapılmalıdır. Alternatif olarak, test öncesi KAH olasılığı düşük ile orta arasında olan hastalarda CCTA, obstrüktif KAH'ı ekarte etmek için yüksek duyarlılığa sahip sağlam bir alternatif tanısal modeldir^{100,101}.

Öneri Tablosu 4 - Kanserli hastalarda kardiyak görüntüleme modelleri için tavsiyeler

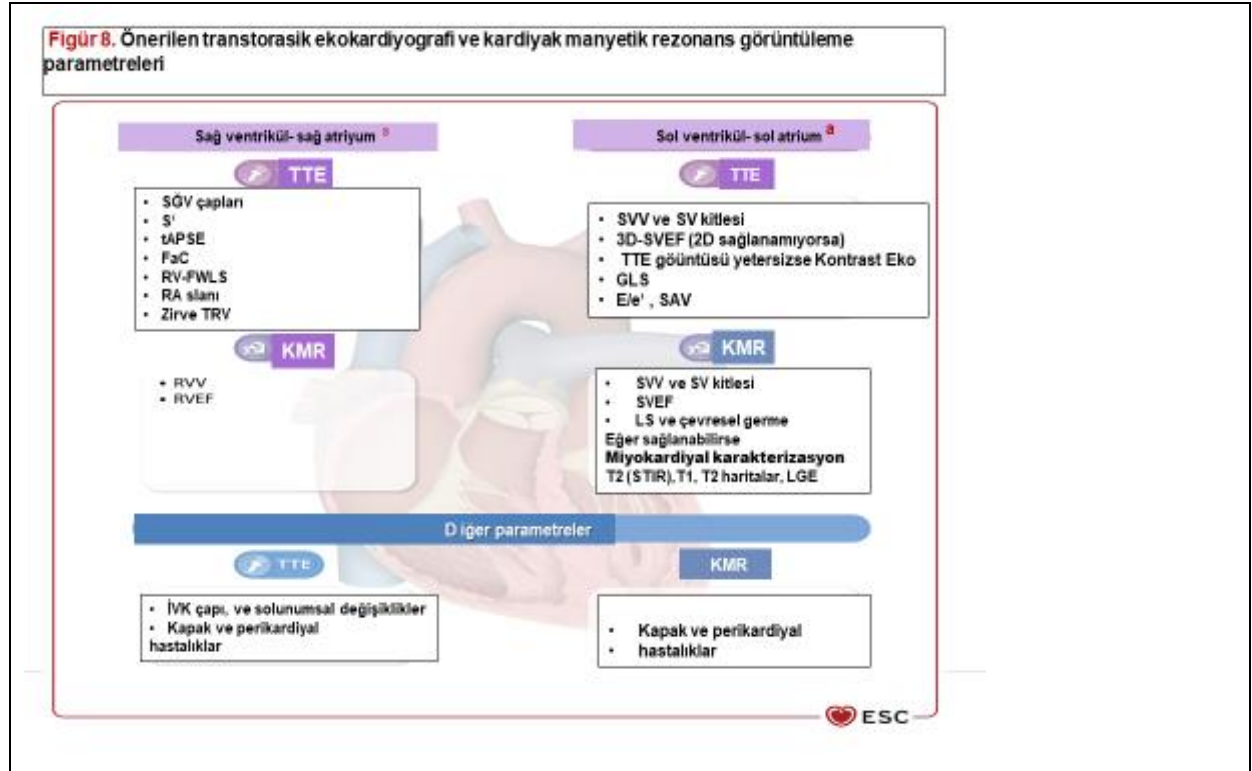
[Genel (Sınıf^a) – (Düzey^b):

- Ekokardiyografi, kanserli hastalarda kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde birinci basamak model olarak önerilmektedir^{4,12,54,94} [I -C].
- 3D ekokardiyografi, SVEF'yi ölçmek için tercih edilen ekokardiyografik modeli olarak tavsiye edilir^{77-79,89} [I -B].
- Varsa ekokardiyografi çekilen tüm kanser hastalarına GLS önerilir^{75,80,8189,90,92,93,102,103} [I- C].
- Ekokardiyografi mevcut olmadığında veya tanısal olmadığında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için KMR düşünülmelidir^{83,104,105} [IIa -C].
- MUGA, TTE tanısal olmadığında ve KMR mevcut olmadığında düşünülebilir¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ [IIb - C].
- **Potansiyel olarak kardiyotoksik tedavilerden önce temel kardiyak görüntüleme^c**
- Antikanser tedavisine başlamadan önce yüksek risk ve çok yüksek KV toksisite riski taşıyan kanserli tüm hastalarda başlangıçta kapsamlı TTE önerilir^{d, 54} [I -C].

Kısaltmalar: 3D- three-dimensional (üç- boyutlu ekokardiyografi); KMR- Kardiyak magnetik rezonans; CTR-CVT- cancer therapy-related CV toxicity(kanser tedavisine bağlı KV toksisitesi); KV, kardiyovasküler; GLS- global longitudinal strain; SVEF-Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; MUGA- multigated acquisition nuclear imaging; TTE Transtorasik ekokardiyografi.

- **a-** Tavsiyenin sınıfı. **b-** Kanıtın düzeyi.
- **c-** Düşük veya orta CTR-CVT riski taşıyan kanser hastalarında temel CV görüntüleme için özel öneriler *Bölüm 5*'te yer almaktadır.

- **d-** Başlangıçta TTE'nin düşünülmesi gereken "kesme noktası küme bölgesi-Abelson onkogen" lokus tedavisine (BCR-ABL) yönlendirilen asemptomatik hastalar hariç (bkz. [Figür 7](#) ve [Bölüm 5.5.5](#)).



Figür 8. Kanserli hastaların değerlendirilmesinde önerilen transtorasik ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme parametreleri.

Kısaltmalar: 2D- Two-dimensional; 3D, three-dimensional; KB- Kan basıncı ; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; E- Mitral inflow early diastolic velocity obtained by pulsed wave (mitral erken diyastolik giriş akımı); e'- Early diastolic velocity of the mitral annulus obtained by tissue doppler imaging; echo- Echocardiography; FAC- Fractional area change; FWLS- Freewall longitudinal strain; GLS- Global longitudinal strain; IVC- inferior vena cava; SAV- Sol atrial volumu; LGE- Late gadolinium enhancement(geç gadolinium artışı); LS, longitudinal strain; SV- Sol ventrikül; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ; SVV- Sol ventrikül volumu; RA, right atrial; RV- Sağ ventrikül; RVEF- Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVV-Sağ ventrikül volumu ; s' - Systolic velocity of tricuspid annulus obtained by doppler tissue imaging; STIR, short tau inversion recovery; TAPSE- Tricuspid annular plane systolic excursion; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; TRV- Tricuspid regurgitation velocity.

^{a-} Sistemik arteriyel KB ve yükleme koşullarındaki değişiklikler kardiyak fonksiyon ölçümlerini etkileyebilir.

-CPET

4.6. Kardiyopulmoner sağlık değerlendirmesi

Maksimal kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET [*cardiopulmonary exercise testing -CPET*]), egzersiz sırasında oksijen ve enerji substratını iskelet kasına taşımak için KV sisteminin bütünleştirici kapasitesini değerlendirir¹⁰⁹; kardiyorespiratuar sağlık (KRF [*Cardiorespiratory fitness -CPF*]) olarak tanımlanır. Bu nedenle KPET, organa özgü araçlardan daha genel bir KV sağlık değerlendirmesi sağlayabilir. KPET'ten türetilen KRF (tipik olarak egzersiz sırasında oksijen tüketiminin^{110,111} veya metabolik eşdeğerlerinin^{111,112} en yüksek oranı olarak ölçülür), KV sağlık ve uzun ömürlülüğün en güçlü belirleyicilerinden biridir^{113,114} ve risk sınıflandırmasını düzeltir¹¹⁵⁻¹²¹.

- KPET'nin tedavi öncesi için kanıtları, özellikle akciğer,¹²² kolon,¹²³ ve rektal¹²⁴ kanserli hastalar için ameliyat öncesi risk sınıflandırmasıyla sınırlıdır. Kardiyotoksik kanser tedavilerinden önce uygulanan KPET'in gelecekteki KV olayların prognostik olup olmadığı bilinmemektedir.

4.7. Kanser cerrahisi öncesi kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Kanser cerrahisi, birçok kanser için primer tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Kardiyolojik ekipleri, potansiyel risk faktörlerinin uygun yönetimi ve bunların izlenmesini belirlemek ve sağlamak için ameliyat öncesi KV risk sınıflandırmasına dahil edilmelidir⁵. Onkolojik cerrahi geçiren hastalarda, peri-operatif kardiyak komplikasyonlar; hastaya bağlı risk faktörleri, tümör tipi, eşlik eden kanser tedavileri ve beklenen cerrahi risk tarafından belirlenir.

- Güvenli bir kanser cerrahisi sağlamak için konsültasyonlar şunlara yöneltilmelidir: (1) Daha önce anlamlı veya semptomatik KVH'si olan hastalar; (2) adjuvan (ameliyat sonrası) kanser tedavisi planlandığında, başlangıçtaki bazal HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarına¹² göre yüksek ve çok yüksek KV toksisite riski taşıyan hastalar; ve (3) potansiyel olarak kardiyotoksik olan neoadjuvan (ameliyattan önce) kanser tedavisi almış hastalar.

Ameliyat öncesi klinik değerlendirme ameliyatı geciktirmemelidir. Grup (1) ve (2)'deki hastalar için gerekli olan tamamlayıcı testler, genel ESC Kılavuzları tarafından yönlendirilmelidir¹²⁵. Ancak grup (3) hastalarda ameliyat öncesi değerlendirme KV izleme sırasında hiçbir ilgili olayın meydana gelmediğini doğrulamayı amaçlamalıdır (*Bölüm 5*). **Tablo 6**, kanser cerrahisi sırasında peri-operatif riski etkileyebilecek faktörleri özetlemektedir.

4.8. Genetik test

Aday gen ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, antrasikline bağlı kardiyak disfonksiyonla ilişkili 40 aday genin ve tek nükleotid polimorfizminin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır^{37,126-128}. İmmünoterapilerin ortaya çıkmasıyla birlikte, germ- hattı genlerinin CTR-CVT'ye tek genetik yatkınlık olmayabileceği belirtilmelidir. ICI ile ilişkili miyokarditi olan hastalar üzerinde yapılan bir araştırma, miyokardiyuma sızan seçici klonal T-hücresi popülasyonlarının, tümörler ve iskelet kasında bulunanlarla aynı olduğunu belirledi; ribonükleik asit dizileme çalışmaları, tümörde kardiyak-spesifik genlerin ekspresyonunu ortaya çıkardı¹²⁹, tümörün kendisindeki somatik mutasyonların CTR-CVT'ye katkıda bulunabileceği merak uyandıran olasılığı artırıyor. Kanser tedavisi sırasında KVH ile ilişkili

genetik varyantların bir listesi sağlanmıştır (Bkz. www.escardio.org/guidelines Ek veriler, Tablo S9) ve yakın zamanda gözden geçirilmiştir³⁸.

- **Kanser tedavisine başlamadan önce CTR-CVT riskinin değerlendirilmesi için genetik testlerin rutin kullanımı şu anda önerilmemektedir.**

Gelecekte, kişiselleştirilmiş bir genetik yaklaşım, kanserli hastalarda KVH'ye bireysel duyarlılığı tanımlamaya yardımcı olabilir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5. Kanser tedavisi sırasında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve izlenmesi

5.1. Genel Prensipler

CTR-CVT riski, kanserin tipi ve evresi, antikanser ilaçlar, dozlar ve altta yatan komorbiditelere göre değişebilir. Belirli tedavi kombinasyonları (ilaç-ilaç veya ilaç-radyasyon), muhtemelen bu tedavilerin zamanlamasına (sıralı veya eşzamanlı) ve önceki komorbiditelere bağlı olarak kalp üzerinde sinerjistik toksik bir etkiye sahip olabilir. CTR-CVT'nin patofizyolojisi bu kılavuzun kapsamı dışındadır ve *ESC CardioMed* ders kitabında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir¹³⁰.

KVH ve kanser ortak değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerini paylaşır (**Figür 3**)^{4,131,132}.

- İlk adım, yaşam tarzı CVRF'sini optimize etmek, sigarayı bırakmak, alkol tüketimini haftada maksimum 100 g ile sınırlamak ve yeterli fiziksel aktiviteyi sürdürmektir.
- Egzersiz reçetesi, antikanser tedavinin yan etkilerine karşı koymak için umut verici bir tedavi gibi görünmektedir ve kanser tedavisi sırasında hastanın bireysel özelliklerine göre farklı eğitim türleri verilebilir¹³³.
- Sağlıklı bir yaşam tarzı kanser, KVH ve teşhis edilen kanserden müteakip KVH'ye geçiş risklerini azaltır^{134,135}.

Kötü CRF, daha yüksek akut ve kronik CTR-CVT prevalansı ile ilişkilidir, kemoterapi sırasında yapılan egzersiz CRF'yi olumlu yönde etkiler, ancak yakın tarihli bir meta-analizde egzersizin CTRCD'yi önleme yeteneği net değildir^{136,137}.

CVRF, arteriyel hipertansiyon, DM, ¹³⁹ ve dislipideminin ¹⁴⁰ yoğun tedavi ile düzeltilmelidir ve altta yatan KVH ve değiştirilebilir komorbiditeler, klinik uygulamada KVH'nin korunmasına ilişkin uygun 2021 ESC Kılavuzlarına göre yönetilmelidir (**Figür 9**)¹⁹.

Kanser hastalarında sıklıkla görülen polifarmasi konusuna da özel dikkat gösterilmelidir, kanser tedavilerini etkileyebilecek ilaçların kullanımını başlangıçtaki düzeye indirgemeli ve bunların KV yan etkilerini ve ilaç-ilaç etkileşimlerini aktif olarak izlemelidir¹⁴¹.

- Hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri ve hipomagnezemi düzeltilmelidir.

Kanser uzmanı ekibi tedavi stratejilerini koordine etmek için KV risk yönetim planını birinci basamak hekimi ve hasta ile paylaşmalıdır.

Tablo 6. Kanser cerrahisi sırasında peri-operatif riski etkileyebilecek faktörler ve koruyucu stratejiler

Kanser cerrahisi sırasında peri-operatif riski etkileyebilecek faktörler		Koruyucu stratejiler
Hasta ile ilgili faktörler	• <i>Yaşam tarzı risk faktörleri:</i> Sigara içmek, obezite, hareketsiz yaşam tarzı • <i>Kötü kontrol edilen CVRF:</i> hipertansiyon, DM. • CTR-CVT dahil önceden var olan KVH. • Peri-operatif kanama riskini artıran kardiyak ilaçlar (örn. antitrombotikler ve antikoagülanlar) • Hikayede primer malinite • Mevcut kanser türü, evresi ve konumu	• CVRF ve CVD'nin optimal yönetimi (Bölüm 5) • VTE ve ATE önleme stratejilerini optimize edin (Bölüm 6)
Neoadjuvan kanser tedavisi	Neoadjuvan kardiyotoksik kanser tedavileri (<i>Bkz. Bölüm 5</i>); özellikle anthracycline kemoterapisi ve/veya trastuzumab, ICI, VEGFi, fluoropyrimidine, ve torasik RT) • Peri-operatif kanama riskini artıran kanser tedavileri (örn. VEGFi, BTK inhibitörleri) • Kanser tedavisinin neden olduğu trombositopeni	• Neoadjuvan tedavinin optimal KV izlemesini sağlayın (<i>Bölüm 5</i>) • VTE ve ATE önleme stratejilerini optimize edin (<i>Bölüm 6</i>)

Kısaltmalar: ATE, arterial thromboembolism; BTK, Bruton tyrosine kinase; CTR-CVT, cancer therapy-related cardiovascular toxicity; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DM, diabetes mellitus; ICI, immune checkpoint inhibitors; RT, radiotherapy; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors; VTE, venous thromboembolism.

5.2. Primer korunma stratejileri

CTR-CVT'nin primer korunması, KVH'si olmayan hastalarda tedaviye bağlı KV hasar gelişimini önlemeyi veya en aza indirmeyi amaçlar^{12,142} ve çoklu komorbiditesi olan kanserli karmaşık hastaların onkologlar ve kardiyologlar arasında çok- disiplinli takım (MDT [*multidisciplinary team*]) tartışılması gerekir ^{4,21,22,43,143,144}.

5.2.1. Antrasiklin kemoterapisi sırasında kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin primer korunması

Antrasiklin kemoterapisi sırasında nörohormonal tedaviler (sonraki Trastuzumab tedavisi ile olsun veya olmasın), birkaç küçük randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) takip sırasında anlamlı SVEF düşüşü riskini azalttı (Bkz.www.escardio.org/guidelines *Ek veriler, Tablo S10*)¹⁴⁵⁻¹⁵⁴.

- Antrasiklin kemoterapi ve HER2-hedefli tedavilerle tedavi edilen kanserli hastaları içeren son meta-analizler, RAAS blokerleri, beta-blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)'ların SVEF azalmasını önlemede önemli bir faydası olduğunu göstermiş ancak ortaya çıkmış KY insidansı veya diğer klinik sonuçlarda istatistiksel bir fark olmadığı bildirmiştir (*Ek veriler, www.escardio.org/guidelines Tablo S11*)¹⁵⁵⁻¹⁶⁰.

Bunun nedeni kısmen çalışmaların çoğunun başlangıçtaki CTRCD riski düşük olan hastaları ihtiva etmesindendir; dolayısı ile konuya açıklık getirilmesi için yüksek riskli popülasyonlarda yapılacak daha büyük RKÇ'lere ihtiyaç duyulabilir.

- Onkolojik açıdan, araştırılan bazı stratejiler, infüzyonun süresi ve doz yoğunluğunu ayarlayarak antrasikline bağlı toksisiteyi yönetmeyi içerir¹⁶.
- **Deksrazoksan** ve lipozomal antrasiklinler şu anda yüksek ve çok yüksek CTRCD riski olan veya yüksek kümülatif antrasiklin dozları almış hastalarda onaylanmıştır^{158,162-167}.
- Deksraksan, antrasiklin kaynaklı CTRCD'ye karşı koruyucudur.
- Günümüzde deksrazoksan, halihazırda 300 mg/m² veya eşdeğeri doksorubisin veya eşdeğeri minimum kümülatif antrasiklin dozu almış ileri veya metastatik BC'li yetişkin hastalarda resmi olarak onaylanmıştır(*Tablo 5; Bkz. www.escardio.org/guidelines Ek veriler, Tablo S12*).¹⁶³.
- linik pratikte, deksrazoksan infüzyonu (doz oranı deksrazoksan/doksorubisin 10/1'dir; örn. 50 mg/m² doksorubisin başına 500 mg/m² deksrazoksan) (her antrasiklin siklusundan en az 30 dakika önce):
 - Kümülatif tedavi için yüksek kümülatif antrasiklin dozu alması planlanan kanserli erişkin hastalar, ve yüksek ve çok yüksek CTRCD riski olan ve antrasiklin kemoterapisinin gerekli görüldüğü durumlarda (önceden KY veya düşük-normal veya azalmış SVEF'si olanlar dahil).¹⁶³
 - Kümülatif doz alması planlanan kanserli erişkin hastalarda düşünülmelidir.
- Pegile ve pegile olmayan lipozomal doksorubisin^{164,165,168}, antitümör etkinliğinden ödün vermeden farmakokinetiği ve doku dağılımını değiştirir. Pegile ve pegile olmayan lipozomal doksorubisin metastatik BC(Breast cancer; meme kanseri) için ve pegile liposomal doksorubisin ayrıca ilerlemiş yumurtalık kanseri, edinilmiş immün yetersizlik sendromu ile ilişkili Kaposi sarkomu ve MM için onaylanmıştır.

Hem adjuvan hem de metastatik bağlamda 19 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde, lipozomal doksorubisinin geleneksel doksorubisinden daha az kardiyotoksik olduğu

bildirilmiştir¹⁶⁵. Lipozomal daunorubisin, önceden sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) bulunduğunda daunorubisin yerine ve akut lösemi hastaları için temin edilebilir^{164,165}.

5.2.2. Radyasyona bağlı kardiyovasküler toksisitenin primer korunması

KV sistemde RT kaynaklı hasarın primer olarak korunması, RT verilmesinin daha iyi hedeflenmesine izin veren ve böylece CTR-CVT'yi düşürürken onkolojik etkinliği koruyan veya artıran teknolojik gelişmelere bağlıdır^{169, 170}.

- Modern teknikler, ya doz dağılımını şekillendirerek (yoğunluk modülasyonlu RT) ya da solunum yönetimini (geçitleme [gating] veya nefes tutma) kullanarak ortalama kalp dozunu (OKD) en aza indirmeye çalışır^{171,172}.
- Proton tedavisi, çevredeki sağlıklı organların maruziyetini daha da azaltma potansiyeli sağlar¹⁷³.
- Ancak, tümörün yakınlığı (örneğin, merkezi akciğer tümörleri, mediastinal lenfomalar, BC(*breast cancer* meme kanseri)'de iç meme zincirinin ışınlanması nedeniyle kalpten tamamen uzaklaşmak her zaman mümkün değildir. RT'nin yalnızca sadece pekiştirici(*konsolide edici* –takviye etmek) bir rolü olduğu ve RT'nin neden olduğu KV hasar riski çok yüksek olan hastalarda (örneğin, başlangıçtaki bazal risk faktörlerine bağlı olarak), RT'nin risk/faydasını değerlendirmek için bir MDT gereklidir^{171,174}.
- RT'nin neden olduğu KV toksisiteyi önlemek için **kanıtlanmış hiçbir tıbbi tedavi yoktur**.
- RT kaynaklı KV toksisitesinin bir bileşeni önceden var olan KAH'ı hızlandırmasıdır, bu nedenle **CVRF'lerin sıkı kontrolü önerilir**.

Öneri Tablosu 5 — Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin primer korunması için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf^a) – (Düzey^b)]:

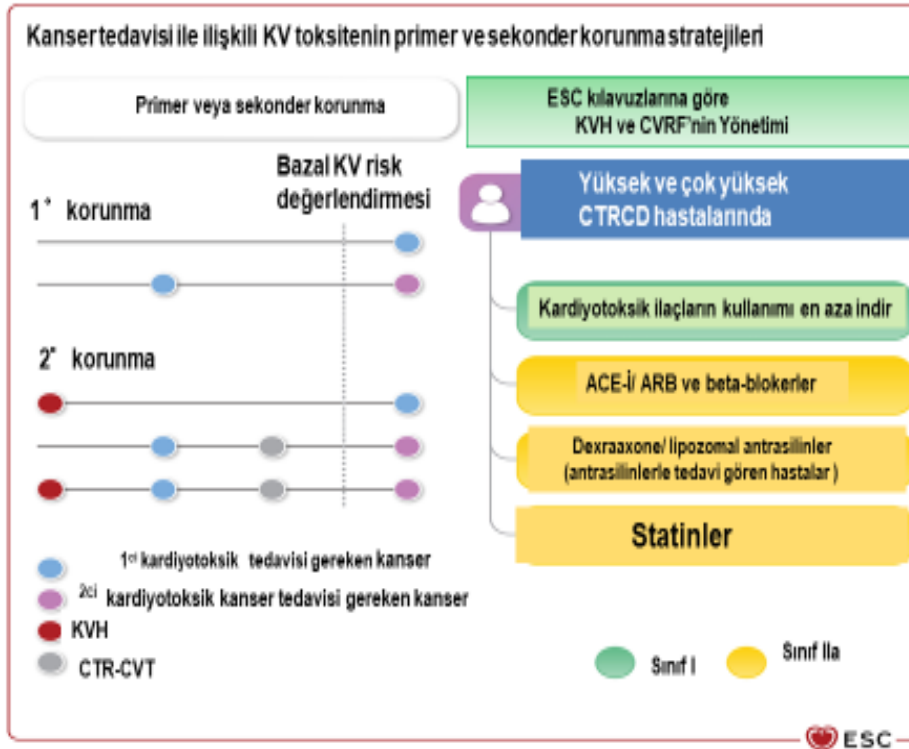
- Klinik uygulamada KVH'nin korumasına ilişkin 2021 ESC Kılavuzuna göre KVRF yönetimi, kanser tedavisi öncesinde ^c, sırasında ve sonrasında önerilir¹⁹ [I -C].
- Antrasiklin kemoterapisi endike olduğunda yüksek ve çok yüksek KV toksisite riski taşıyan yetişkin kanser hastalarında **deksrazoksan** düşünülmelidir ^d, ¹⁵⁸ [IIa -B].
- **Lipozomal antrasiklinler**, antrasiklin kemoterapisi endike olduğunda yüksek ve çok yüksek KV toksisite riski taşıyan kanserli erişkin hastalarda düşünülmelidir ^e, ^{164,165,168} [IIa -B].
- Antrasiklinler ve/veya anti-HER2 tedavileri alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda birincil koruma için HF için önerilen **ACE-I veya ARB ve beta blokerler** düşünülmelidir^{145,150,155–157,159,160,175} [IIa -B].
- KY için önerilen ACE-I veya ARB veyabe blokerler ^f, KY'ye neden olabilecek antrasiklinler ve/veya anti-HER2 kanser tedavileri alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda birincil koruma için düşünülmelidir ^g [IIa -C].
- **Statinler**, yüksek ve çok yüksek KV toksisite riskine sahip kanserli yetişkin hastalarda primer korunma için düşünülmelidir ^h, ^{149,176–185} [IIa -B].

Kısaltmalar: ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; KV- Kardiyovasküler; KVH- KV hastalık; CVRF- Kardiyovasküler risk faktörleri; ESC-

European Society of Cardiology; HER2- human epidermal receptor 2; KY- Kalp yetersizliği; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; MEK- Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; PI- proteasome inhibitors; RAF- Rapidly accelerated fibrosarcoma; VEGFi- Vascular endothelial growth factor. inhibitors.

- **a-** Tavsiyenin sınıfı
- **b-** Kanıtın düzeyi
- **c-** Kanser tedavilerini geciktirmeden
- **d-** Avrupa İlaç Ajansı'na göre: ≥ 350 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri; Amerika Birleşik Devletleri FDA'ya göre: ≥ 300 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri.
- **e-** Spesifik lipozomal doksorubisin tipi ve maligniteler için *Bölüm 5.2.1'e* bakınız.
- **f-** Karvedilol (kontrendikasyon yoksa KV koruma için tercih edilen beta bloker)¹⁸⁶, bisoprolol, kontrollü/uzatılmış salımlı metoprolol süksinat ve nebivolol.
- **g-** VEGFi ve bevacizumab, RAF inhibitörü, MEK inhibitörü, PI, dasatinib, ponatinib ve osimertinib.
- **h-** HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarına göre (*Bölüm 4.1; Tablo 4*).

Figür 9. Kanser tedavisiyle ilişkili Primer ve sekonder kardiyovasküler toksisite korunması.



Figür 9. Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitede Primer ve sekonder korunma. ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin

receptor blockers; CV- cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF- Kardiyovasküler risk faktörleri; CTR-CVT- Kanser tedavisi ile ilgili kardiyovasküler toksisite; CTRCD- Kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon; ESC,-European Society of Cardiology ¹² . **Sol panel**, önceden var olan KVH ve/veya önceki CTR-CVT geçmişine dayanan beş farklı primer veya sekonder korunma stratejisi tanımının örneklerini temsil eder. **Sağ panel**, yüksek ve çok yüksek CTRCD riski taşıyan hastalarda CTR-CVT riskini azaltmak için genel stratejileri tanımlar.

5.3. Sekonder korunma stratejileri

Sekonder korunma, eski CTR-CVT ve kanser tedavisi sırasında yeni ortaya çıkan CTR-CVT dahil olmak üzere önceden KVH'si olan hastalardaki girişimleleri ifade eder.

- KVH ve komorbiditeler, önceki bölümlerde tartışıldığı gibi kanser tedavisi öncesinde ve sırasında en uygun tedaviyi almalıdır.
- Spesifik kardiyotoksik kanser tedavileri alan hastalarda düzenli klinik değerlendirme, fizik muayene ve KV araştırmaları (12 derivasyonlu EKG, TTE ve kardiyak biyomarkerler dahil), başlangıç ve yeni CTR-CVT'nin yeni ortaya çıkma riskine göre yönlendirilen izleme sıklığı ile önerilir ^{5,12,33,53,54,187-190}.

Tavsiye Tablosu 6 - Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin sekonder korunmasına yönelik tavsiye

[Tavsiye (sınıf^a) (Düzey^b)]:

- Geçerli ESC kılavuzlarına göre KVH yönetimi, kanser tedavisi öncesi ^c, sırası ve sonrasında önerilir [I -C].

Kısaltmalar: KVH- Kardiyovasküler hastalık; ESC- Avrupa Kardiyoloji Derneği.

a- Tavsiye sınıfı.

b- Kanıtın düzeyi

c- Kanser tedavilerini geciktirmeden.

5.4. Kanser tedavileri sırasında kardiyovasküler gözetim

- CTR-CVT'nin erken bulgu ve semptomlarını saptamak için kanser tedavisi sırasında dikkatli klinik değerlendirme ve fizik muayene önerilir.
- Spesifik ilaç protokollerine göre kardiyak aritmi riski taşıyan hastalarda EKG takibi gereklidir.

5.4.1. Kardiyak serum biyomarkerler

- Tedavi sırasında, CTRCD taraması ve teşhisi için NP ve cTn kullanılmalıdır, bunlar ayrıca tedaviye rehberlik edebilir ^{55,63,191-194}. cTn ve NP salınımı, farklı kanser tedavileri için farklılık gösterir.
- Bu nedenle, biyomarker seviyesindeki bir artış hastanın klinik bağlamında (kanser tedavisi zamanlaması ve komorbiditeleri) yorumlanmalıdır. KV biyomarkerlerin genel kabul görmüş eşik ve referans değerlerinin, kanser hastaları veya kanser tedavisi görenler için belirlenmediğini dikkate almak önemlidir. Ek olarak, NP ve cTn seviyeleri yerel

laboratuvarlara göre farklılık gösterebilir ve yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu, obezite, enfeksiyonlar ve AF ve pulmoner emboli (PE) gibi komorbiditeler gibi birçok faktör tarafından değiştirilebilir^{53,63,195-197}.

5.4.2. Kardiyak görüntüleme

Kardiyak görüntüleme, kanser sürecinde klinik karar vermede kritik bir rol oynar^{72,198}. Görüntüleme teknikleri, özellikle gelişmiş ekokardiyografi ve KMR yöntemleri, CTR-CVT'nin erken teşhis ve yönetimini kolaylaştırır^{22,54,94}.

- Tedavi sırasında kardiyak görüntülemenin izleme sıklığı tahmini başlangıç riski¹² ve beklenen CTR-CVT tezahürüne göre uyarlanmalıdır⁵⁴.
- Kullanılan kardiyak görüntüleme tekniği, yerel uzmanlığa ve mevcudiyete dayalı olmalıdır ve teknikler arası değişkenliği azaltmak için tüm tedavi boyunca aynı görüntüleme yöntemi (örn. 3D-TTE, 2D-TTE,CMR) önerilir^{94,199,200}.
- Kardiyotoksik tedavi alan hastalarda yeni kardiyak semptomlar ortaya çıkarsa, her zaman kardiyak görüntüleme yapılmalıdır.

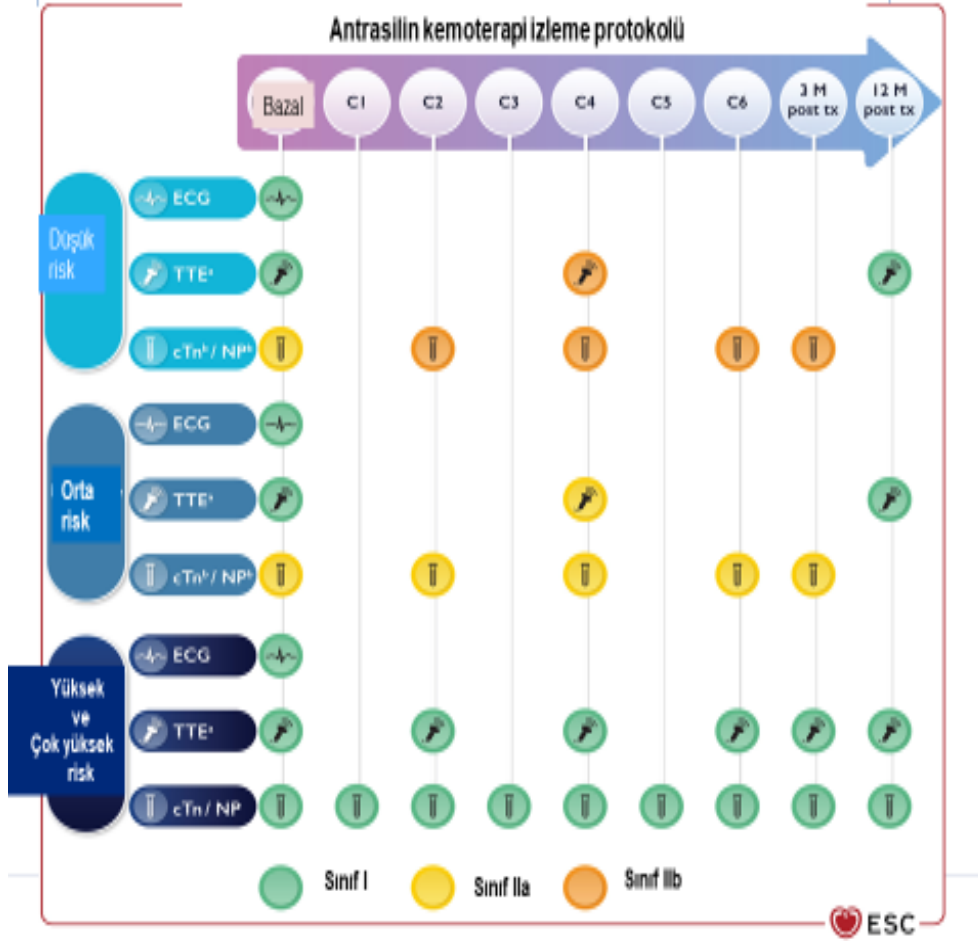
CTRCD'nin yeni tanımları *Bölüm 3.1'de* sunulmaktadır¹. Asemptomatik CTRCD'nin erken tanınması, klinisyenlerin SVEF'de geri dönüşümlü olabilen veya olamayabilen önemli bir düşüş meydana gelmeden önce kardiyoprotektif bir tedaviyi uygulamalarını sağlayabilir, ayrıca kanser tedavisinin kesintiye uğrama riskini de azaltır, aksi halde hastaların sağkalımını etkileyebilir^{22,43,72,94}.

- Kanser tedavisi sırasında asemptomatik CTRCD'nin teşhisi ve yönetimi için, kardiyak fonksiyon bozukluğunu saptamak ve doğrulamak için **3D- SVEF ve GLS (Global longitudinal strain)** değerlendirmesi dahil olmak üzere TTE tercih edilen tekniktir^{72,83,93,102}.
- **GLS değerlendirmesi**, asemptomatik miyokard hasarını doğrulamak veya doğrulamamak için düşük- normal (arada, hafif düşük) SVEF'li hastalarda özellikle önemlidir²⁰¹. Değerleri zaman içinde doğru bir şekilde karşılaştırmak için kanser tedavisi sırasında GLS'yi analiz etmek için aynı sağlayıcının kullanılması önerilir⁷³.

Bu nedenle, asemptomatik hafif CTRCD'yi tanımlamak için ideal araç olarak GLS'deki rölatif bir değişiklik önerilmiştir^{1,4,94}. Son yıllarda literatürde farklı eşikler ele alınmıştır^{93,202,203}.

- Şu anda, başlangıça kıyasla >%15'lik rölatif bir GLS düşüşü gelecekteki anlamlı SVEF düşüşünü tahmin etmek için GLS meta-analizindeki %95'lik üst sınırı yansıttığı için önerilen eşiktir⁹³ %15 eşikinin kullanılması, özgüllüğü en üst düzeye çıkaracak ve CTRCD'nin aşırı teşhisini en aza indirecek ve kardiyoprotektif tedaviyi yönlendirecektir^{1,4,93}.
- TTE görüntü kalitesi kötü olan hastalar veya TTE tanısal olmadığında, Mümkün olduğunda hızlı gerinim kodlu KMR dahil olmak üzere KMR de düşünülmelidir^{105,204-206}. MUGA üçüncü basamak bir model olarak düşünülebilir.

Figür 10. Antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda kardiyovasküler toksisite izleme.



Figür 10. Antrasiklin kemoterapisi alan hastalarda kardiyovasküler toksisitenin izlenmesi.

Kısaltmalar: cTn- Cardiac troponin; C- Kemoterapi siklusu; EKG, elektrokardiogram; M- Aylar; NP- Natriüretik peptidler; TTE- Transtorasik ekokardiyografi; tx- Tedavi.

Biyomarker ve TTE değerlendirmesi ideal olarak karşılık gelen antrasiklin siklusundan (C1–C6) önce yapılmalıdır.

^a- TTE mevcut olmadığında veya tanısal olmadığında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için kardiyak manyetik rezonans düşünülmelidir. Orta riskli hastalarda, kümülatif ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri dozundan sonra TTE düşünülmelidir. Düşük riskli hastalarda, kümülatif ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri dozundan sonra TTE düşünülebilir.

^b- Bu biyomarkerler tedavi izlemi sırasında kullanılacaksa, tüm kanser hastalarında NP ve/veya cTn ölçümü önerilir. Düşük riskli hastalarda (Sınıf IIb, Düzey C) antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde her iki siklusta bir cTn ve NP takibi düşünülebilir.

^c- Antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde her iki siklusta bir Tn ve NP takibi, doksorubisin veya eşdeğeri (Sınıf IIa, Düzey) kümülatif ≥ 250 mg/m² doz alan orta riskli hastalarda ve düşük riskli hastalarda düşünülmelidir C).

5.5. Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin izleme protokolleri

5.5.1. Antrasilin kemoterapisi

Antrasiklin kaynaklı CTRCD, semptomatik veya asemptomatik CTRCD ile ortaya çıkabilen, değişken başlangıçlı, doza bağımlı ve kümülatif bir süreçtir⁴. **Figür 10**, başlangıçtaki CTRCD riskine göre antrasiklin tedavisi sırasında önerilen izleme protokolünü özetlemektedir (**Tablo 4**).

- Kardiyak biyomarkerler (cTn ve NP) ve TTE (mevcut olduğunda 3D-LVEF[3-boyutlu sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu] ve GLS dahil) ile birleştirilmiş klinik değerlendirme oldukça yüksek bir negatif öngörü değeri ile hem semptomatik hem de asemptomatik CTRCD'yi tanımlayabilir. Bu konu, yakın tarihli iki HFA pozisyon beyanında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir^{53,54}.

Hastaları antrasiklinin neden olduğu KV toksisite risklerine göre sınıflandırmak, kişiselleştirilmiş önleyici stratejilerin erken uygulanmasına olanak sağlamıştır (**Bölüm 5.2.1**)¹⁴.

- Önceden KVH olan hastalar ilgili kılavuza dayalı tıbbi tedavi ile tedavi edilmelidir^{14,19,207}.

Tavsiye Tablosu 7 — Antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedaviden sonraki ilk 12 ayda bazal risk değerlendirme ve izlenmesi için öneriler

[Tavsiyeler (sınıf^a) (Düzey^b)]:

TTE

- Tüm kanser hastalarında antrasiklin kemoterapisinden önce bazal ekokardiyografi ^c önerilir^{12,24,208–210}[I -B].
- Antrasiklin kemoterapisi alan tüm erişkinlerde, tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde bir ekokardiyogram önerilir²⁰⁸[I -B].
- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ekokardiyografi her iki siklusta bir ve tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde önerilir^{24,208–210}[I -C].
- Orta- riskli hastalarda, kümülatif ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri dozu alımından sonra ek ekokardiyografi düşünülmelidir⁷[IIa -C].
- Düşük- riskli hastalarda, kümülatif ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri dozundan sonra ek ekokardiyografi düşünülebilir⁷[IIb -C].

Kardiyak serum biyomarkerleri

- Yüksek- ve çok yüksek- riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisinden önce NP ve cTn'nin bazal ölçümü önerilir^{55,65,211}[I -B].

- Düşük- ve orta- riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisinden önce NP ve cTn'nin başlangıç düzeyleri için ölçümü düşünülmelidir²¹¹[IIa -C].
- Yüksek- ve çok yüksek- riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisi sırasında her siklustan önce ve tedavi tamamlandıktan 3 ve 12 ay sonra cTn ve NP izlemesi önerilir^{55,175,211} [I -B].
- Antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde her iki siklusta bir cTn ve NP izlemesi, kümülatif ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri doz alan orta riskli hastalarda ve düşük- riskli hastalarda düşünülmelidir^{55,59,212,21}[IIa -C].
- Düşük riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay içinde her iki siklusta bir cTn ve NP takibi düşünülebilir^{55,59,212,213} [IIb -C].

Kısaltmalar: cTn- Kardiyak troponin; NP- Natriüretik peptidler; TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

a- Tavsiyenin sınıfı; **b-** Kanıtın düzeyi. **c-** Ekokardiyografi yok veya tanısal değilse, genel kardiyak görüntüleme modelleri tavsiyelerine uyun (Bkz. Bölüm 4.5).

5.5.2. HER2 hedefli tedaviler

HER2-hedefli tedaviler, hem erken hem de metastatik durumlarda HER2-pozitif invaziv BC (Breast cancer [meme kanseri])'li hastaların tedavisinin çok önemli bir parçasıdır.

- Neoadjuvan ve/veya adjuvan durumlarında günümüzde onaylanmış ilaçlar trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine ve neratinib'dir. Metastatik durumda, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, tucatinib ve trastuzumab deruxtecan şu anda onaylanmıştır²¹⁴⁻²¹⁶.

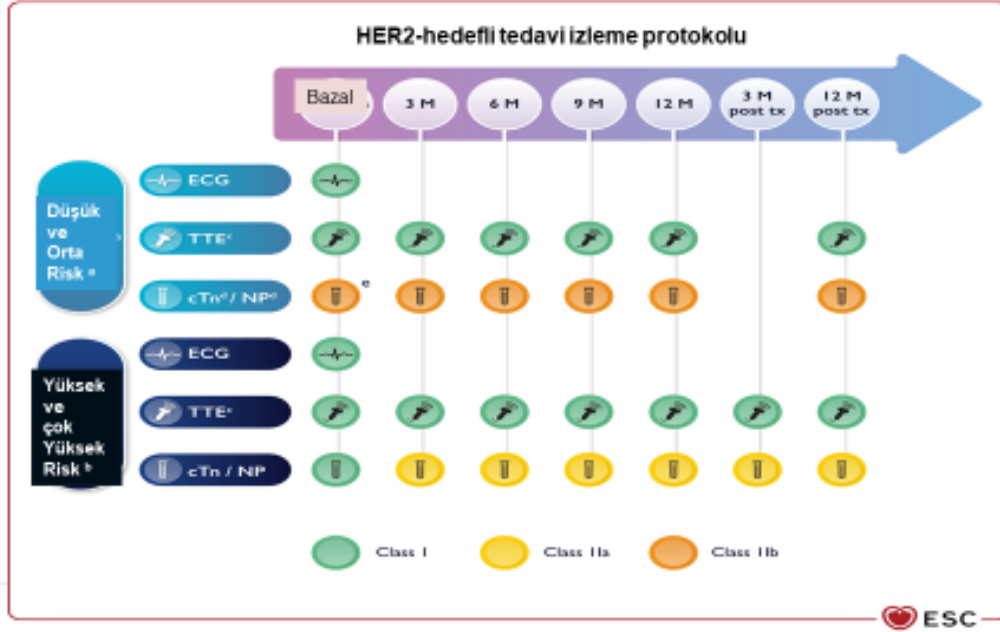
Trastuzumab, HER2'yi aşırı eksprese eden metastatik gastrik adenokarsinomlu hastalarda platin bazlı kemoterapi ve kapesitabin veya 5-fluorourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde de kullanılabilir. Anti-HER2 tedavilerinin hastaların %15-20 kadarında SVD'ye ve zlenmesinin kaçırıldığı durumunda veya yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda aşırı KY'ye yol açabileceği kabul edilmektedir²¹⁷⁻²²⁰.

- HER2-hedefli tedavilerde tedavi izlemi sırasında her 3 ayda bir SVEF ve GLS'ye dayalı SV fonksiyon gözetimi önerilir (**Figür 11**)²². Ancak, bu tek algoritma düşük veya yüksek riskli hastalarda test edilmemiştir ve yüksek riskli hastalarda (yerel mevcudiyete göre) değerlendirme sıklığının artırılması önerilir.

CTRCD'yi tanımlamak için kardiyak serum biyomarkerlerinin kullanımı, anti-HER2 tedavileri sırasında daha az iyi tanımlanmıştır²¹⁷. BC hastalarında antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası ancak trastuzumab öncesinde cTn ölçümü düşünülmelidir.

- Yükselmiş bir cTn düzeyi trastuzumab kaynaklı CTRCD açısından daha yüksek risk taşıyan hastaları tanımlar.
- Seri NP ölçümü, trastuzumab sırasında SVEF'de müteakip düşüşleri öngörmede cTn'den daha duyarlıydı⁷⁴.

Figür 11 İnsan epidermal reseptörü 2 (HER2) hedefli tedaviler alan hastalarda kardiyovasküler toksisitenin izlenmesi.



Figür 11. İnsan epidermal reseptörü 2-hedefli tedaviler alan hastalarda kardiyovasküler toksisitenin izlenmesi.

Kısaltmalar: cTn- Kardiyak troponin; CV, Kardiyovasküler; EBC- Early breast cancer (erken meme kanseri); EKG- Elektrokardiogram; HER2- Human epidermal receptor 2; M- Aylar; NP, Natriüretik peptidler; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; tx- Tedavi.

Bu protokol, metastatik olmayan hastalık veya metastatik hastalıkta ilk yıl için neoadjuvan veya adjuvan anti-HER2 hedefli tedaviler alan hastalarda CV toksisitesinin izlenmesini ifade eder. Biyomarker değerlendirmesi ideal olarak karşılık gelen trastuzumab siklusundan önce yapılmalıdır. TTE, 3 haftalık trastuzumab kürünün 2. veya 3. haftasında yapılmalıdır.

^a- Belirti göstermeyen ve 3 ay sonra normal değerlendirmeye sahip düşük riskli HER2+ EBC hastalarında, TTE izleminin her 4 ayda bir düşürülmesi düşünülebilir (Sınıf IIb, Düzey C).

^b- Yüksek ve çok yüksek riskli metastatik HER2+ hastalıkta, mutlak riske ve yerel mevcudiyete bağlı olarak her 2-3 siklusta bir TTE izlemesi düşünülebilir.

^c-TTE mevcut olmadığında veya tanısal olmadığında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için kardiyak manyetik rezonans düşünülmelidir.

^d- Bu biyomarkerler tedavi izlemi sırasında kullanılacaksa, tüm kanser hastalarında NP ve/veya cTn ölçümü önerilir.

^e-Başlangıç düzeyi cTn ölçümü, antrasiklin kemoterapisinden sonra ancak KV toksisite risk tahmini için anti-HER2 hedefli tedavilere başlamadan önce düşük ve orta riskli hastalarda düşünülmelidir.

Öneri Tablosu 8 — İnsan epidermal reseptör 2-hedefli tedaviler sırasında ve tedaviden sonraki ilk 12 ayda temel risk değerlendirmesi ve izleme için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf^a) (Düzey^b)]

TTE

- Tüm hastalarda HER2 hedefli tedavilerden önce temel ekokardiyografi ^c önerilir²²⁵ [I -B].
- Neoadjuvan veya adjuvan HER2 hedefli tedavi alan hastalarda ekokardiyografi 3 ayda bir ve tedaviyi tamamladıktan sonraki 12 ay içinde önerilir^{225,226} [I -B].
- Asemptomatik olan ve 3 ay sonra normal bir değerlendirmeye sahip olan düşük- riskli HER2+ EBC hastalarında ^d izlemenin her 4 ayda bir düşürülmesi düşünülebilir [IIb -C].
- Yüksek ve çok yüksek riskli HER2+ EBC hastalarında ^d, tedavi sırasında daha sık ekokardiyografi ^e ile izlenmesi düşünülmelidir [IIa -C].
- Metastatik HER2+ hastalıkda ilk yıl 3 ayda bir ekokardiyografi önerilir; hasta, KV toksisitesi olmadan asemptomatik kalırsa, sonraki tedavi sırasında izleme her 6 ayda bir düşürülebilir ^f [I -C].
- Yüksek ve çok yüksek riskli metastatik HER2+ hastalığı olan hastalarda daha sık ekokardiyografi takibi düşünülebilir [IIb -C].

Kardiyak biyomarkerler

- Yüksek- ve çok yüksek- riskli hastalarda anti-HER2 hedefli tedavilerden önce başlangıçta bazal NP ve cTn ölçümü önerilir^{227,228} [I -C].
- Yüksek- ve çok yüksek- riskli HER2+ EBC hastalarında tedavi sırasında her 2-3 siklusta ve tedavi bitiminden 3 ve 12 ay sonra NP ve cTn düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir ^d,⁵⁵ [IIa -C].
- Antrasiklin kemoterapisi sonrası, fakat anti-HER2-hedefli tedavilere başlamadan önce düşük- ve orta- riskli hastalarda bazal cTn ölçümü düşünülmelidir^{55,62} (IIa -A).
- Düşük ve orta riskli HER2+EBC hastalarında başlangıçta, her 3 ayda bir ve tedaviden 12 ay sonra NP ve cTn izlemesi düşünülebilir ^d,⁵⁵ [IIb -C].

Kısaltmalar: BC- breast cancer(meme kanseri); cTn- kardiyak troponin ; KV- Kardiyovasküler; EBC- Early breast cancer (erken meme kanseri);HER2- Human epidermal receptor 2; NP- Natriüretik peptidler; TTE- Transtorasikekokardiyografi.

a- Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi. **c-** Ekokardiyografi mevcut değilse veya tanısal değilse, genel kardiyak görüntüleme modellerialitelerine uyun (*bkz. Bölüm 4.5*). **d-** Bu tavsiyeler, HER2+ BC olmayan hastalar için de geçerlidir. **e-** Mutlak riske ve yerel mevcudiyete bağlı olarak her 2–3 siklustadır. **f-** Düşük- ve orta- riskli hastalar.

5.5.3. Floropirimidinler

5-FU ve bunun oral ön ilacı kapesitabin gibi floropirimidinler esas olarak gastrointestinal (GI) maliniteler ve ilerlemiş meme kanseri (BC) için kullanılır.

En yaygın CTR-CVT'ler anjina pectoris, iskemi ile ilişkili EKG anormallikleri, hipertansiyon, Takotsubo sendromu (TTS) ve MI'dir (normal koroner arterleri olan hastalarda bile),^{1,4,10,43,229,230} miyokardit, aritmiler ve periferik arteriyel toksisite (Raynaud fenomeni ve iskemik inme) dahil daha nadir görülen CTR-CVT'lerdir.²³¹ Miyokardiyal iskemi insidansı doza, programa ve uygulama yoluna göre değişir ve %10'a kadar çıkar.²³²

- 5-FU'nun neden olduğu miyokardiyal iskemiden sorumlu çeşitli mekanizmalar arasında koroner vazospazm ve endotel hasarı²³³. Göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişiklikleri genellikle ilaç uygulamasından sonraki günler içinde istirahat (tipik olarak egzersiz sırasında daha az) ortaya çıkar ve bazen tedavi kesildikten sonra bile devam eder.
- Önceden KAH'lı kanser hastalarında CTR-CVT riski belirgin şekilde artar. Klinik uygulamada KVH'nin önlenmesi için tedavi sırasında ve sonrasında ilişkin 2021 ESC Kılavuz İlkelerine¹⁹ göre değiştirilebilir KVMF'lerinin agresif kontrolü önerilir.
- Önceden var olan bölgesel duvar hareketi anormallikleri veya SVD'nin varlığını doğrulamak için semptomatik KV hikayesi olan hastalarda başlangıçta TTE'si önerilir.
- Seçilmiş yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda bu ilaçların uygulanmasından önce, yerel protokollere ve güncel önerilere göre KAH için tarama yapılması düşünülebilir.^{12,234,235}

Öneri Tablosu 9 — Floropirimidin tedavisi sırasında başlangıçta risk değerlendirme ve izlemesi için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzye^b)]

- Floropirimidinlere başlamadan önce KB ölçümü, EKG, lipid profili, HbA1c ölçümü ve SCORE2/SCORE2-OP ^c veya eşdeğerini içeren temel KV risk değerlendirmesi ve incelemesi önerilir¹⁹[I -C].
- Floropirimidinlere başlamadan önce semptomatik KVH öyküsü olan hastalarda başlangıçta ekokardiyogram önerilir [I -C].
- Floropirimidinlerden önce yüksek ve çok yüksek KAH ^c riski taşıyan hastalarda KAH ^d taraması düşünülebilir [IIb -C].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; KAH- Koroner arter hastalığı; KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; EKG- Elektrokardiyogram; HbA1c- glyated haemoglobin; SCORE2- Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP- Systematic Coronary Risk Estimation 2— Older Persons.

- **a**-Tavsiye sınıfı; **b**-Kanıt düzeyi.
- **c**-**SCORE2** (<70 yıl) veya **SCORE2-OP** (≥70 yıl) KV **risk sınıflandırması**: <50 yaş: düşük risk <%5, orta risk %2.5 ila <%7.5, yüksek risk ≥%7.5; 50–69 yaş: düşük risk <%5; orta risk %5 ila <%10; yüksek risk ≥%10; ≥70 yaş: düşük risk <%7.5, orta risk %7.5 ila <%15, yüksek risk ≥%15.
- **d**-Önceden var olan KVH ve yerel protokollere göre.²³⁴

5.5.4. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (*Vascular endothelial growth factor inhibitors [VEGFi]*)

Kinazların anormal aktivasyonu, hem çok sayıda kanser türünün gelişiminde hem de KV ve metabolik homeostazda kritik bir rol oynar. VEGF sinyal yolunun inhibisyonu dolaşımdaki VEGF'ye karşı monoklonal antikorlar (i.v. uygulanır) veya VEGF reseptörlerini hedefleyen küçük molekülü TKI (ağızdan alınır) ile sağlanır²³⁶. VEGFi, böbrek, tiroid ve hepatoselüler karsinomlar dahil olmak üzere çok sayıda kanser türünün tedavisinde kullanılır.

- Ancak kullanımları, hipertansiyon, KY, QTc uzaması ve akut vasküler olayları içeren çok çeşitli KV komplikasyonlarla ilişkilidir (**Figür 12**)^{131,237-240}.

Ciddi KV yan etkileri yaşayan hastaların prognozunu değerlendirmek zor olabilir, çünkü bu ilaçlar sıklıkla ilerlemiş kanserli hastalarda kullanılıyor. Yaklaşımın Amacı: VEGFi tedavisine mümkün olduğu kadar uzun süre devam etmek ve gerekirse KV tedavinin başlatılması veya optimizasyonu olmalıdır.

- **Hipertansiyon** bir sınıf etkisidir ve VEGFi tedavisi altında en çok rapor edilen olumsuz olaydır. Saatler veya günler içinde ortaya çıkar, doza bağımlı olup genellikle VEGFi'nin kesilmesiyle tersine çevrilir^{131239.241-243}.
- Önceden hipertansiyonu veya KVH'si olan, daha önce antrasiklin tedavisi görmüş, ileri yaş, sigara öyküsü, hiperlipidemi ve/veya obezitesi olan hastalarda risk daha yüksektir (**Tablo 4**)^{4,244}.
- **Sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) ve KY**, RKÇ'lerde hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkar²⁴⁵, ancak rutin uygulamada daha sık rapor edilir²⁴⁶ ve sıklıkla geri dönüşümlüdür²⁴⁷.
- **Akut arteriyel olaylar** (aort diseksiyonu, inme, arteriyel tromboz, akut koroner olaylar, vazospazm) ve venöz tromboembolizm (VTE) de VEGFi ile tedaviyi zorlaştırabilir²⁴⁸.
- Sunitinib, sorafenib ve vandetanib ile **QTc uzaması** tanımlanmıştır²⁴⁹, ancak vandetanib dışında nadiren şiddetli aritmik olaylarla ilişkilidir²⁵⁰. Bazı küçük molekülü TKI (örn. sorafenib ve sunitinib) AF²⁵¹ ve KY'ye neden olabilir^{43,129,247}.
- Başlangıçta bazal KV risk değerlendirmesi, klinik muayene, KB ölçümünü ve başlangıçta QTcF ölçümü ile bir EKG'yi ihtiva eder(**Bkz. Bölüm 4**)²⁰. Özellikle hipertansiyonu bilinen hastalarda VEGFi tedavisinden önce kan basıncı kontrol edilmelidir. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalar için başlangıçta TTE önerilir¹⁴. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan ve/veya KY gelişme riski yüksek veya çok yüksek olan hastalar VEGFi tedavisine başlamadan önce kardiyologa yönlendirilmelidir¹⁴.
- **Tedavi sırasında ve sonrasında izleme:** VEGFi ile tedavi edilen tüm hastalar için endikedir ve seri EKG, biyomarkerler ve ekokardiyografi ile yapılan yakın klinik takibe dayanır. Hipertansiyonun erken tanınması ve tedavisi, başta KY olmak üzere diğer KV komplikasyonları önlemek için önemlidir.
- İlk siklus sırasında, antikanser tedavisi dozundaki her artıştan sonra ve bundan sonra her 2-3 haftada bir evde KB izlemesi önerilir^{138,254,255}.

- VEGFi ile tedavi durdurulduğunda, kan basıncında bir düşüş beklenmeli ve kan basıncı düşürücü tedavi buna göre azaltılmalı ve/veya kesilmelidir (*Bölüm 6*).
- QTc uzaması riski taşıyan hastalarda, doz artışından sonra, QT'yi uzatan başka ajanlar eklendiğinde veya elektrolit dengesizlikleri meydana geldiğinde QTc aralığının düzenli olarak izlenmesi önerilir (*Bölüm 6*).
- VEGFi ile tedavi edilen hastalar da KY semptomları ve klinik belirtileri açısından düzenli olarak taranmalıdır. Kanıtlar zayıf olsa da, düzenli NP ölçümü ve ekokardiyografi CTRCD'nin saptanmasında yararlı olabilir (*Figür 13*)^{138.254.255}.

Figür 12. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri ile ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.

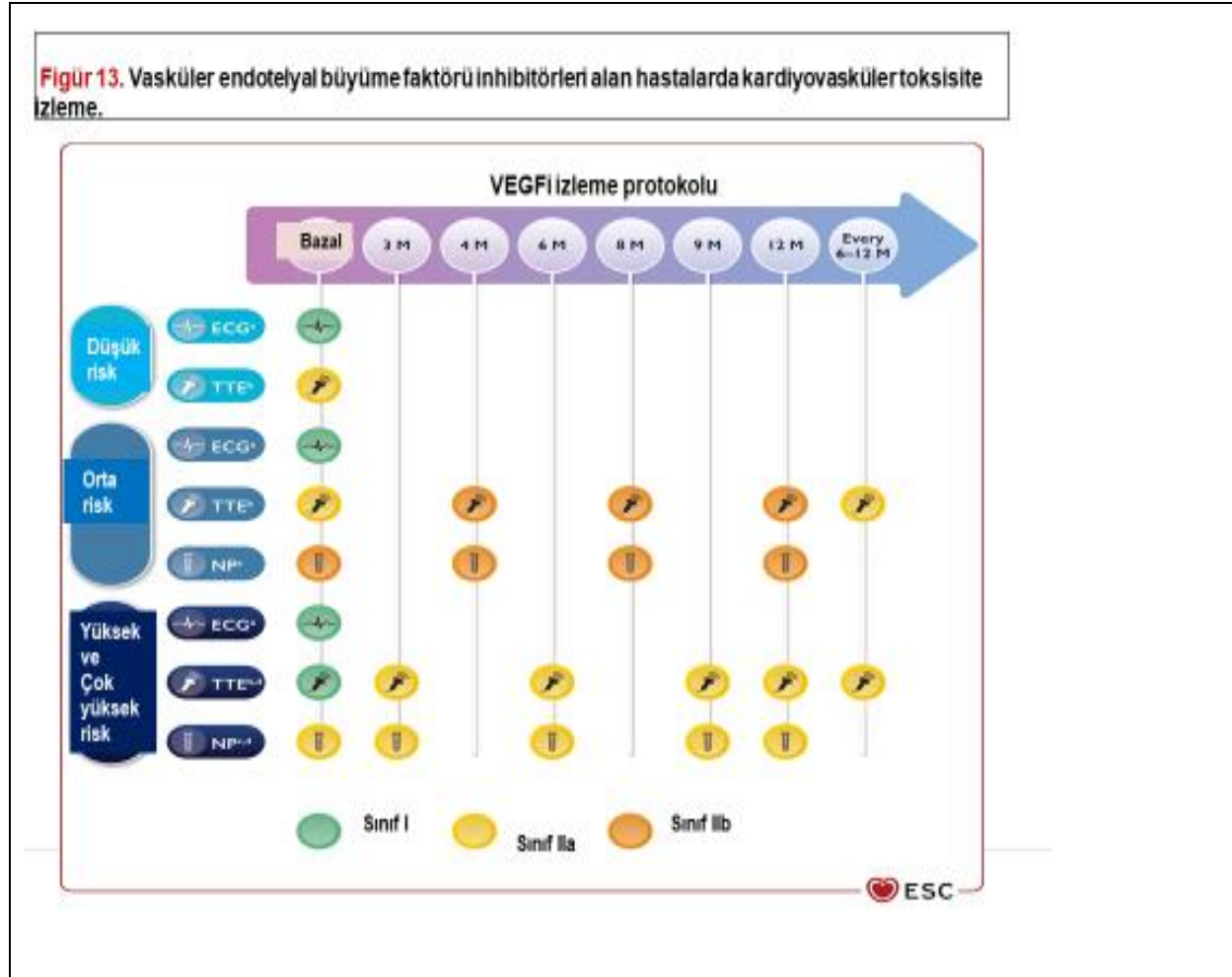


Figür 12. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri ile ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: ATE Arteriyel tromboembolizm; EMA- European Medicines Agency; FDA- Food and Drug Administration; KY- Kalp yetersizliği; HTN- Hipertansiyon; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities; MI, myocardial infarction; ↑QTc- Corrected QT interval prolongation; TKI- tyrosine kinase inhibitors; VEGF- vascular endothelial growth factor; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors; VTE- venöz tromboembolizm.

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar (yan etkiler), sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık bilinmiyor veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa, bir boşluk kalır.

^{a-} Bevacizumab: Hipertansiyon sıklığı %5-42 (EMA); Erlotinib ile kombinasyon halinde bevacizumab alan hastaların %60-77'sinde. Tedaviye başlamadan önce var olan eski hipertansiyon yeterince kontrol edilmelidir. Ramucirumab: hipertansiyon sıklığı %16-26 (EMA/FDA); erlotinib ile kombinasyon halinde hipertansiyon insidansı %24-45 olmuştur. Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar çalışmaların dışında tutuldu. Figür, EMA reçete bilgisi²⁵², FDA reçete bilgisinden geliştirilmiştir²⁵³.



Figür 13. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri alan hastalarda kardiyovasküler toksisitenin izlenmesi.

Kısaltmalar: EKG- elektrokardiogram; M- Aylar; NP- Natriüretik peptidler; QTc- Corrected QT interval; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors.

^{a-} QTc uzaması açısından orta veya yüksek risk taşıyan VEGFi ile tedavi edilen hastalarda, ilk 3 ay boyunca ayda bir ve sonrasında her 3-6 ayda bir EKG önerilir (Sınıf I, Düzey C) (*Bölüm 6.4*). Yüksek riskli hastalarda tedaviye başladıktan 2 hafta sonra bir EKG ve herhangi bir durumda yeni izlemeyi düşünün.

^{b-} TTE mevcut olmadığında veya olmadığında kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için kardiyak manyetik rezonans düşünülmelidir.

^c- Bu biyomarkerler tedavi izlemi sırasında kullanılacaksa, tüm kanser hastalarında NP ölçümü önerilir.

^d- Çok yüksek riskli hastalarda tedaviye başladıktan 4 hafta sonra TTE ve NP düşünülmelidir.

Öneri Tablosu 10—Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri sırasında temel risk değerlendirmesi ve izleme için öneriler

[Tavsiyeler (Tavsiye ^a) (düzey ^b)]

KB izleme

- VEGFi, bevacizumab veya ramucirumab ile tedavi edilen hastalarda her klinik ziyarette KB ölçümü önerilir [I -C].
- VEGFi ile tedavi edilen hastalarda ilk siklus sırasında, VEGFi dozunun her artışından sonra ve bundan sonraki her 2-3 haftada bir evde kan basıncının günlük olarak izlenmesi önerilir [I -C].

EKG izleme

- QTc uzaması açısından orta veya yüksek risk taşıyan VEGFi ile tedavi edilen hastalarda, QTc ^c izlemesinin ilk 3 ay boyunca ayda bir ve sonrasında her 3-6 ayda bir yapılması önerilir ^d [I -C].

Ekokardiyografi

- VEGFi veya bevacizumab ile tedavi edilen yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda bazal ekokardiyografi önerilir [I -C].
- VEGFi veya bevacizumab ile tedavi edilen düşük- ve orta- riskli hastalarda bazal ekokardiyografi düşünülmelidir [IIa -C].
- VEGFi veya bevacizumab alan orta- riskli hastalarda ilk yıl boyunca her 4 ayda bir ekokardiyografi düşünülebilir [IIb -C].
- VEGFi veya bevacizumab ^e alan yüksek- ve çok yüksek- riskli hastalarda ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [IIa -C].
- VEGFi ile uzun süreli tedavi gerektiren orta ve yüksek riskli kanser hastalarında her 6-12 ayda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [IIa -C].

Kardiyak biyomarker

- VEGFi alan orta riskli hastalarda başlangıçta ve ardından ilk yıl boyunca her 4 ayda bir NP düşünülebilir [IIb -C].
- NP başlangıçta, tedaviye başladıktan 4 hafta sonra ve VEGFi alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ilk yıl boyunca her 3 ayda bir düşünülmelidir [IIa -C].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; EKG- Elektrokardiyogram; NP- Natriüretik peptidler; QTc- Corrected QT interval; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction; VEGFi- vascular endothelial growth factor inhibitors.

- **a**- Tavsiye sınıfı. **b**- Kanıt düzeyi

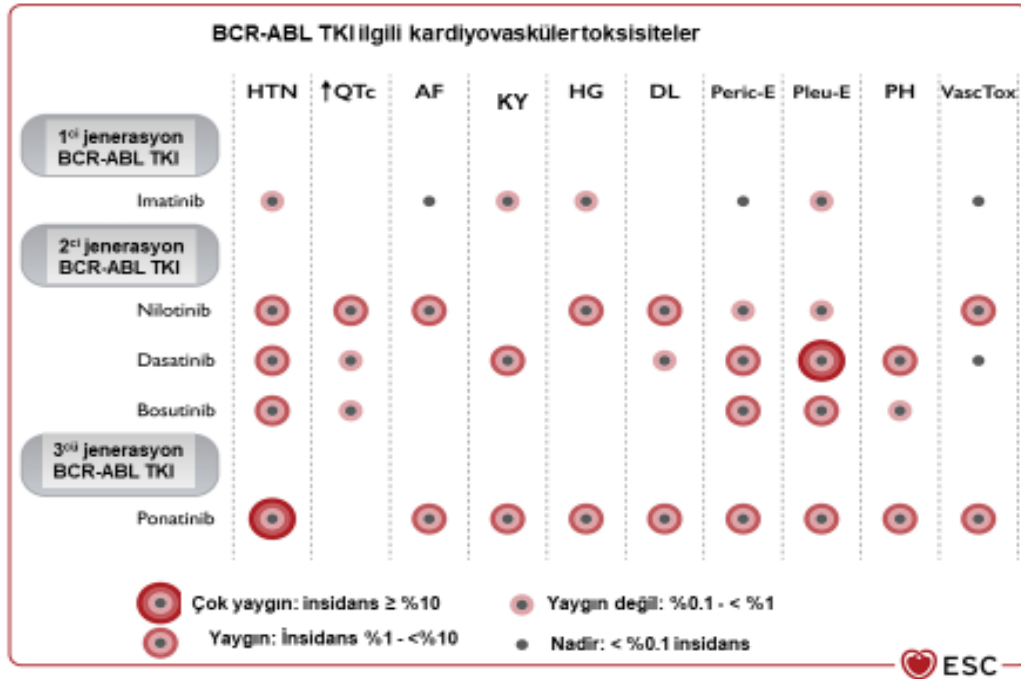
- **c- Fridericia düzeltmesi** ($QTcF=QT/3\sqrt{RR}$) kullanan QTc aralığı tercih edilen yöntemdir.
 - **d-** Yüksek riskli hastalarda tedaviye başladıktan 2 hafta sonra bir EKG ve herhangi bir doz artışı durumunda yeni EKG ile izlemeyi düşünün (*Bkz. Bölüm 6.4.2*).
 - **e-** Özellikle kardiyak biyomarker izlemesi temin edilemiyorsa , yerel mevcudiyete göre seçilmiş yüksek- ve çok yüksek- riskli hastalarda tedaviye başladıktan 4 hafta sonra ek bir ekokardiyografi düşünülmelidir.
-

5.5.5. BCR-ABL'yi hedefleyen çok hedefli kinaz inhibitörleri

Kronik miyeloid lösemi (KML), kromozomal translokasyon nedeniyle ABL1 kinazın anormal aktivasyonundan kaynaklanır. BCR-ABL'yi hedefleyen küçük molekülü TKI'ler— imatinib dahil, bosutinib, dasatinib, nilotinib ve ponatinib'in KML tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. TKI'lerle ilişkili bu toksisiteler benzersizdir ve her ilacın "hedef dışı" etkilerinden kaynaklanır.

- Dasatinib, **tip 1 pulmoner hipertansiyon** (PH), KY ve plevral ve perikardiyal efüzyon ile ilişkilendirilirken, nilotinib ve ponatinib genellikle vasküler olaylarla ilişkilidir (**Figür14**)^{131,256-259}. İkinci nesil BCR-ABL TKI, bir QTc uzamasına neden olabilir (*Bkz. Bölüm 6.4.2*).
- KV toksisite riski >65 yaşındaki hastalarda (rölatif risk 1,8) ve altta yatan DM (göreceli risk 2,5), hipertansiyon (rölatif risk 3,2) veya önceden KAH (göreceli risk 2,6) olan hastalarda daha yüksektir^{256-258,260}.
- BCR-ABL TKI tedavisinden önce, KB, glukoz ve lipid düzeylerine özel dikkat göstererek hastanın başlangıç KV toksisite riskini tanımlamak kritik öneme sahiptir.
- Tüm hastalarda ve ikinci kuşak BCR-ABL TKI ile tedavi edilen hastalarda başlangıç EKG'si ile QTc izlemesi önerilir.
- Kullanılan tedavinin türüne bağlı olarak, ilaca başlandıktan sonra spesifik KV değerlendirmeleri yapılmalıdır (**Figür 15**)²⁵⁶.

Figür14. Kırılma noktası küme bölgesi–Abelson onkogen lokusu tirozin kinaz inhibitörü ile ilişkili kardiyovasküler toksisiteler

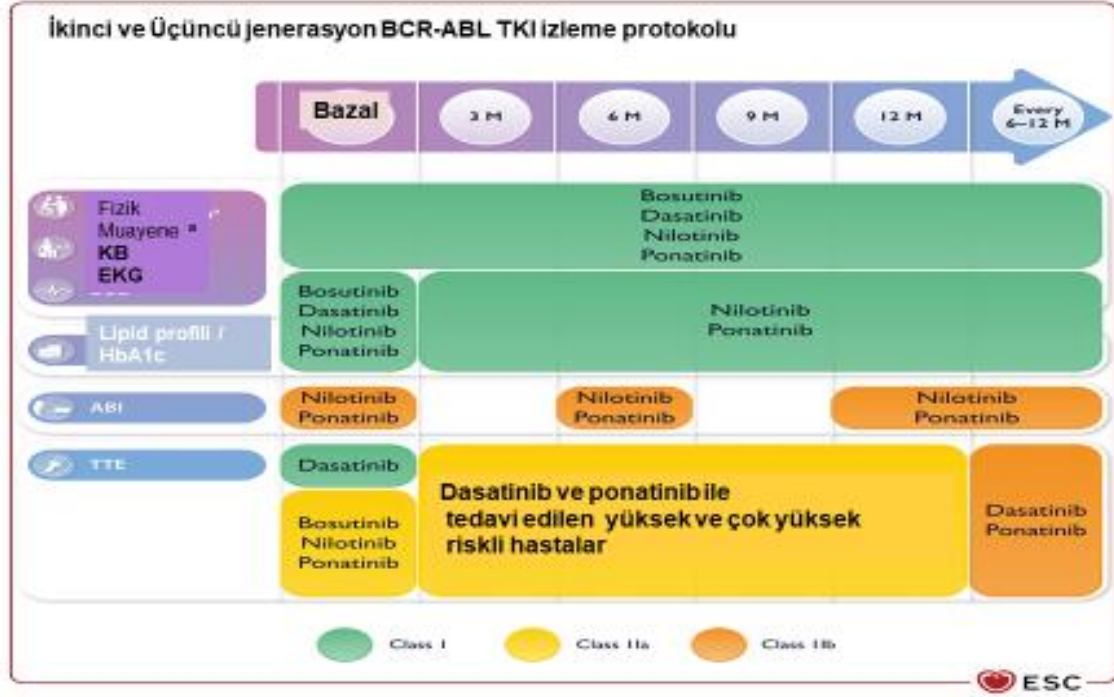


Figür 14. Kırılma noktası küme bölgesi – Abelson onkogen lokus tirozin kinaz inhibitörü ile ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: AF- Atrial fibrilasyon; BCR-ABL-Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; DL- Dislipidemi; EMA- European Medicines Agency (Avrupa ilaç ajansı); FDA- Food and Drug Administration; KY- Kalp yetersizliği; HG- Hiperglisemi; HTN- Hipertansiyon; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities (Düzenleyici aktiviteler için tıbbi sözlük); MI- Miyokart infarktüsü ; PAD- Periferik ar arter hastalığı; Peric-E- Perikardiyal efüzyon ; PH Pulmoner hipertansiyon; Pleu-E- Plevral efüzyon; ↑QTc- Düzeltilmiş QT intervalı uzaması; TKI- Tyrosine kinase inhibitors; VascTox- Vasküler toksisite (inme, MI, PAD).

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık bilinmiyorsa veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa, bir boşluk bırakılmıştır. Figür, EMA reçete bilgisinden, 252 FDA reçete bilgisinden geliştirilmiştir²⁵³.

Figür 15. İkinci ve üçüncü nesil kesme noktası küme bölgesi–Abelson onkogen lokusu tirozin kinaz inhibitörleri



Figür 15 İkinci ve üçüncü nesil kırılma noktası küme bölgesi – Abelson onkogen lokusu tirozin kinaz inhibitörleri sürveyans protokolü.

Kısaltmalar: ABI- Ankle-brachial index; BCR-ABL- breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus; KB- Kan basıncı; LV- Kardiyovasküler; EKG- Elektrokardiyogram; HbA1c- Glycated haemoglobin; M Aylar; TKI- Tyrosine kinase inhibitors; TTE Transtorasik ekokardiyografi .

^a- Koroner arter kalsiyum skorlaması, geleneksel risk faktörlerine ek olarak KV riski yukarı ve aşağı doğru yeniden sınıflandırılabilir, ve bu karar eşikleri civarında hesaplanmış KV riski olan kadın ve erkeklerde düşünülebilir¹⁹.

Öneri Tablosu 11— İkinci ve üçüncü nesil kesme noktası küme bölgesi – Abelson onkogen lokus (breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus) tirozin kinaz inhibitörleri sırasında temel risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- İkinci veya üçüncü kuşak BCR-ABL TKI gerektiren hastalarda başlangıçta bazal KV risk-değerlendirmesi ^c önerilir^{256,261} [I -C].
- Nilotinib veya ponatinib ile tedavi edilen hastalarda, ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ve sonrasında 6-12 ayda bir KV risk değerlendirmesi ^c önerilir^{256,261} [I -C].
- Başlangıçta, nilotinibe başladıktan 2 ve 4 hafta sonra ve her doz artışından 2 hafta sonra QTc ^d ölçümü düşünülmelidir²⁵⁹ [IIa -C].
- İkinci ve üçüncü kuşak BCR-ABL TKI'ye başlamadan önce tüm hastalarda başlangıç ekokardiyografisi düşünülmelidir [IIa -C].
- Dasatinib alması planlanan hastalarda başlangıçta ekokardiyografi önerilir [I -C].

- Dasatinib veya ponatinib alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [**IIa -C**].
- Uzun süreli (>12 ay) ponatinib veya dasatinib ihtiyacı olan hastalarda her 6-12 ayda bir ekokardiyografi düşünülebilir [**IIb -C**].
- Ayak bileği brakial indeksinin seri değerlendirmesi, subklinik periferik vasküler hastalığı saptamak için düşünülebilir [**IIb -C**].

Kısaltmalar: BCR-ABL: Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; KB- Kan basıncı; KV- Kardiyovasküler; EKG- Elektrokardiyogram; HbA1c- Glycated haemoglobin; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; QTc- corrected QT interval; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction; TKI- Tyrosine kinase inhibitors.

Koroner arter kalsiyum skorlaması, geleneksel risk faktörlerine ek olarak KV hastalık riskini yukarı ve aşağı doğru yeniden sınıflandırabilir ve HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarına göre düşük- ve orta-riskli hastalarda başlangıçta dikkate alınabilir ¹⁹.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** Fizik muayene, KB ölçümü, EKG, lipid profili ve HbA1c ölçümü.
- **d- Fridericia düzeltmesi:** ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) kullanan QTc aralığı tercih edilen yöntemdir.

5.5.6. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri, lenfoid maliniteleri tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. BTK sınıfının ilk geri dönüşümsüz oral inhibitörü olan ibrutinib'in kronik lenfositik lösemi ve 'mantle' hücreli lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi ve marjinal bölge lenfomaları dahil ilgili B hücresi malinitelerinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır²⁶². Ancak bu bozukluklara genellikle tanı sırasında CTR-SVT riskini artıran sık komorbiditelerin eşlik ettiği yaşlı hastalarda teşhis konur^{263,264}.

- İbrutinib, kanama diyatezi, enfeksiyonlar ve artmış hipertansiyon, AF ve KY riski ile ilişkilendirilmiştir^{265–267}. İbrutinib, QT'yi uzatmadan ventriküler aritmilere de neden olabilir^{267,26}.

Acalabrutinib, daha yüksek BTK seçiciliğine sahip ikinci nesil bir BTK inhibitörüdür. Yakın tarihli bir faz III, randomize, çok merkezli, açık etiketli, aşağı- olmayan (*open-label, non-inferiority*) bir çalışmada acalabrutinib, daha önce kronik lenfositik lösemi tedavisi görmüş hastalarda semptomatik KV olay insidansı daha düşük olan ibrutinib ile karşılaştırıldığında daha düşük olmayan progresyonsuz bir sağkalım göstermiştir²⁶⁹. Bununla birlikte, '≥3'cü derece' AF (acil müdahalenin endike olduğu semptomatik AF)²⁷⁰ ve ≥75 yaşında veya önceden AF öyküsü olan hastalardaki AF ve önceden KVRf'leri veya KVH'si olan hastalarda KV olay riski gruplarda birbirine yakındı ²⁷¹. Bu nedenle, şu anda bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda farklı izleme stratejileri oluşturmak için yeterli veriye sahip değiliz. Kanıta dayalı önerilerin olmaması nedeniyle bu KV olayların yönetimi zordur²⁶⁴.

- Antihipertansif tedaviye başlanması, daha düşük majör KV olay (MACE) riski ile ilişkilendirilmiştir²⁶⁴.
- BTK inhibitörü tedavisi sırasında her klinik ziyarette AF için arteriyel nabız ölçümü veya EKG ritim kaydı ile fırsatçı tarama yapılması önerilir²⁷².

- Daha yüksek kanama riski nedeniyle, ibrutinib geçici olarak ikili antiplatelet tedavi (DAPT) gerektiren hastalarda ve invaziv prosedürlerden 3-7 gün önce kesilir. Acil müdahale durumunda kanama risklerini en aza indirmek için trombosit transfüzyonu düşünülmelidir²⁶².

Öneri Tablosu 12—Bruton tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sırasında başlangıçta risk değerlendirme ve izlenmesi için öneriler

[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzy ^b)]

KB izleme ve yönetimi

- BTK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda her klinik ziyarette kan basıncı ölçümü önerilir²⁶⁴ [I -B].
- BTK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ilk 3 ay boyunca ve sonrasında her ay KB'nin evde haftalık olarak izlenmesi düşünülmelidir [IIa -C].

Ekokardiyografi

- BTK inhibitörleri alması planlanan yüksek riskli hastalarda ^c başlangıçta bazal ekokardiyografi önerilir^{267,268} [I -C].
- BTK inhibitörü tedavisi sırasında AF gelişen tüm hastalarda TTE önerilir [I -C].

AF

- BTK inhibitörü tedavisi sırasında her klinik ziyarette arteriyel nabız kontrolü veya EKG ritim kaydı ile AF için fırsatçı tarama yapılması önerilir²⁷³.

Kısaltmalar: AF- atriyal fibrilasyon; KB- Kan basıncı; BTK- Bruton tyrosine kinase; DM- Diabetes mellitus; EKG- Elektrokardiyogram; KY- Kalp yetersizliği; QTc- Corrected QT interval; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; VKH, Valvular kalp hastalığı.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Erkek, yaş≥65, hipertansiyon hikayesi, DM, QTc≥480 ms, AF, KY, kardiyomiyopati veya şiddetli VKH^{263,274,275}.

5.5.7. multipl miyelom tedavileri

Bir dizi kombinasyon kullanarak MM (Multiplmiyelom) tedavisi için onaylanmış birçok farmakoterapi sınıfı vardır. Bunlara immünomodülatör ilaçlar (IMiD), deksametazon, PI ve monoklonal antikörler (örn. daratumumab) dahildir.

- Bortezomib, carfilzomib ve ixazomib dahil PI, yeni teşhis edilen MM'nin yanı sıra nüksetmiş hastalık için tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir^{276,277}. MM için kullanılan kombinasyon tedaviler ile birkaç büyük çalışmada ciddi KV olumsuz olay riskinin arttığını göstermiştir²⁷⁸⁻²⁸.

- PI ile tedavi edilen MM hastalarında eşzamanlı yüksek bir KV komorbidite insidansı ve başlangıçta artmış KV riski vardır^{282,283}. PI, hipertansiyon, KY²⁸⁴, akut koroner sendromlar (AKS)⁶⁶, aritmiler²⁸⁵ PH,²⁸⁶ ve VTE dahil olmak üzere çeşitli KV toksisitelerle ilişkilendirilmiştir (**Figür 16**)^{287,288}.
- Tedavi sırasında kardiyak biyomarkerler ve TTE, klinik karar vermeyi bilgilendirebilen önemli teşhis ve prognostik araçlardır (**Figür 17**)⁶⁶.
- Kalp yetersizliği - **özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY** (KYkEF) -
- kardiyak amiloidozun sık bir tezahürüdür, ancak aynı zamanda, özellikle karfilzomib altında PI tedavisinin önemli bir yan etkisidir.

Karfilzomib ile tedavi edilen MM'li hastaların güvenlik analizinde, hastaların %7,2'sinde yeni KY olduğu bulunmuştur²⁸⁴. Başka bir çalışmada, karfilzomib ile tedavi edilen MM'li hastaların %23'ünde klinik KY ve/veya SVD gelişmiştir²⁸⁹. Mekanizması iyi anlaşılmamıştır ancak muhtemelen miyositlerde PI kaynaklı oksidatif stres, proteazomun inhibisyonu veya geçici endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir^{281,283}.

- Henüz hiçbir çalışma PI ile tedavi edilen MM'li hastalarda optimal takip şemasını ele almamış olsa da, ortak bir şema 3-6 aylık EKG ziyaretlerinden, tam kan testlerinden (NP ve cTn dahil) ve PI tedavisi sırasında ekokardiyografi gözetiminden oluşur²⁹⁰. Tekrarlayan MM'li hastalarla ilgili yeni bir prospektif çalışma, tedavi sırasında KV morbiditenin yönetimi kadar risk sınıflandırmasına da yardımcı olmak için NP'nin faydasını doğrulamıştır⁶⁶.

PI'nin bir başka olumsuz etkisi olan **hipertansiyon** da KYkEF gelişimine katkıda bulunabilir.

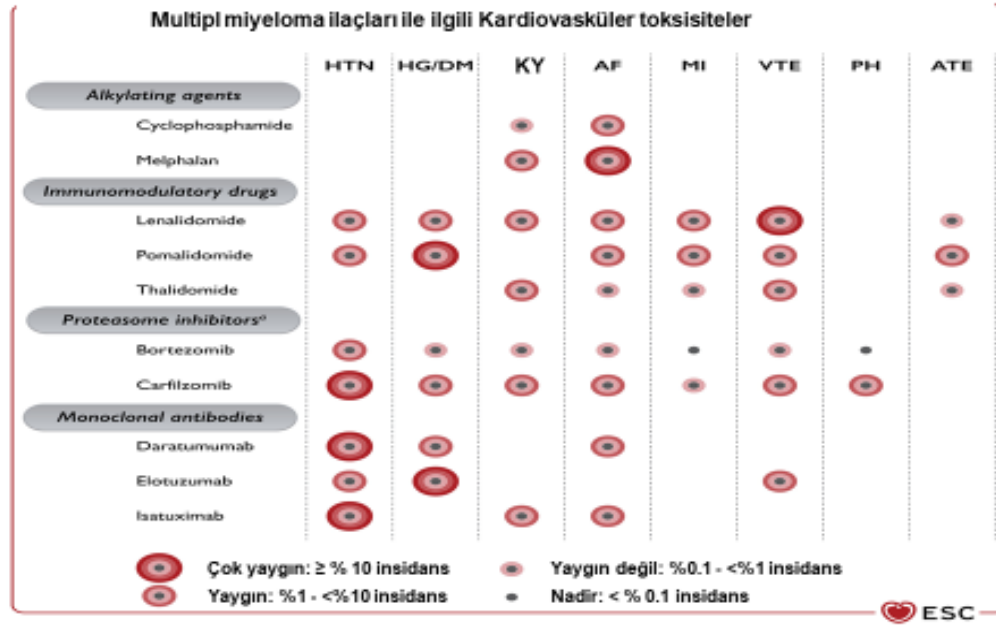
MM'li hastalar, özellikle PI ve IMiD kombinasyonu olmak üzere hem hasta hem de miyelomla ilişkili faktörler nedeniyle yüksek **tromboz riski** altındadır (**Figür 18**)^{279,287,291-297}.

ASPIRE'de (Carfilzomib, Lenalidomid ve Deksametazona karşı Lenalidomid ve Deksametazon Nükseden Multipl Miyelomlu Hastaların Tedavisinde) çalışmasında, karfilzomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, lenalidomid ve deksametazon ile tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek VTE oranları görülmüştür (%6,6'ya karşılık %3,9)²⁷⁹.

- Onkolojik kılavuzlar, talidomid veya lenalidomid bazlı rejimler alan düşük riskli hastalarda aspirin veya profilaktik dozlarda düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin (LMWH) kullanılmasını önermektedir.
- 298 Yüksek VTE riski taşıyan hastalarda terapötik dozlarda DMAH önerilir²⁹⁹.

K vitamini olmayan antagonist oral antikoagülanların (NOAK) MM hastalarındaki rolü, daha büyük çalışmalarda daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duyar. ancak son zamanlardaki küçük çalışmalar, VTE'nin önlenmesi için düşük doz apiksaban ve rivaroksabanın etkililiğini ve güvenliliğini doğrulamıştır³⁰⁰⁻³⁰². Sıklık bilinmiyorsa veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa, bir boşluk bırakılmıştır.

Figür 16. Multipl miyelom ilaca bağlı kardiyovasküler toksisiteler.



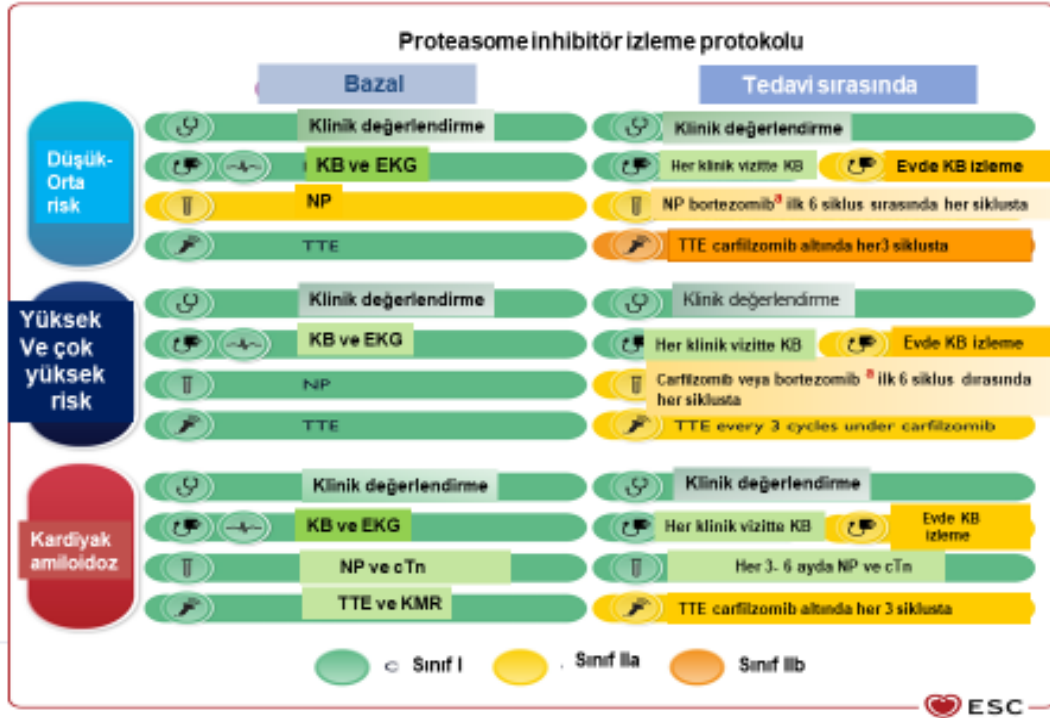
Figür 16. Multipl miyelomda ilaca bağlı kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: AF- itriyal fibrillasyon; ATE- Arteriyel tromboemboizm; DM- Diabetes mellitus; EMA- European Medicines Agency; FDA- Food and Drug Administration; KY- Kalp yetersizliği; HG- Hipergisemi; HTN- Hipertansiyon; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities; MI- Miyokardiyal infarktüs; PH- Pulmoner hipertansiyon; VTE- Venöz tromboembolizm.

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir.

^{a-} Ixazomib, lenalidomid veya pomalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde hastaların %18'e kadarında periferik ödem ve hiperglisemi oluşturur. Figür, EMA reçete bilgisinden²⁵², FDA reçete bilgisinden geliştirilmiştir²⁵³.

Figür 17. Proteazom inhibitörleri alan multipl miyelomlu hastalarda kardiyovasküler izleme.



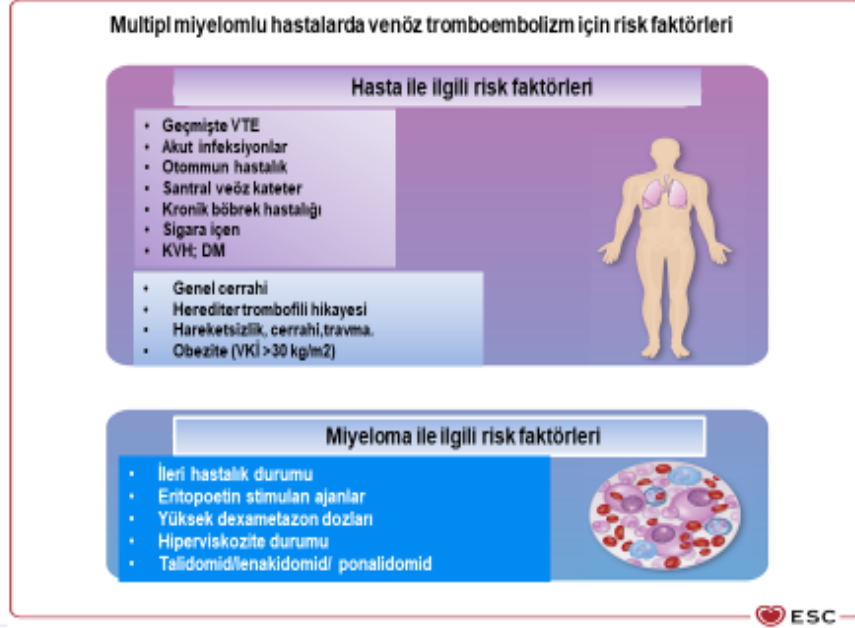
Figür 17. Proteazom inhibitörleri alan multipl miyelomlu hastalarda kardiyovasküler izleme.

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı ; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; cTn- Kardiyak troponin; EKG Elektrokardiyogram; NP- Natriüretik peptidler ; TTE- Transtorasik ekokardiyografi .

a- İksazomib ile tedavi edilen hastalar için her 2 ayda bir.

•

Figür 18. Multipl miyelomlu hastalarda venöz tromboembolik olaylar için risk faktörleri



Figür 18. Multipl miyelomlu hastalarda venöz tromboembolik olaylar için risk faktörleri.

Kısaltmalar: VKI-Vücut kilo indeksi; KVH- Kardiyovasküler hastalık; DM-Diabetes mellitus; VTE-Venous thromboembolism.

Öneri Tablosu 13—Multipl miyelom tedavileri sırasında başlangıçta risk değerlendirmesi ve izlemesi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

KB izleme

- PI ile tedavi edilen hastalar için her klinik ziyarette KB ölçümü önerilir [I -C].
- PI ile tedavi edilen hastalarda ilk 3 ay boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir KB'nin evde izlenmesi düşünülmelidir [IIa -C].

Kardiyak serum biyomarkerleri

- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda PI'den önce NP ölçümü önerilir^{66,303} [I -C].
- NP ölçümü, düşük ve orta riskli hastalarda PI'den önce düşünülmelidir⁶⁶ [IIa -C].
- Karfilzomib veya bortezomib alan hastalarda başlangıçta ve ilk 6 kür boyunca her siklusta NP ölçümü düşünülmelidir.^{c,66} [IIa -B].

- AL-CA ^{d,290} hastalarında başlangıçta ve her 3-6 ayda bir NP ve cTn ölçümleri önerilir [**I - B**].

TTE

- PI alması planlanan tüm MM hastalarında AL-CA değerlendirmesi de dahil olmak üzere bazal ekokardiyografi önerilir [**I - C**].
- Karfilzomib alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda her 3 siklusta bir ekokardiyografi ile izlenmesi düşünülmelidir²⁸⁰ [**IIa - B**].
- Karfilzomib alan düşük ve orta riskli hastalarda her 3 siklusta bir ekokardiyografi sürveyansı düşünülebilir [**IIb - C**].
- ^{d, 290} ile tedavi edilen AL-CA hastalarının her 3-6 ayda bir ekokardiyografi ile izlenmesi düşünülmelidir [**IIa - C**].

VTE profilaksisi

- Daha önce VTE geçirmiş MM'li hastalarda terapötik **DMAH** dozları önerilir^{296.298.302.304.305} [**I - B**].
- VTE ile ilişkili risk faktörleri ^e (önceki VTE hariç) olan MM hastalarında en azından tedavinin ilk 6 ayı boyunca profilaktik DMAH dozları önerilir^{296,304,305} [**I - A**].
- **Aspirin**, en azından tedavinin ilk 6 ayında hiçbir risk faktörü olmayan veya VTE ile ilişkili bir risk faktörü ^e (önceki VTE hariç) olan MM hastalarında DMAH'ye bir alternatif olarak düşünülmelidir^{296,304-307} [**IIa - B**].
- Düşük doz **apiksaban** veya **rivaroksaban** ^f, en azından tedavinin ilk 6 ayında, VTE ile ilişkili risk faktörlerine (önceki VTE hariç) sahip MM'li hastalarda DMAH veya aspirine alternatif olarak düşünülebilir³⁰⁰⁻³⁰² [**IIb - C**].

Kısaltmalar: AL-CA- Amyloid light-chain cardiac amyloidosis; BP, blood pressure; cTn- Kardiyak troponin; KY- Kalp yetersizliği ; DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; MM- Multiplemyeloma; NP- Natriüretik peptidler; PI- Proteasome inhibitors; TTE- Transtorasik ekokardiyografi ; VTE- Venöz tromboembolizm.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** Oral iksazomib ile tedavi edilen hastalarda 2 ayda bir.
- **d-** KY şiddetine ve tedavisine bağlı olarak.
- **e-** Bkz. (Figür 18)^{295,296,299}.
- **f-** Düşük doz apiksaban (günde iki kez 2.5 mg) veya rivaroksaban (günde bir kez 10 mg).

5.5.8. Hızla hızlandırılmış fibrosarkom ve mitojenle aktive edilen hücre-dışı sinyalle düzenlenen kinaz inhibitörü tedavisi

Hızla hızlanan fibrosarkom (RAF [*rapidly accelerated fibrosarcoma*]) inhibitörleri — vemurafenib, dabrafenib ve encorafenib—bir BRAF V600 mutasyonu ile metastatik melanomun tedavisi için onaylanmıştır. Mitojenle aktive edilen hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (MEK [*mitogen activated extracellular signal-regulated kinase*]) inhibitörleri

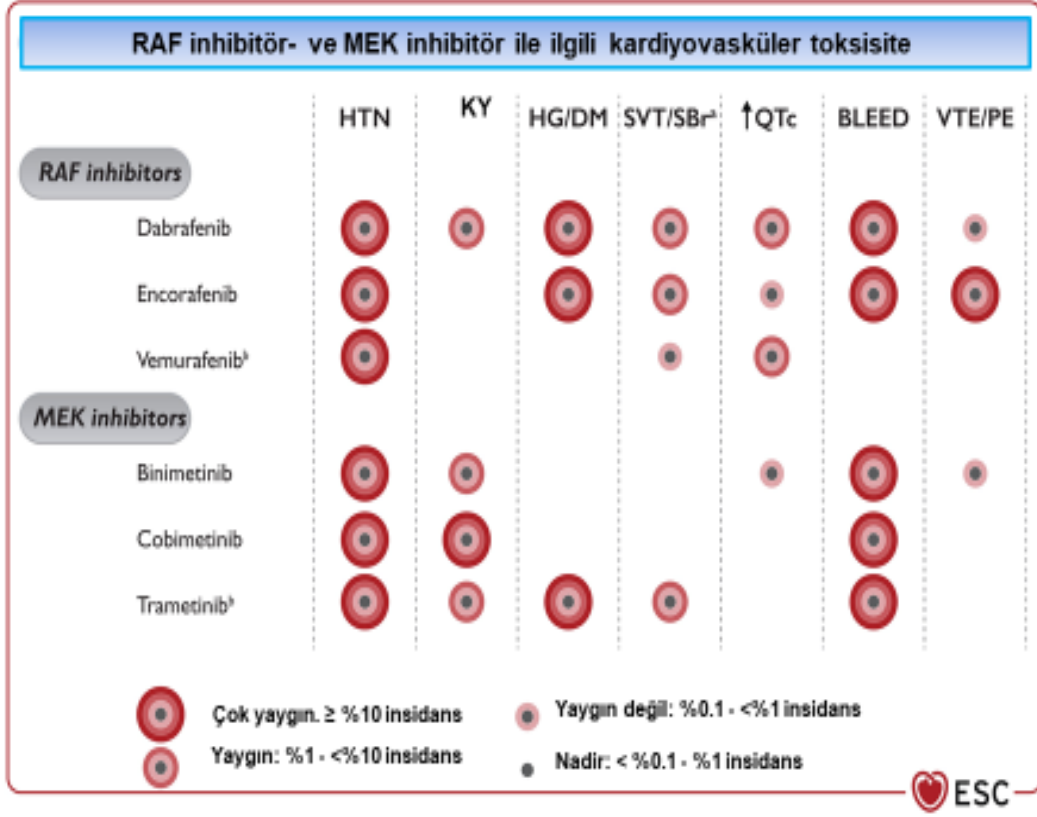
(trametinib, kobimetinib, binimetinib ve selumetinib) ayrıca tümörü bir BRAF V600 mutasyonu içeren melanom hastalarında önemli klinik aktivite göstermiştir ve şu anda büyük ölçüde RAF inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır.

- Dikkate alınması gereken ana KV etkileri: RAF ve MEK inhibitörlerinin tüm ;kombinasyonlarıyla ilişkili olan hipertansiyon, PE ve CTRCD ve yalnızca kobimetinib ve vemurafenib'in birlikte uygulanmasıyla ilişkili QTc uzamasıdır (**Figür 19**)^{12,308,309}. Tek başına veya bir MEK inhibitörü ile kombinasyon halinde RAF inhibitörü tedavisi, MI ve AF riskinde artış ile ilişkilidir³⁰

Önceden KVH'li kanser hastalarında, MEK ve RAF inhibitörleri ile tedavi sırasında KV yan etkilerin sıklığında artış vardır ve bu nedenle başlangıçta risk sınıflandırması önerilir¹². MEK ve RAF inhibitörleri uygulamasıyla indüklenen kardiyak komplikasyonların çoğu MEK inhibitörüne atfedilebilir gibi görünmektedir, RAF inhibitörü MEK inhibitörünün toksik etkilerini arttırmaktadır³¹⁰⁻³¹³.

- Hipertansiyon ve SVD, MEK ve RAF inhibitörleri birlikte uygulandığında, tek başına RAF inhibitörü ile yapılan tekli tedaviye kıyasla iki kat daha sık görülmüştür³¹⁴.
- CTRCD, tedavinin ilk ayından onkolojik tedavinin bitiminden 2 yıl sonrasına kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir³¹⁵.
- CTR-CVT riski orta ila yüksek olan hastalarda temel TTE önerilir. Tedavi sırasında, her ziyarette kan basıncını izlemek ve ilk 3 ay boyunca haftalık ve sonrasında aylık olarak ayakta hastayı izleme teşvik etmek gerekir.
- Kobimetinib/vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcından 2 ve 4 hafta sonra ve sonrasında her 3 ayda bir EKG önerilir.
- Yüksek riskli hastalarda, her 6-12 ayda bir ekokardiyografi ile ventriküler fonksiyonun periyodik olarak izlenmesi düşünülmelidir.
- KV koruyucu ilaçlar (anjiyotensin dönüştürücü gibi enzim inhibitörleri [ACE-I], anjiyotensin reseptör blokerleri [ARB] ve beta-blokerler) tedavi edilen hastalarda değerlendirilmemiştir. MEK ve RAF inhibitörleri ile, ancak mekanik bir bakış açısıyla, **beta- blokerler**, MEK inhibitörlerinin neden olduğu CTRCD'yi önleyebilir. MEK/ERK yolu, kardiyotoksik etkilerle ilişkili p38 mitojenle aktive olan protein kinaz yolunu da kontrol eden beta-adrenerjik sinyalleme tarafından düzenlenen bir kardiyak koruyucu etkiye sahiptir. Beta-blokerler, p38 sinyalleşmesini azaltarak kalp koruyucu etkilerini gösterebilirler³¹⁵.

Figür19. Hızla hızlandırılmış fibrosarkom ve mitojenle aktive olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz ile ilgili KV toksisite



Figür 19. Süratle hızlanan fibrosarkom ve mitojenle aktive olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz inhibitörüyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: AF- Atrial fibrilasyon; BLEED- Increased bleeding risk (artmış kanama riski); DM- Diabetes mellitus; EMA- European Medicines Agency; FDA- Food and Drug Administration; KY- Kalp yetersizliği;

HG- Hiperglisemi ; HTN- Hipertansiyon; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities; MEK- Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; PE- Pulmoner embolizm; ↑QTc- Düzeltilmiş QT interbali süresi uzamış; RAF- Rapidly accelerated fibrosarcoma; SBr- Sinüs bradikardisi; SVT- Supraventriküler taşikardi; VTE- Venöz tromboembolizm.

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık bilinmiyorsa veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa bir boşluk bırakılmıştır.

^a- Dabrafenib, SBr ile ilişkilidir. Encorafenib, SVT ile ilişkilidir. Vemurafenib nadiren AF'ye neden olur.

^b- Periferik ödem çok yaygındır.

Figür, EMA reçete bilgisi²⁵² ve FDA reçete bilgilerinden geliştirilmiştir²⁵³.

Tavsiye Tablosu 14— Kombine hızla hızlanan fibrosarkom ve mitojenle aktive edilen hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz inhibitörü (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitor*) ile tedavi sırasında başlangıçta risk değerlendirmesi ve izlemesi için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzy ^b)]

- Her klinik ziyarette KB izlemesi ve tedavinin ilk 3 ayı boyunca haftalık ve sonrasında aylık olarak ayaktan hasta izlemesi önerilir [I -C].
- Kobimetinib/vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcından 2 ve 4 hafta sonra ve sonrasında her 3 ayda bir EKG önerilir ^c [I -C].
- Kombine RAF ve MEK inhibitörleri alması planlanan tüm yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda başlangıçta ekokardiyografi önerilir [I -C].
- Kombine RAF ve MEK inhibitörleri alması planlanan düşük ve orta riskli hastalarda başlangıçta ekokardiyografi düşünülebilir [IIb -C].
- Kombine RAF ve MEK inhibitörleri alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ilk yıl boyunca her 4 ayda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [IIa -C].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; MEK- Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; RAF- Rapidly accelerated fibrosarcoma.

- **a-** Sınıfın tavsiyesi; **b-** Kanıtın düzeyi.
- **c-** Herhangi bir doz artışı durumunda bir EKG ve yeni izlemeyi düşünün (*Bkz. Bölüm 6.4.2*).

5.5.9. Bağışıklık kontrol noktası (*Immune Checkpoint*) inhibitörleri [ICI]

BBağışıklık sistemini kanser hücrelerini yok etmek için kullanan immünoterapiler, farklı şekillerde gelir ancak en yaygın kullanılanı ICT'dir³¹⁶. Bağışıklık (immun) kontrol noktaları, bir vücut hücresine temas ettiklerinde aktivasyonlarını engelleyen T hücrelerinde eksprese edilen proteinlerdir.

ICI, sonuç olarak sitotoksik immün yanıt ile kanser hücrelerinde eksprese edilen immün frenleri veya düzenleyicileri, CTLA-4 : *Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4* - (ipilimumab, tremelimumab); PD-1: *Programmed death-1* (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab), ve PD-L1: *Programmed death-ligand*: (Atezolizumab, avelumab, durvalumab) bloke eden monoklonal antikorları ihtiva eder.

- ICI, bu kontrol noktalarının ortak proteinlerle bağlanmasını bloke ederek, 'kapalı' sinyalini engelleyerek T hücrelerini aktive eder ve kanser hücrelerinin öldürülmesini destekler. Patofizyolojileri net olarak tanımlanmamış olsa da, ICI aynı zamanda T hücrelerinin kanserli olmayan dokulara karşı aşırı aktivasyonunu tetikleyerek bağışıklıkla ilgili yan etkilere yol açabilir³¹⁷.
- İmmün ilişkili KV yan etkiler fulminan miyokardit, miyoperikardit, kalp fonksiyonu bozukluğu, aritmiler veya MI gibi hayatı tehdit eden KV komplikasyonlara yol açabilir ve bu da genellikle ICT'nin kesilmesine neden olur^{318,319}.

ICI ile ilişkili miyokarditi olan 122 hastadan oluşan en geniş vaka serisinde erken başlangıçlı semptomlar (ICI'ye ilk maruz kaldıktan sonra medyan 30 gün) görülmüş ve mortalite %50'ye varmıştır³²⁰.

- Geç KV olaylar (>90 gün) daha az karakterize edilir ancak genellikle enflamatuvar olmayan KY, ilerleyici ateroskleroz, hipertansiyon ve ölüm oranları riski daha yüksektir³²¹.
- ICI tedavisi sırasında açıklanan diğer CV toksisite riskleri: MI, AV bloğu, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, ani ölüm, Takotsubo benzeri sendrom, enflamatuvar olmayan KY, hiperkolesterolemi, perikardit, perikardiyal efüzyon, iskemik inme ve VTE³²².

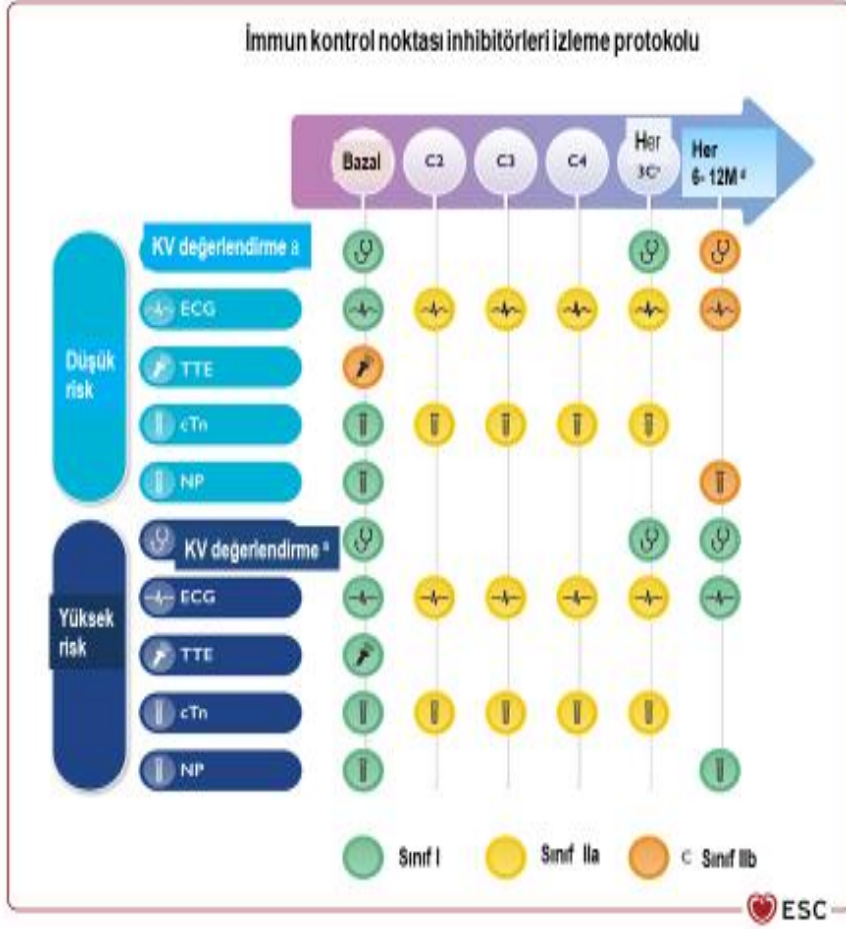
ICI tedavisi alan 32.518 hastayı içeren bir meta-analiz, miyokardit, perikardiyal hastalıklar, KY, dislipidemi, MI ve serebral arteriyel iskemi riskinde artış olduğunu bildirdi³².

- ICI ile ilişkili yüksek başlangıç KV toksisite riskiyle ilgili durumlar: İkili ICI tedavisi (örn. ipilimumab ve nivolumab), CI tedavisinin diğer kardiyotoksik tedavilerle kombinasyonu ve ICI ile ilişkili KV olmayan olayları veya önceden CTRCD veya KVH'si olan hastaları içerir (**Figür 20**)^{324,325}.
- ICI tedavisi gören tüm hastalara başlangıçta bir EKG ve troponin testi yapılmalıdır (**Figür 20**)³²⁶⁻³²⁹. Yüksek riskli hastalarda ayrıca başlangıçta bir TTE değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Kanıta dayalı önerilerin olmaması nedeniyle, ICI tedavisinin izlenmesi zordur. Tedaviye başlandıktan sonra EKG, cTn ve NP kontrol edilmelidir³³⁰⁻³³².

Avelumab artı axitinib'e karşı sunitinib'i değerlendiren JAVELIN çalışmasında, asemptomatik hastalarda tedavi sırasında rutin TTE ile izlemenin herhangi bir klinik değeri gözlenmedi³³³.

- Ancak, yüksek riskli hastalarda ve yüksek bazal cTn düzeyleri olan hastalarda, TTE takibi düşünülebilir.
- Herhangi bir zamanda EKG anormallikleri, yeni biyomarker değişiklikleri ve yeni kardiyak semptomlar gelişen hastalarda, SVEF ve GLS'nin değerlendirilmesi için TTE ve de miyokardit şüphesinde KMR dahil olmak üzere acil kardiyo-onkoloji değerlendirmesi şiddetle tavsiye edilir (**Tablo 3**)³³⁴.

Figür 20. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda KV izleme



Figür 20. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler izleme.

Kısaltmalar: BNP- B-type natriuretic peptide; KB- Kan basıncı; C- Kemoterapi siklusu; cTn- Kardiyak troponin ; KV- Kardiyovasküler; KVH Kardiyovasküler hastalık ; CTRCD-cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); HbA1c- Glycated haemoglobin; ICI- İmmune checkpoint inhibitors; M- Aylar/months; NP- Natriüretik peptidler ((BNP ve NT-proBNP dahil); NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide);

^a - KB, lipid profili ve HbA1c dahil Fizik muayene. ^b - İkili ICI, kombinasyon ICI-kardiyotoksik tedavi, ICI ile ilişkili KV olay dışı olaylar, önceki CTRCD veya KVH.

^c - Subklinik ICI ile ilişkili CV toksisitesini saptamak için tedavinin tamamlanmasına kadar her üç siklusta bir.

^d - Uzun süreli (.12 ay) ICI tedavisi gereken hastalarda.

Öneri Tablosu 15— Başlangıçta risk değerlendirmesi ve immünoterapi sırasında izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- ICI tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda EKG, NP ve cTn ölçümlerinin yapılması önerilir³³³ [I -B].
- Yüksek- riskli hastalarda^c ICI tedavisine başlamadan önce bazal ekokardiyografi önerilir³³³ [I -B].
- ICI tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda başlangıçta ekokardiyografi düşünülebilir [IIb -C].
- ICI dozlarının 2'ci, 3'cü ve 4'üncüsünden önce seri EKG ve cTn ölçümleri düşünülmeli ve normalse, subklinik ICI ile ilişkili KV toksisiteyi saptamak için tedavi tamamlanana kadar her üç dozda biredüşürülmelidir³³³ [IIa -B].
- Uzun süreli (>12 ay) ICI tedavisi gerektiren yüksek- riskli hastalarda^c her 6-12 ayda bir KV değerlendirmesi önerilir^{321-323,335,336} [I -C].
- KV değerlendirme^d, uzun süreli (>12 ay) ICI tedavisi gereken tüm hastalarda 6-12 ayda bir düşünülebilir [IIb -C].

Kısaltmalar: BNP- B-type natriuretic peptide; KB- Kan basıncı ; cTn- Cardiac troponin; CTRCD- cancer therapy-related cardiac dysfunction (Kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; HbA1c- Glycated haemoglobin; ICI- İmmune checkpoint inhibitors; NP- Natriüretik peptidler; NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** İkili ICI, kombinasyon ICI-kardiyotoksik tedavi; ICI ile ilişkili CV dışı olaylar, önceki CTRCD veya KVH.
- **d-** Fizik muayene, KB, NP (BNP veya NT-proBNP), lipid profili, HbA1c ve EKG.

5.5.10. Prostat kanseri için androjen yoksunluğu tedavileri

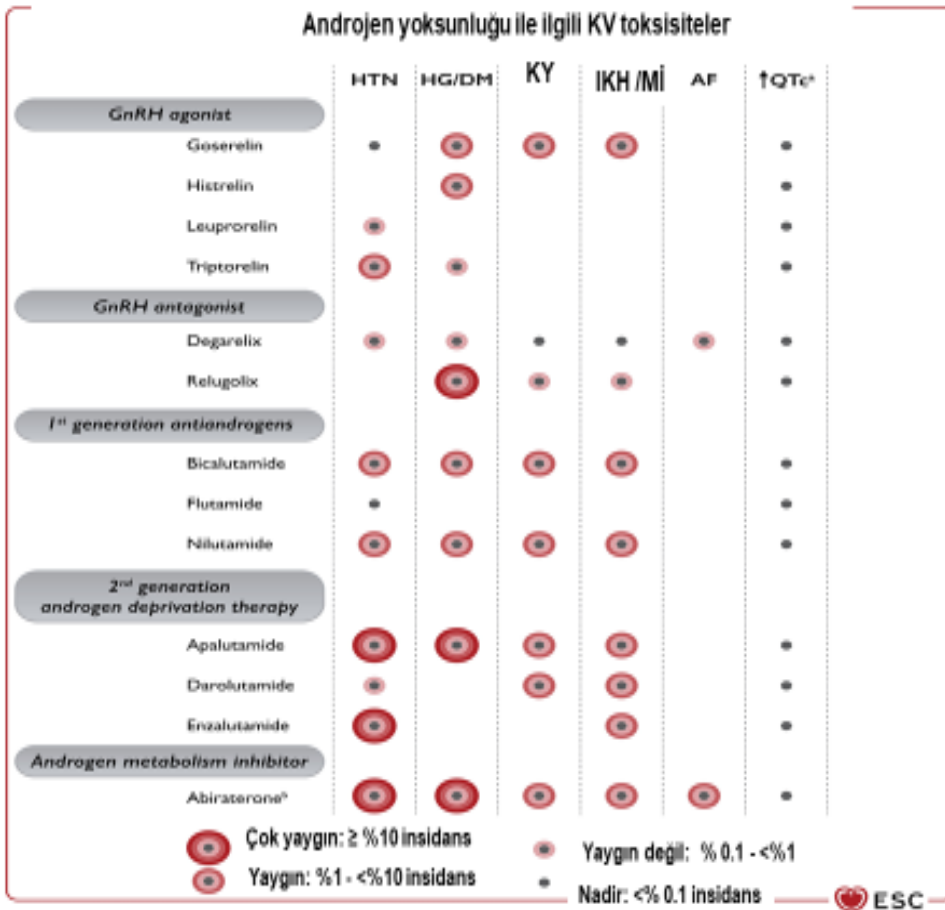
ADT (*Androgen deprivation therapy*), prostat kanserli erkeklerin %40'ına neoadjuvan ve/veya RT'ye adjuvan tedavi olarak veya prostat kanseri ameliyatını takiben biyokimyasal nüks için reçete edilir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri en sık reçete edilen ADT'dir. Bununla birlikte, GnRH agonistleri, özellikle 60 yaşından büyük prostat kanseri olan hastalarda artmış KV risk ve mortalite ile ilişkilidir^{337,338}. GnRH agonistlerine ihtiyaç duyan hastalarda temel risk sınıflandırması vasküler hastalık riskine bağlıdır (**Figür 21**)^{339,340}. ADT alan hastalar için özel bir KV toksisite risk hesaplayıcısı geliştirilmemiştir.

- Daha önce KVH'si olmayan ADT alan hastaların KV riskini sınıflandırmak için SCORE2 veya SCORE2-OP'yi önermek yazarların fikir birliği¹⁹.
- GnRH antagonistlerinin kullanımı bir alternatifi temsil etmektedir. Prostat kanseri tedavisi ve prelinik ve klinik (HERO çalışma)³⁴¹ verileri, GnRH antagonist kullanımının,

agonistlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük genel mortalite ve KV olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir³⁴². Ancak, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. PRONOUNCE çalışması erken durdurulmasına rağmen, degarelix (bir GnRH antagonisti) ve löprolid (bir GnRH agonisti) arasında 1 yılda MACE (majör olumsuz kardiyak olay)'de hiçbir fark gözlenmedi³⁴³. Daha önceki çalışmalara kıyasla daha düşük KV olay oranları saptandı ve tüm hastalar kayıt sırasında bir kardiyolog tarafından incelendi (bu da optimal KVRF yönetimine yol açtı)³⁴³. Dikkate alınması gereken ana KV etkiler hipertansiyon, DM, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve CTRCD'dir^{339,344}.

- ADT nadiren QTc uzaması ile ilişkilidir ve nadiren ventriküler repolarizasyon üzerindeki testosteron etkilerini bloke ederek torsade de pointes'e (TdP) neden olur^{345,346}.
- EKG izleme ve QT uzamasını presipite eden faktörlerin düzeltilmesi (*Bkz. Bölüm 6.4.2; Tablo 9; www.escardio.org/guidelines Ek verilerde, Tablo S13*) başlangıçta QTc aralığı uzarsa prostat kanseri tedavisi sırasında önerilir^{340,347,348,49,339,340,347,349,350}.

Figür 21. Androjen yoksunluğu tedavisiyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.



Figür 21. Androjen yoksunluğu tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: ADT Androgen deprivation therapy (androjen yoksunluk tedavisi); AF- Atrial fibrilasyon; DM- Diabetes mellitus; EMA- European Medicines Agency; FDA- Food and Drug

Administration; GnRH- Gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin salım hormonu); KY- Kalp yetersizliği; HG- Hiperglisemi; HTN- Hipertansiyon; IKH- İskemik kalp hastalığı; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities; MI- Miyokardiyal infarktüs; ↑QTc- corrected QT interval prolongation; TdP, torsade de pointes.

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık bilinmiyorsa veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa, bir boşluk bırakılmıştır.

^a- ADT, QTc aralığını uzatabilir. QT uzaması için risk faktörleri hikayesi olan hastalarda ve QT aralığını uzatabilecek eşzamanlı tıbbi ürünler alan hastalarda, hekimler tedaviye başlamadan önce TdP potansiyeli de dahil olmak üzere fayda/risk oranını değerlendirmelidir.

^b- ADT ile birlikte artan QTc uzaması riski ^{49,339,340,349,350}. Figür, EMA²⁵²,ve FDA reçete bilgileinden geliştirilmiştir²⁵³.

Öneri Tablosu 16— Prostat kanseri için androjen yoksunluğu tedavisi sırasında bazal risk değerlendirmesi ve izleme için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf^a) (Düzye^b)]

- Önceden KVH'si olmayan ADT ile tedavi edilen hastalarda başlangıçta KV risk değerlendirmesi ^c ve SCORE2 veya SCORE2-OP ^d ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riski tahmini önerilir^{19,341,342}[I -B].
- ADT tedavisi sırasında QTc uzaması riski taşıyan hastalarda başlangıç ve seri EKG'ler önerilir.^{e, 339-342} [I -B].
- Önceden semptomatik KAH ^f bulunan ve ADT gerektiren hastalarda bir GnRH antagonisti düşünülmelidir^{341,342} [IIa B].
- ADT sırasında yıllık KV risk değerlendirmesi ^c önerilir^{19,339,341,342} [I -B].

Kısaltmalar: AKS- Akut koroner sendromlar; ADT- androgen deprivation therapy; KB- Kan basıncı ; KAH- Koroner arter hastalığı; KKS- Kronik koroner sendromlar; KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; GnRH-Gonadotropin-releasing hormone; HbA1c- Glycated haemoglobin; QTc- Corrected QT interval; SCORE2- Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP- Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.

- ^a- Öneri sınıfı. **b**- Kanıt düzeyi.
- ^c- BP, lipidler, açlık glukozu, HbA1c, EKG ve sağlıklı yaşam tarzı ve yaşam tarzı risk faktörü kontrolü konusunda hasta eğitimi önerilir.
- ^d-SCORE2 (<70 yaş) veya SCORE2-OP (≥70 yaş) KV risk tabakalandırması: <50 yaş: Düşük risk <%2,5, orta risk %2,5 ila <%7,5, yüksek risk ≥%7,5; 50–69 yaş: Düşük risk <%5; orta risk %5 ila

<%10; yüksek risk $\geq$ %10; $\geq$ 70 yaş: Düşük risk <%7,5, orta risk %7,5 ila <%15, Yüksek risk $\geq$ %15.

- **e-** Bak **Tablo 9**.
 - **f-** KKS and AKS.
-

5.5.11. Meme kanseri için endokrin tedaviler

Endokrin tedavisi, tüm erken ve metastatik meme kanseri (BC – *breast cancer*) hastalarının %65-70'inde hormon reseptörü pozitif hastalık geliştiği için yaygın bir tedavidir²².

- Menopoz durumuna, komorbiditelere ve hastalığın nüksetme riskine göre erken BC'de (EBC) seçici östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen, toremifen) veya aromataz inhibitörleri (AI) (letrozol, anastrozol veya eksemestan) önerilir. AI'nın CDK (*cyclin-dependent kinase*) 4/6 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılması, hormon reseptörü pozitif/HER2 negatif metastatik BC'li hastalarda birinci veya ikinci basamak tedavi olarak önerilir.

- AI kullanımı dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, KY ve MI riskini artırır³³⁹.

ATAC ('Arimidex' and Tamoksifen Alone or in Combination) çalışmasında, önceden KAH olan anastrozol ile tedavi edilen hastalar, tamoksifen ile tedavi edilenlere göre daha fazla KV olay (%17'ye karşı %10) ve kolesterol düzeyinde yükselme (%9'a karşı %5) yaşadı^{351,352}.

- Benzer şekilde, BIG ((*Breast International Group*) 1-98 çalışmasında KY, letrozol ile tamoksifen ile karşılaştırıldığında önemli anlamli daha yaygındı³⁵³. Daha uzun AI tedavi süresi, iki büyük meta-analizde artan KVH gelişme olasılığı ile ilişkilendirilmiştir^{354,355}.
- Venöz (VTE) riskinin de önemli ölçüde arttığı tamoksifen ile sürekli gösterilmiştir^{351,353}, dolayısı ile trombotik risk taşıyan hastalarda önerilmemektedir.
- Toremfen ve yüksek doz tamoksifenin QTc interval'ini uzattığı bulundu^{339,340}; ancak, BC'de kullanılan standart tamoksifen dozu (20 mg/gün) ile tedavi edilen hastalarda hiçbir risk verisi yayınlanmamıştır.
- Meme kanseri (BC)'nin nüksetmesini önlemenin mutlak yararlarının genellikle KV risklerden daha ağır bastığı kabul edilirken VTE, hiperkolesterolemi ve KVH riskleri bulunan hastalarla tartışılmalı³³⁹. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları olmayan 70 yaşındaki hastalarda, SCORE2 ($\geq$ 70 yaş ise, SCORE2-OP) ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riskinin hesaplanması önerilir¹⁹.
- AI alan hastalarda kolesterol düzeyleri ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir³⁵⁶. Kilo ve kolesterol seviyelerini azaltmak için fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme de tavsiye edilir. KV riski azaltmak için sigaranın bırakılması şiddetle tavsiye edilir (örn. AI tedavisi sırasında KAH ve tamoksifen tedavisi sırasında VTE).

Öneri Tablosu 17—Meme kanseri için endokrin tedavisi sırasında başlangıç risk değerlendirmesi ve izleme için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Önceden KVH olmadan endokrin tedavisi alan BC hastalarında başlangıç KV risk değerlendirmesi ^c ve SCORE2 veya SCORE2-OP ^{d,e} ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riskinin tahmini önerilir¹⁹ [I -C].

- SCORE2/SCORE2-OP ^{d,e} 'ye göre 10 yıllık KV olay riski (ölümcül ve ölümcül olmayan) yüksek olan MK hastalarında endokrin tedavisi sırasında yıllık KV risk değerlendirmesi ^c önerilir [I -C].

SCORE2/SCORE2-OP'ye göre 10 yıllık KV olay riski düşük veya orta (ölümcül ve ölümcül olmayan) olan MK hastalarında KV risk değerlendirmesi ^c her 5 yılda bir düşünülmelidir^{d,e} [IIa -C].

Kısaltmalar: MK- Meme kanseri; KB- Kan basıncı; KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; EKG- Elektrokardiyogram; HbA1c- Glycated haemoglobin; SCORE2- Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP- Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older persons.

-**a**- Tavsiyenin sınıfı. **b**- Kanıt düzeyi.

c-KB, lipidler, açlık glikozu, HbA1c, EKG ve sağlıklı yaşam tarzı ve yaşam konusunda hasta eğitimi. tarzı risk faktörü kontrolü **d**- veya diğer doğrulanmış KV risk skorları

5.5.12. Sikline- bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri

Endokrin tedavisi ile kombinasyon halinde CDK 4/6 inhibitörlerinin (palbociclib, ribociclib ve abemaciclib) kullanımı, hormon reseptörü pozitif/ HER2-negatif metastatik BC'li hastaların tedavisi için onaylanmıştır. Bu kombinasyon, progresyonsuz sağkalımda ve bazı çalışmalarda genel sağkalımda düzelmelerle sonuçlanmıştır³⁵⁷⁻³⁵⁹.

CDK 4/6 inhibitörleri, özellikle ribosiklib ile QT uzaması potansiyeli göstermiştir^{339,360}. Ribosiklib'in faz III çalışmaları, EKG ile rutin izlemeyi içeriyordu³⁶¹⁻³⁶⁸.

- Başlangıç EKG'si önerilir ve EKG'ler, birinci siklusun 14. gününde, ikinci siklustan önce, herhangi bir doz artışıyla ve klinik olarak belirtildiği şekilde tekrarlanmalıdır³⁵⁷.

Halihazırda QT uzaması olan veya gelişme riski taşıyan hastalarda (*Bölüm 6.4.2*), ribociclib'in riskleri/ faydaları MDT tarafından tartışılmalıdır; Önemli olarak, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ve/veya güçlü CYP3A inhibitörleri ile birlikte ribosiklib kullanımından kaçınılmalıdır³⁵⁷. Reçete bilgileri, daha yüksek QTc uzaması riski nedeniyle ribosiklib ile tamoksifen kombinasyonunu önermez^{252,367}.

Tavsiye Tablosu 18— Sikline bağımlı kinaz 4/6 inhibitörü tedavisi sırasında başlangıç risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Ribosiklib alan kanserli tüm hastalarda başlangıçta, 14 ve 28. günlerde QTc ^{c,d} izlemesi önerilir^{361,365,367,368} [I -A].
- Her doz artışında ile ribosiklib ile tedavi edilen hastalarda QTc ^{c,d} izlemesi önerilir^{361,365,367,368} [I -B].
- Palbosiklib veya abemaciclib ile tedavi edilen ve başlangıç QTc'si normal aralığının ^c üzerinde olan hastalarda veya QTc aralığını uzatabilecek diğer durumlarda QTc ^c izlemesi düşünülmelidir ^e [IIa -C].

Kısaltmalar: QTc- Corrected QT interval; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** Kanser hastalarında düzeltilmiş QT aralığı içinFridericia düzeltmesi ($QTcF=QT/3\sqrt{RR}$) kullanılması tercih edilen yöntemdir. Genel popülasyondaki QTc değerleri için normalin üst %99 sınırı erkekler için 450 ms ve kadınlar için 460 ms'dir³⁶⁹.
- **d-** Avrupa İlaç Ajansına göre: (1) QTcF >480 ms olduğunda ribosiklib kesilmelidir; (2) QTcF uzaması <481 ms'ye gerilerse, tedaviye aynı doz düzeyinde devam edin; (3) QTcF≥481 ms'de tekrarlarlsa , QTcF <481 ms'ye düşene kadar dozu kesin ve ardından bir sonraki düşük doz seviyesinde ribociclib'e devam edin.
- **e-** Bkz. Bölüm 6.4.2 ve **Tablo 8**.

5.5.13. Anaplastik lenfoma kinaz inhibitörleri

ALK (anaplastic lymphoma kinase) inhibitörleri ile tedavi edilen kanserli hastalarda **sinüs bradikardisi, AV bloğu, QTc uzaması**, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi dahil olmak üzere olumsuz KV olaylar gelişebilir^{370,371}. AKS ve KY krizotinib altında nadiren tanımlanmıştır³⁷².

- Bir ALK inhibitörü, özellikle krizotinib'e başlamadan önce yatan hastalarda bir başlangıç EKG'si önerilir ve hastalar, özellikle başlangıç EKG'si anormalse, tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra ve bundan sonra her 3-6 ayda bir tekrar EKG alınabilir.
- Brigatinib veya lorlatinib ile tedavi edilen hastalarda evde **kan basıncı** (KB) izlemi düşünülmelidir. Lorlatinib veya krizotinib tedavisi alan hastaların **kolesterol seviyeleri** her 3-6 ayda bir kontrol edilmeli ve yükselirse tedavi edilmelidir.

5.5.14. Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri

Osimertinib, EGFR (*epidermal growth factor receptor*) mutasyonları eksprese eden (dışa vuran) küçük hücreli-olmayan akciğer kanseri hastalar için onaylanmış, oral geri dönüşümsüz bir EGFR-TKI(irreversible, epidermal growth factor receptor)' dir. Son veriler, osimertinibin QTc uzaması, AF, VTE, SVD ve KY riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (**Figür 22**)^{373,37}. Osimertinib ile tedavi edilen EGFR mutant küçük hücreli-olmayan akciğer kanserli

123 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, % 4,9'luk bir KY veya MI insidansı ve TTE izlemesi olan hastaların %11'inde SVEF'de <%53'lük önemli bir azalma bildirilmiştir³⁷⁵.

- Önceden var olan hipertansiyon ve ileri yaş, **SVD ve KY** için risk faktörleridir (sırasıyla %3,9 ve %2,6 insidans)³⁷⁶. Tedavinin ilk yılında SVD ve KY daha yaygındı³⁷⁶.
- Osimertinib'e başlamadan önce başlangıç KV risk sınıflandırması, EKG ve TTE önerilir.
- Osimertinib tedavisi sırasında yeni SVD için üç aylık ekokardiyografik izleme düşünülmelidir.
- Osimertinib kaynaklı **hipomagnezemi** ve **QTc uzaması** riskini en aza indirmek için magnezyum düzeylerinin yakından izlenmesi de önerilir.

Öneri Tablosu 19—Anaplastik lenfoma kinaz ve epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri sırasında bazal risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiyeler

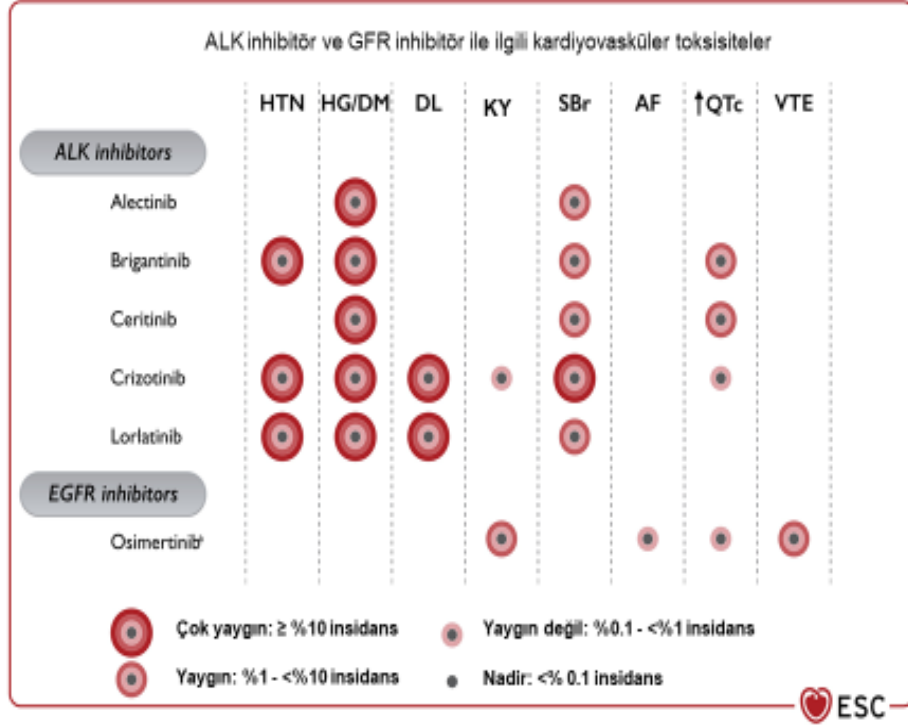
[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- ALK inhibitörleri ve EGFR inhibitörlerinden önce hastalarda başlangıç KV risk değerlendirmesi ^c önerilir [**I -C**].
- Tüm kanser hastalarında osimertinib tedavisine başlamadan önce başlangıçta bazal ekokardiyografi önerilir³⁷⁶ [**I -B**].
- Brigatinib, krizotinib veya lorlatinib ile tedavi edilen hastalarda evde KB izlemi düşünülmelidir [**IIa -C**].
- Krizotinib ve lorlatinib alan hastalarda her 3-6 ayda bir kolesterol profili değerlendirmesi düşünülmelidir [**IIa -C**].
- Osimertinib tedavisi alan hastalarda 3 ayda bir ekokardiyografi düşünülmelidir³⁷⁶ [**IIa -B**].
- EKG, tedaviye başladıktan 4 hafta sonra ve ALK inhibitörü tedavisi sırasında hastalarda her 3-6 ayda bir düşünülmelidir [**IIa -C**].

Kısaltmalar: ALK- Anaplastic lymphoma kinase; KB- Kan basıncı ; KV- Kardiyovasküler; EGFR- Epidermal growth factor receptor; HbA1c- Glycated Haemoglobin.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** Fizik muayene, KB ölçümü, EKG, lipid profili ve HbA1c ölçümü

Figür 22. Anaplastik lenfoma kinaz ve epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleriyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler



Şekil 22. Anaplastik lenfoma kinaz ve epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri ile ilişkili kardiyovasküler toksisiteler.

Kısaltmalar: ALK- Anaplastic lymphoma kinase; DL- Dilipidemi; DM- Diabetes mellitus; EGFR- Epidermal growth factor receptor; EMA- European Medicines Agency; FDA- Food and Drug Administration; KY- Kalp yetersizliği; HG- Hiperlipidemi; HTN- Hipertansiyon ; MedDRA- Medical dictionary for regulatory activities; ↑QTc- Corrected QT interval prolongation; SBr- Sinüs bradikardi; VTE- Venöz tromboembolizm.

Birden fazla klinik çalışmada veya pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen olumsuz reaksiyonlar, sistem organ sınıfına (MedDRA'da) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık bilinmiyorsa veya mevcut verilerden tahmin edilemiyorsa, bir boşluk bırakılmıştır.

^a- Osimertininib hipomagnezemi riskini artırır. EMA reçeteleme bilgisinden geliştirilen Figür²⁵².

5.5.1 5. Şimerik antijen reseptörü T hücresi ve tümörü infiltre eden lenfosit tedavileri

CAR-T tedavisi, akut lenfositik lösemi ve agresif B hücreli lenfomaların tedavisinde kullanılır³⁷⁷. Bildirilen insidans değişken olsa da, CAR-T tedavisi ile CTR-CVT'ler, SVD, KY, kardiyak aritmiler, perikardiyal efüzyon, TTS ve kardiyak arresti kapsayarak artan bir şekilde kabul edilmektedir³⁷⁸⁻³⁸³.

Tanımlanan KV toksisitelerin çoğunun, sitokin salınım sendromunun ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (CRS)^{377,384}.

- EKG, NP ve cTn dahil temel KV değerlendirme tüm hastalarda önerilir. Özellikle önceden KVRV ve KVH olan hastalarda başlangıçta TTE de düşünülmelidir.

CAR-T tedavisi aldıktan sonra hastalarda **sistemik inflamatuvar sendromlar** gelişebilir³⁸⁵.

- Bir hastada tedaviden saatler veya günler sonra taşipne, taşikardi, hipotansiyon, hipoksi ve/veya diğer uç organ disfonksiyonu ile birlikte veya bunlar olmaksızın ateş geliştiğinde KRS'den şüphelenilmelidir³⁸⁵. KRS'yi teşhis etmek ve bu ortamlarda meydana gelen diğer durumlardan (enfeksiyonlar, KY, ilaç reaksiyonları ve PE) ayırt etmek için yüksek şüphe indeksi gereklidir^{378,386}.
- Erişkinler arasında, KRS ve KV olaylar arasında bir ilişki vardır; cTn'de yükselme, KRS'li hastalarda yaygın olarak görülür ve sonraki KV olaylar için artmış risk ile ilişkilidir³⁷⁸. Yakın tarihli bir retrospektif farmakovijilans (pharmacovigilance) çalışmasında CAR-T, taşiaritmiler (en sık AF, ardından ventriküler aritmiler gelir), kardiyomiyopati ve plevral ve perikardiyal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir³⁷⁹. Global olarak, KV ve pulmoner olumsuzadvers olayların mortalitesi %30 bildirilmiştir^{9.378.379.387}.
- Kardiyak troponin (cTn) artışı olan hastalarda erken kardiyak değerlendirme NP, EKG ve ekokardiyografiyi de içermelidir (*yönetim için Bkz. Bölüm 6.1.4*)³⁸⁸. TIL ile benimsenen global tedavi, etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır.

TIL ile adaptif hücresel tedavi, rezeke edilemeyen evre III/IV metastatik melanom için etkili bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. TIL'ler ile KV toksisite, direk miyokardiyal ve vasküler toksisite ile ilişkili görünmektedir³⁸⁰. TIL tedavilerinden önce hastalarda temel değerlendirme ve KV sürveyans, CAR-T tedavileri için önerilen yolun aynısıdır.

Öneri Tablosu 20— Şimerik antijen reseptörü T hücresi ve tümör infiltrate edici lenfosit tedavileri alan hastalarda temel risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Tüm kanser hastalarında CAR-T ve TIL tedavilerine başlamadan önce temel EKG, NP ve cTn önerilir³⁸⁸ [**I -C**].
- CAR-T ve TIL tedavilerine başlamadan önce önceden KVH'si olan hastalarda başlangıçta ekokardiyografi önerilir³⁸⁸ [**I -C**].
- CAR-T ve TIL tedavilerine başlamadan önce temel başlangıçta ekokardiyografi düşünülmelidir³⁸⁸ [**IIa -C**].
- ASTCT ≥ 2 ^c KRS gelişen hastalarda NP, cTn ölçümü ve ekokardiyografi önerilir [**I -C**].

Kısaltmalar: ASTCT- American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAR-T- Chimeric antigen receptor T cell; CRS- Cytokine release syndrome (Sitokin salım sendromu); cTn- Cardiac troponin; KVH- Kardiyovasküler hastalık; EKG- Elektrokardiyogram; NP- Natriüretik peptidler; TIL- tumour-infiltrating lymphocytes.

- **a-** Öneri sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** ASTCT notuna göre **CRS derecesini belirleyin:** Evre-1: Ateş; Evre- 2: Ateş VE vazopresör gerektirmeyen hipotansiyon VE/VEYA düşük akışlı nazal oksijen gerektiren hipoksi; Evre D -3: Ateş VE bir vazopresör +vazopressin gerektiren hipotansiyon VE/VEYA yüksek akışlı nazal kanül veya yüz maskesi veya geri solumasız maske veya Venturi maskesi gerektiren hipoksi; Evre

-4: Ateş VE hipotansiyon, birden fazla vazopresör gerektiren, vazopressin hariç VE/VEYA pozitif hava yolu basıncı gerektiren hipoksi.

5.5.16. Radyoterapi

RT, müteakip KVH ve periferik arter hastalığı (PAD) geliştirme riskini artırır^{173,389-394}. En güvenli radyasyon dozu, hangi kardiyak alt yapıların RT kaynaklı hasara karşı en duyarlı olduğu ve RT ile ilişkili KVH'yi en aza indirmek için en uygun stratejiler hakkında devam eden tartışmalar vardır.^{395,396}

- Kalp, RT sırasında radyosensitif (radyasyon duyarlı) riskli bir organ olarak kabul edilir ve güvenli bir dozu olmadığından kalbe radyasyon maruziyeti makul ölçüde mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır (**Figür 23**) (örneğin, kalbin yaklaşık %70'ine reçete edilen 35 Gy [Gy] doz, yaklaşık 25 Gy MHD'ye eşdeğerken, kalbin yaklaşık %40'ına reçete edilen 35 Gy doz, yaklaşık 15 Gy MHD'ye eşdeğerdir)^{389,390}.
- Ortalama kalp dozu (MHD- mean heart dōşe) ^{389,397}'ye dayalı RT kaynaklı KV toksisite risk sınıflandırması; kardiyak radyasyon maruziyetini doğru bir şekilde yansıtamayabilen reçete edilen doza dayalı kategorizasyona göre önerilir ncak MHD mükemmel bir ölçü değildir ve bazı hastalarda kalbin çok küçük bir kısmı çok yüksek bir dozda ışınlanabilir ve düşük MHD'ye rağmen yine de önemli bir risk taşır ³⁹. Bu nedenle, doz dağılımı ve spesifik kardiyak altyapılar ve CVRF'lere maruz kalmaya bağlı olarak, kanser tedavi ekibi hastanın daha yüksek risk kategorisine ait olduğuna karar verebilir^{397.399-401}, bunlar :

1) Kardiyolojik değerlendirilmesinin entegre edilmesinin önemini vurgulamaktadır⁴⁰²⁻⁴⁰⁴.

2) Mümkün olan yerlerde RT tedavilerinin doz ve hacminin değiştirilmesi. RT protokolleri, istenen klinik faydayı elde etmek için gereken minimum hacmi ve gereken minimum dozu hedeflemelidir.

3) Kardiyak radyasyon maruziyetini azaltmak için değiştirilen uygulama teknikleri riskte önemli bir azalmaya yol açmalıdır.

- Modern kalp koruyucu RT stratejileri şunları ihtiva eder: Modern kalp koruyucu RT stratejileri şunları içerir: Modern yoğunluk modülasyonlu foton RT teknolojilerinin optimal kullanımı; BC⁴⁰⁵, lenfoma⁴⁰⁶, ve akciğer kanserinde⁴⁰⁷ derin inspirasyon nefes tutma veya solunum kapalı tekniklerin kullanımı; veya iletimin doğruluğunu ve proton ışını tedavisini sağlamak için görüntü kılavuzluğunda RT kullanımı⁴⁰⁸.

RT'yi takiben kardiyak olayların insidansı, hasta risk faktörlerine ve radyasyonun diğer kardiyotoksik kanser tedavileriyle sinerjik etkilerine göre değişebilir^{12,173}. Aşağıdaki KV olay riskini azaltmak için bilinen RT'ye özgü sekonder koruyucu tedbirler (örn. ilaç tedavileri) yoktur. Bununla birlikte, geleneksel KVRf'nin RT ile ilişkili olayların insidansı üzerindeki bilinen önemi göz önüne alındığında, RT'den önce ve sonra tüm hastalarda değiştirilebilir CVRF'nin optimizasyonu önerilir.

Öneri Tablosu 21— Kalp dahil bir hacme radyoterapi öncesi hastaların başlangıçta bazal risk değerlendirmesi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Başlangıç KV risk değerlendirmesi ^c ve SCORE2 veya SCORE2-OP ^d ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riskinin tahmini önerilir^{19,389} [**I -B**].
- KVH olan hastalarda RT'den önce kalp dahil bir hacme kadar başlangıç ekokardiyografisi düşünülmelidir [**IIa -C**].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; EKG- Elektrokardiyografi; HbA1c- Glycated haemoglobin; RT- Radyoterapi; SCORE2-

Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2— Older Persons.

- **a-** Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
- **c-** KB, lipidler, açlık glukozu, HbA1c, EKG ve sağlıklı yaşam tarzı ve yaşam tarzı risk faktörü kontrolü konusunda hasta eğitimi.
- **d-** SCORE2 (<70 yıl) veya SCORE2-OP (≥70 yıl) KV risk sınıflandırması: <50 yaş: Düşük risk <%2,5, orta risk %2,5 ila <%7,5, yüksek risk ≥%7,5; 50–69 yaş: Düşük risk <%5; orta risk %5 ila <%10; yüksek risk ≥%10; ≥70 yaş: Düşük risk <%7,5, orta risk %7,5 ila <%15, yüksek risk ≥%15¹⁹.

5.5.17. Hematopoetik kök hücre nakli

HSCT, birçok hematolojik malinite için potansiyel olarak iyileştirici (küratif) bir terapötik seçenek oluşturur. HSCT teknikleri ve destekleyici stratejilerdeki gelişmeler, tedaviyle ilişkili mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (www.escardio.org/guidelines Ek veriler, *Tablo S14*)^{409,410}.

- HSCT ile ilişkili KV toksisitelerin giderek artan bir şekilde tanınmakta ve HSCT sağ kalanları gelecekte yüksek KV risk taşıyan bir popülasyon oluşturmaktadır.

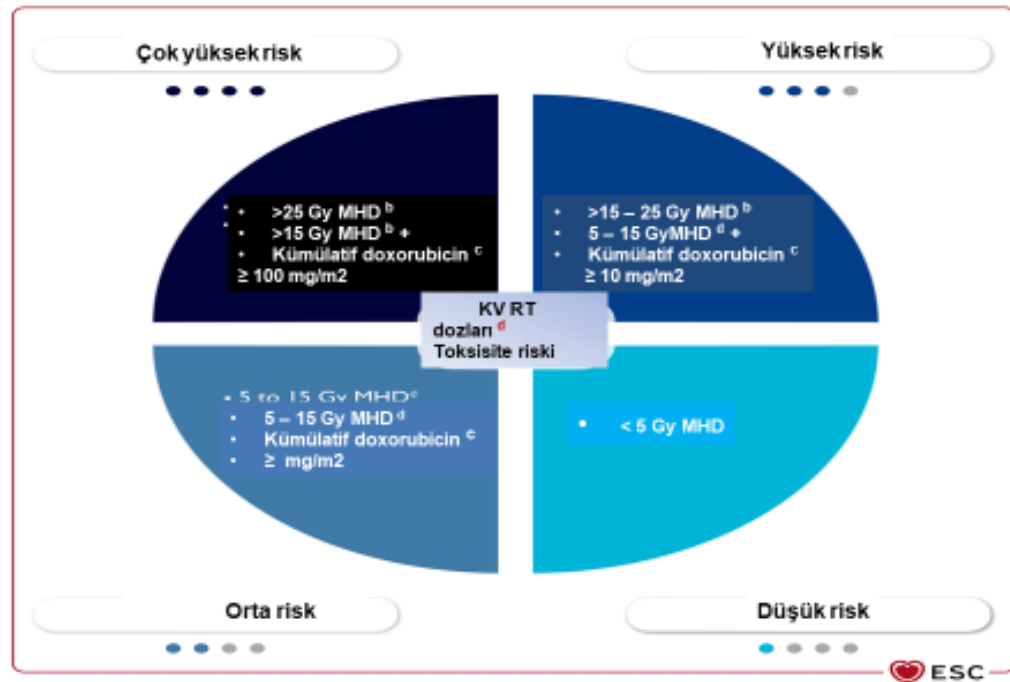
HSCT tipi (allojenik HSCT'den sonra daha yüksek risk), çoklu kontrolsüz CVRF, önceden var olan CV durumları (AF veya atriyal çarpıntı, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmiler, KAH, MI, orta ila şiddetli KKH ve KY veya SVEF <%50)⁴¹¹, HSCT öncesinde ve sırasında alınan antikanser tedavilerinin doğrudan kardiyotoksik etkileri (antrasiklin kombine indüksiyon rejimi, mediastinal RT, tüm vücut ışınlaması veya siklofosamid bazlı şartlandırma rejimi) (Ek veriler, Tablo S14) ve greft ve konakçı hastalığı (GVHD) gelişimi, trombotik mikroanjyopati veya sepsis^{410,412}.

- HSCT'yi (<100 gün) takip eden **erken** fazda, en sık görülen KV olay AF'dir, ancak bazı hastalarda KY, hipertansiyon, hipotansiyon, perikardiyal efüzyon veya VTE

görülebilir^{413,414}. **Geç toksisiteler** şunları içerir: DM, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, KY, KAH, iletim bozuklukları ve perikardiyal efüzyon⁴¹⁰.

- **Akut GVHD**, tromboz ve inflamatuvar miyokard hasarı (miyokardit, KY, iletim anormallikleri, aritmiler ve perikardiyal efüzyonlar) ile ilişkilidir ve **kronik GVHD**, artan hipertansiyon, DM ve dislipidemi riski ile ilişkilendirilmiştir^{415,416}.
- Natriüretik peptid (NP) ölçümü, EKG ve TTE'yi ihtiva eden kapsamlı bir KV değerlendirme teşhis edilmemiş KVH'yi saptamak, CTR-CVT riskini sınıflandırmak ve önceden var olan KV koşullarını optimize etmek için HSCT öncesi araştırmanın^{409,410} temel bir bileşeni haline geldi^{411,417-420}.
- Erken izlemede, yüksek riskli HSCT alıcılarında nakilden sonra SVEF ve GLS azalabileceğinden 3. ve 12. aylarda TTE izlemesi önerilir, (Bkz. Bölüm 7).
- HSCT'den kurtulanlarda uzun süreli KVH ile ilişkili bağımsız faktörler: Allojenik HSCT, önceden var olan KVH veya çoklu kontrolsüz CVRF, kanser tedavisi öyküsü (mediastinal veya mantlefield radyasyonu, alkilleyici ajanlar, >250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri); yüksek riskli şartlandırma şemaları (tüm vücut ışınlaması, alkilleyici ajanlar) ve GVHD⁴¹⁰. **Figür 24**, HSCT uygulanan hastalarda KV komplikasyonların önlenmesi ve azaltılmasına yönelik stratejileri özetlemektedir.

Figür 23. Radyoterapi ortalama kalp dozu ve ilişkili kardiyovasküler toksisite riski.



Figür 23. Radyoterapi ortalama kalp dozu ve ilişkili kardiyovasküler toksisite riski.

Kısaltmalar: KV- Kardiyovasküler; Gy- Gray; MHD- Ortalama kalp dozu; RT- Radyoterapi .

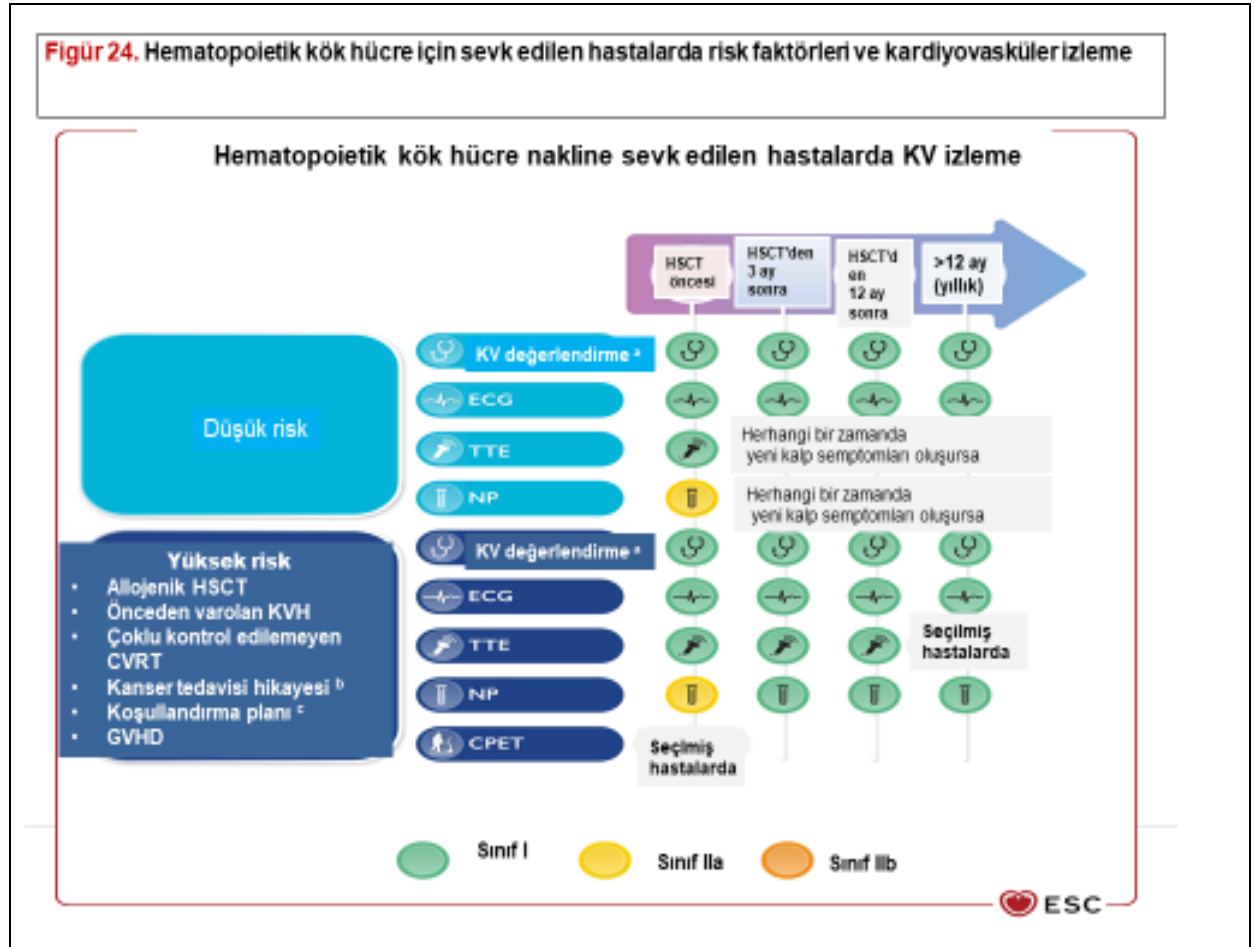
- a- MHD'ye dayalı RT risk kategorizasyonu, kardiyak radyasyon maruziyetini doğru şekilde yansıtmayabilen reçete edilen doza dayalı kategorizasyon yerine önerilir. Doz

dağılımı ve belirli kardiyak alt yapıların (klinik risk faktörlerinin yanı sıra) maruz kalmasına bağlı olarak, tedavi ekibi hastanın daha yüksek bir risk kategorisine ait olduğuna karar verebilir. Ek olarak, kalbin yalnızca küçük bir bölümü reçete edilen nispeten düşük bir doza maruz kalmışsa, bir hastanın daha düşük bir risk kategorisine ait olduğu yargısına varılabilir^{397,399-401}.

b- Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT $\geq$ 35 Gy reçete edildi. Bu durumda, kardiyak maruz kalma hakkındaki sınırlı bilgilerin yüksek ve çok yüksek risk kategorileri arasında ayırım yapılmasına izin vermediğini unutmayın.

c- veya eşdeğeri; **d-** veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT 15–34 Gy reçete edildi; **e-** veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT,15 Gy reçete edildi.

Figür 24. Hematopoietik kök hücre için sevk edilen hastalarda risk faktörleri ve kardiyovasküler izleme



Figür 24. Hematopoietik kök hücre nakli için sevk edilen hastalarda risk faktörleri ve kardiyovasküler izleme.

Kısaltmalar: BNP- B-type natriuretic peptide; KB- Kan basıncı ; CPET- Cardiopulmonary exercise testing; KV- kardiyovasküler; KVH, KV hastalık; CVRF, KV risk faktörleri; ECG; GVHD- Graft vs. host disease (greft veya konak hastalığı); HbA1c- Glycated haemoglobin; HSCT- Haematopoietic stem cell transplantation; M- Aylar; NP- Natriüretik peptidler (BNP or NT-proBNP dahil); NT-proBNP- N-terminal pro-BNP; TTE- Transtorasik ekokardiyografi .

a- Fizik muayene, KB, lipid profili ve HbA1c dahil.

b- Mediastinal veya manto alanı radyasyonu, alkile edici ajanlar, >250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri.

c- Tüm vücut ışınlaması, alkilliyici ajanlar.

Öneri Tablosu 22— Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında temel risk değerlendirmesi için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzyey ^b)]

- HSCT hastalarında KB , EKG, lipid ölçümü ve HbA1c dahil başlangıç ve seri KV risk değerlendirmesi (3 ve 12 ay, ardından yıllık) önerilir [I -C].
- HSCT öncesi tüm hastalarda ekokardiyografi önerilir [I -C].
- Temel NP ölçümü HSCT'den önce düşünölmelidir^{417,418}[IIa -C].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; KV- Kardiyovasküler; HbA1c- Glycated haemoglobin; HSCT- Haematopoietic stem cell transplantation(Kanın kök hücresi transplantasyonu); NP- Natriüretik peptidler.

- **a-** Öneri sınıfı.**b-** Kanıt düzeyi

5.5.18. Diğer kanser tedavileri

Diğer bazı kanser tedavileri de klinik olarak anlamlı KV olayları tetikleyebilir. Siklofosamid, sisplatin, ifosfamid ve taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel) miyokard fonksiyon bozukluğu ve KY'yi indükleyebilir⁴.

Siklofosamid KV toksisitesi öncelikle HSCT'den önce yüksek dozlar (>140 mg/kg) alan hastalarda görülür ve tipik olarak ilaç uygulamasından sonraki günler içinde ortaya çıkar⁴¹⁰.

Platin içeren kemoterapi (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin) vasküler hastalığa (vazospazm, MI ve venöz ve arteriyel tromboz) neden olabilir. Bunlar tedavi sırasında ortaya çıkabilir ve hayatta kalanlarda uzun vadeli KAH riskinin artmasına katkıda bulunur.

- Sisplatin ile tedavi edilen testis kanserli hastalarda uzun süreli takipte vasküler hastalık riski daha yüksektir⁴²¹.

Bireysel hasta riskini tahmin etmek hala zordur, fakat yaşam tarzı müdahaleleri, göğüs ağrısı yaşayan hastalarda yüksek derecede klinik şüphe ve tedavi sırasında ve sonrasında yakın CVRF izlemesi önerilir⁴²².

- Cisplatin⁴²² nadiren KY'ye neden olur. Fakat, renal toksisiteden kaçınmak için yüksek iv volüm verilmesi gerektiğinden daha önce KVH olan hastalarda semptomatik KY gelişebilir.

Arsenik trioksit bazı lösemi ve miyelomları tedavi etmek için kullanılır.

- Arsenik trioksit (Bir trioksit, üç oksijen atomuna sahip bir bileşiktir) sıklıkla QT aralığını uzatır (hastaların %26-93'ü) ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşiaritmiler bildirilmiştir^{45,259}. Hastalarda Arsenik trioksit infüzyonundan 1-5 hafta sonra QTc uzaması gözlemlendi ve ardından 8 haftanın sonunda başlangıca geri döndü. Arsenik trioksit (Arsenik trioksit As₂O₃ formüllü inorganik bileşik) tedavisi alan hastalar, tedavinin ilk 8 haftasında haftalık olarak EKG ile izlenmelidir.
- Arsenik trioksit hipokalemi, hipomagnezemi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğinden elektrolit takibi de gereklidir. QT uzaması için risk faktörleri kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında kontrol edilmelidir (*Bölüm 6.4.2*).

Birkaç **FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3) inhibitörü** (birinci nesil: midostaurin; ikinci nesil: gilteritinib) akut miyeloid lösemilerin tedavisi için test edilmiştir.

- Gilteritinib'in neden olduğu farklılaşma sendromu (ateş, dispne, plöroperikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, periferik ödem, hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve döküntü), semptomlar düzelene kadar erken kortikosteroid tedavisi ve hemodinamik izleme gerektirir.

Midostaurin ve gilteritinib, QTc aralığını uzatabilir ve bu hastalarda yakın elektrolit izlemi ve ilaç-ilaç etkileşimlerini en aza indirmek gerekir (*Bkz. Bölüm 6.4.2; Tablo 9; www.escardio.org/guidelines Ek veriler, Tablo S15 ve S16*)⁴²³.

6. Antikanser Tedavisi alan Hastalarda Akut ve Subakut Kardiyovasküler Toksisitenin Teşhisi ve Yönetimi

Kanser tedavilerinin akut KV komplikasyonları gelişen kanserli hastaları tartışmak için koordineli bir MDT (Multidisciplinary team) önerilir⁵. Kanserli hastalarda KVH'nin önlenmesi ve yönetimi genellikle KVH için yayınlanmış spesifik ESC Kılavuzlarına göre yapılmalıdır. Bu bölüm, kanser tedavisi sırasında ortaya çıkan CTR-CVT'nin yönetimi hakkında rehberlik sağlar ve kanserli hastalarda yönetimin kanseri olmayanlara kıyasla nerede farklılık gösterdiğini vurgular.

KV tedaviye (ilaçlar, cihazlar) başlama kararı, hem kanser hem de KV semptom yükü, kanser prognozu, alternatif seçenekler dahil olmak üzere devam eden kanser tedavisi gereklilikleri, olası olumsuz ilaç reaksiyonları, ilaç-ilaç etkileşimleri ve hasta tercihleri gibi bir dizi faktörün dikkate alınmasını içermelidir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin kapsamlı bir listesi (www.escardio.org/guidelines Ek veriler, Tablo S15 – S17)'de verilmiştir.

Öneri Tablosu 23 — Antikanser tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite yönetimi için tavsiye [Tavsiye (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında yeni KV toksisitesi ile başvuran kanser hastalarının optimal tanısal çalışması ve tedavisi için uzman bir KV değerlendirme ^c önerilir⁵.

6.1. Kanser tedavisine bağı kardiyak disfonksiyon

6.1.1. Antrasiklin kemoterapisine bağı kardiyak disfonksiyon

Antrasiklin kemoterapisi sırasında CTRCD klinik olarak veya asemptomatik hastalarda izleme sırasında saptanabilir (**Figür 10; Tablo 3**)⁴. Antrasiklin kemoterapisine bağı kardiyak tanı fonksiyon bozukluğu, yeni KV semptomları, KV görüntülemeye kardiyak fonksiyonda yeni anormallikleri ve/veya kardiyak biyomarkerlerde yeni artışları içerir (**Tablo 3**).

- Yeni CTRCD geliştiren yatarak antrasiklin kemoterapisine devam eden hastaların risk/fayda oranını değerlendirmek için bir MDT tartışması önerilir.
- Şiddetli semptomatik CTRCD gelişen kanser hastalarında antrasiklin kemoterapisinin kesilmesi önerilir²².

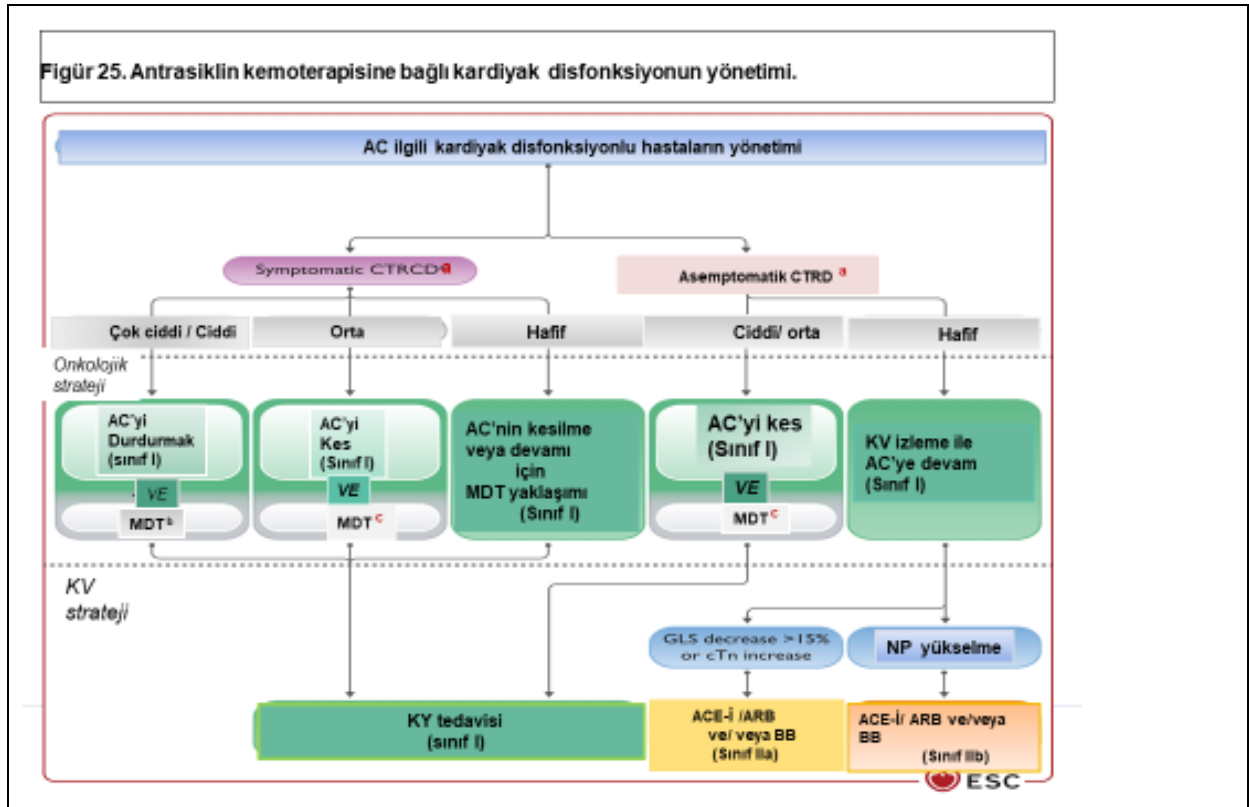
Bir MDT tartışmasından sonra, aşağıda açıklanan önleme stratejileri kullanılarak ve her bir antrasiklin kemoterapi siklusu ile yakın izleme altında, daha fazla antrasiklin kemoterapisi ile yeniden mücadelenin düşünölebileceğı nadir istisnalar vardır.

- **Orta derecede semptomatik CTRCD** gelişen hastalarda ve **orta veya şiddetli asemptomatik CTRCD gelişen hastalarda** antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi önerilir.
- **Hafif semptomatik CTRCD** gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin kesilmesine karşı sürdürölmesi ile ilişkili bir MDT yaklaşımı önerilir.
- **Şiddetli semptomatik CTRCD** gelişen kanser hastalarında antrasiklin kemoterapisinin kesilmesi önerilir²².

Bir MDT görüşmesinden sonra, aşağıda açıklanan önleme stratejileri kullanılarak ve her bir antrasiklin kemoterapisi siklusu ile yakın izleme altında, ilave antrasiklin kemoterapisi ile yeniden mücadelenin düşünölebileceğı nadir istisnalar vardır.

- **Orta derecede semptomatik CTRCD** gelişen hastalarda ve orta veya şiddetli asemptomatik CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi önerilir.
- **Hafif semptomatik CTRCD** gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin kesilmesine karşı sürdürölmesine ilişkin bir MDT yaklaşımı önerilir.
- Antrasiklin kemoterapisi sırasında **semptomatik CTRCD veya asemptomatik orta veya şiddetli CTRCD** gelişen hastalarda kılavuza dayalı KY tedavisi önerilir.
- İlaçlar kontrendike olmadığı veya tolere edilemediğı sürece bir ACE-I/ARB veya anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü, bir beta-bloker, bir SGT2i (sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı 2 inhibitörü) ve aminralocorticoid reseptör antagonistinin kullanılması önerilir. Akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisi için 2021 ESC Kılavuzlarında açıklandığı gibi hedef dozlara artırılarak-yükseltme önerilir¹⁴.
- Hafif asemptomatik CTRCD'de antrasiklin kemoterapisi kesintisiz devam ederken ACE-I, ARB ve/veya beta blokerler düşünölmelidir (**Figür 25**)^{114,102,424}.
- Antrasiklin kemoterapisi öncesi ve sırasında aerobik egzersizin yararlı etkileri gösterilmiştir ve CTRCD gelişen kanserli hastalar için önerilmektedir¹¹.

- **KY tedavisi altında sol ventrikül fonksiyonu düzeldikten sonra** hafif veya orta derecede semptomatik CTRKD veya orta veya şiddetli asemptomatik CTRKD gelişen hastalarda Antrasiklin kemoterapisinin yeniden başlatılmasını tartışmak için bir MDT önerilir. Antrasiklin kemoterapisine devam etmek için zorlayıcı bir neden varsa KY için hedef dozlarda ACE-I/ARB ve beta blokerlere devam etmenin yanı sıra üç strateji daha vardır¹⁴: İlk olarak, uygulanan antrasiklin kemoterapisinin dozunu en aza indirmek. İkincisi, lipozomal antrasiklin preparatlarına geçiş. Üçüncüsü, antrasiklin kemoterapisinin sonraki her siklusu önce deksrazoksan ile ön tedavi (*Bölüm 5.2.1*).
- Bir CTRCD atağını takiben antrasiklin kemoterapisine yeniden başlayan hastalarda ve hafif asemptomatik CTRCD'si olan hastalarda antrasiklin kemoterapisine devam ederken her 1-2 siklusta bir yakın kardiyak izleme önerilir.



Figür 25. Antrasiklin kemoterapisine bağlı kardiyak disfonksiyonun yönetimi.

Kısaltmalar: AC- Antrasiklin kemoterapsi; ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; BB- beta-blokerler; cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction(kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; GLS- Global longitudinal strain; KY- Kalp yetersizliği; SV- Sol ventrikül ; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MDT- Multidisciplinary Team (çok disiplinli ekip); NP- Natriüretik peptidler.

a- Tam tanım için *Tablo 3'e (Bölüm 3)* bakın (semptomatik CTRCD: semptomatik doğrulanmış KY sendromu; asemptomatik şiddetli CTRCD: SVEF <40%; asemptomatik orta CTRCD: SVEF %40-49; asemptomatik hafif CTRCD: SVEF>50%).

b- Nadir istisnalarla, antrasiklin kemoterapsi optimal KY tedavisi ile SV fonksiyonunun düzelmesinden sonra yeniden başlatılabilir.

c- SV fonksiyonu düzeldikten sonra antrasiklin kemoterapisine yeniden başlamadan önce bir MDT görüşmesi önerilir.

Öneri Tablosu 24—Antrasiklin kemoterapisi sırasında kanser tedavisine bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğunun tedavisi için tavsiyeler.
[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

Antrasiklin kemoterapisinin neden olduğu semptomatik CTRCD

- Antrasiklin kemoterapisi sırasında semptomatik CTRCD gelişen hastalar için KY tedavisi önerilir ^c, ^{208,425} [I -B].
- Semptomatik şiddetli CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin kesilmesi önerilir ^c [I -C].
- Semptomatik orta derecede CTRCD ^c gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi ve yeniden başlama kararı konusunda multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I -C].
- Hafif semptomatik CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin kesilmesine veya sürdürülmesine ilişkin multidisipliner bir yaklaşım önerilir ^c [I -C].

Antrasiklin kemoterapisinin neden olduğu asemptomatik CTRCD

- Asemptomatik orta veya şiddetli CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi ve KY tedavisine başlanması önerilir ^c, ²² [I -C].
- Orta veya şiddetli asemptomatik BTRCD'si olan tüm hastalarda yeniden ne zaman başlanacağına ilişkin kararlar ilgili multidisipliner bir yaklaşım önerilir ^c, ²² [I -C].
- SVEF $\geq$ %50 olan ve GLS ^c de anlamlı bir düşüş veya bir troponin veya bir NP yüksekliğinde $>$ ULN (Normal düzeyin üst sınırı) gelişen asemptomatik hastalarda antrasiklin kemoterapisine devam edilmesi önerilir [I -C].
- VEF $\geq$ %50 olan ve GLS ^c de anlamlı düşüş gelişen asemptomatik hastalarda ACE-I/ARB ve/veya beta blokerler düşünülmelidir ^d ^{75,93,102} [IIa -B].
- SVEF $\geq$ %50 olan ve $>$ ULN troponin yüksekliği geliştiren asemptomatik hastalarda ACE-I/ARB ve/veya beta blokerler düşünülmelidir ^d ^{147,211} [IIa -B].
- LVEF $\geq$ %50 olan ve NP $>$ ULN gelişen asemptomatik hastalarda ACE-I/ARB ve/veya beta blokerler düşünülebilir ^d, ²¹¹ [IIb -C].

CTRCD'li yatan hastalarda antrasiklin kemoterapisine yeniden başlama stratejileri

- **Lipozomal antrasiklin**, daha fazla KV toksisite riskini azaltmak için daha fazla antrasiklin kemoterapisine ihtiyaç duyan orta veya şiddetli semptomatik veya asemptomatik CTRCD ^c 'li hastalarda düşünülebilir [IIb - C].
- Deksraksozan^f, daha fazla KV toksisite riskini azaltmak için daha fazla antrasiklin kemoterapisine ihtiyaç duyan orta veya şiddetli semptomatik veya asemptomatik CTRCD ^c 'li hastalarda düşünülebilir [IIb -C].

Kısaltmalar: ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; CTRCD- cancer therapy-related cardiac dysfunction(kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- cardiovascular; GLS- Global longitudinal strain; KY- Kalp yeersizliği; LVEF, left ventricular ejection fraction; NP- Natriüretik peptidler; ULN- upper limit of normal (normalin üst sınırı).

^a- tavsiye sınıfı. ^b- Kanıt düzeyi.

^c- Tablo 3'e bakın. GLS'de önemli düşüş = rölatif azalma $>$ %15.

^d- Hipotansiyondan kaçınım.

^e- Spesifik lipozomal doksorubisin tipi ve maligniteler için metne bakın (Bölüm 5.2).

f- Avrupa İlaç Ajansına göre: ≥ 350 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri; FDA'ya göre: ≥ 300 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri.

6.1.2. İnsan epidermal reseptörü 2-hedefli tedaviye bağlı kardiyak disfonksiyon

HER2-hedefli tedaviye bağlı CTRCD'nin tanısı, yeni KV semptomlar, görüntüleme ve biyomarkerlerin kombinasyonu kullanılarak konulabilir. Hastalar semptomatik CTRCD ile başvurabilir veya asemptomatik olabilirler⁴²⁶.

- Akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuzuna göre **semptomatik ve asemptomatik şiddetli CTRCD'nin (SVEF<%40) erken tedavisi**; özellikle hedeflenen kanser tedavisine devam edildiğinde⁴²⁷ KY'nin kötüleşmesini önlemek için önerilmektedir⁴²⁵. CTRCD gelişen hastalardaklinik kararlara rehberlik etmesi için bir MDT önerilir.
- HER2-hedefli tedavi sırasında orta veya şiddetli semptomatik CTRCD veya şiddetli asemptomatik CTRCD (SVEF<%40) gelişen hastalarda geçici ara verilmesi önerilir.
- Hafif semptomatik CTRCD'li hastalarda, HER2-hedefli tedaviye devam etmek veya kesmek için bir MDT yaklaşımı önerilir.
- Asemptomatik orta şiddette CTRCD'li hastalarda (SVEF %40-49), HER2 hedefli tedaviye devam edilmeli ve sıklıkla kardiyak izleme ile kardiyoprotektif tedavi (ACE-I/ARB ve beta blokerler) kullanımı önerilir^{22,33,189}.
- Asemptomatik hafif CTRCD'li hastalarda (**SVEF $\geq$ %50, anlamlı yeni bir GLS azalması ve/veya kardiyak biyomarker artışı ile**), HER2-hedefli tedaviye devam edilmesi önerilir ve kardiyoprotektif tedavi (ACE-I/ARB ve/veya beta-blokerler) düşünülmelidir^{0,22,211,428,429}.
- Kardiyak görüntüleme ve kardiyak serum biyomarkerleri ile sık kardiyak izleme, HER2-hedefli kanser tedavilerine devam eden tüm CTRCD hastalarında ve KY'nin semptom ve bulgularının düzelmesini ve SVEF $\geq$ %40'ın iyileşmesini (ve ideal olarak iyileşme SVEF $\geq$ %50'ye kadar) takiben bir kesintinin ardından yeniden başlayan hastalarda önerilir. (**Figür 26**)^{22,33,189}. HER2-hedefli tedavi yeniden başlatıldıktan sonra ilk dört siklus için her iki siklusta bir ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarker ölçümü önerilir ve daha sonra kardiyak fonksiyon ve biyomarker seviyeleri sabit kalırsa frekans azaltılabilir.

HER2-hedefli tedaviler ilgili kardiyak disfonksiyonun yönetimi

```
graph TD
    Title[HER2-hedefli tedaviler ilgili kardiyak disfonksiyonun yönetimi] --> Symptomatic[Semptomatik CTRCDa]
    Title --> Asymptomatic[Asemptomatik CTCDa]
    
    Symptomatic --> Symptomatic_OrtaOrCiddi[Orta veya ciddi]
    Symptomatic --> Symptomatic_Hafif[Hafif]
    
    Asymptomatic --> Asymptomatic_Ciddi[Ciddi]
    Asymptomatic --> Asymptomatic_Orta[Orta]
    Asymptomatic --> Asymptomatic_Hafif[Hafif]
    
    Symptomatic_OrtaOrCiddi --> Onkolojik_OrtaOrCiddi[Onkolojik strateji  
Anti-HER2 kesilir  
(Sınıf I)]
    Symptomatic_OrtaOrCiddi --> KV_OrtaOrCiddi[KV strateji  
VE  
MDT b,c]
    
    Symptomatic_Hafif --> Onkolojik_Hafif[Onkolojik strateji  
Anti-HER2'nin kesilmesi ile ilgili  
MDT yaklaşımı  
(Sınıf I) C]
    Symptomatic_Hafif --> KV_Hafif[KV strateji  
KY tedavisi  
(Sınıf I)]
    
    Asymptomatic_Ciddi --> Onkolojik_Ciddi[Onkolojik strateji  
Anti-HER2 Kesilir  
(Sınıf I)]
    Asymptomatic_Ciddi --> KV_Ciddi[KV strateji  
VE  
MDT b,c]
    
    Asymptomatic_Orta --> KV_Orta[KV strateji  
KV izleme altında  
Anti-HER2 devam  
(Sınıf IIa)]
    
    Asymptomatic_Hafif --> KV_Hafif2[KV strateji  
KV izleme Altında  
Anti-HER2 devam  
(Sınıf I)]
    
    KV_Hafif2 --> KV_Hafif2_Box[GLS artar >15  
cTn ve NP yükselir]
    KV_Hafif2_Box --> KV_Hafif2_Box2[ACE-I/ARB and/or BB  
(Class IIa)]
```

HER2-hedefli tedaviler ilgili kardiyak disfonksiyonun yönetimi

Semptomatik CTRCD^a

Orta veya ciddi

Hafif

Asemptomatik CTCD^a

Ciddi

Orta

Hafif

Onkolojik strateji

Anti-HER2 kesilir (Sınıf I)

Anti-HER2'nin kesilmesi ile ilgili MDT yaklaşımı (Sınıf I) C

Anti-HER2 Kesilir (Sınıf I)

KV izleme altında Anti-HER2 devam (Sınıf IIa)

KV izleme Altında Anti-HER2 devam (Sınıf I)

KV strateji

VE

MDT b,c

VE

MDT b,c

GLS artar >15

cTn ve NP yükselir

ACE-I/ARB and/or BB (Class IIa)

KY tedavisi (Sınıf I)

ESC

Kısaltmalar: ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; BB- Beta blookerler; cTn- Kardiyak troponin; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction; KV- Kardiyovasküler; GLS- Global longitudinal strain; HER2- Human epidermal receptor 2; KY- Kalp yetersizliği; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MDT- multidisciplinary team; NP- Natriüretik peptidler.

- a-** Bkz. Tablo 3 (Bölüm 3) (semptomatik CTRCD: Semptomatik kanıtlanmış KY sendromu; Asemptomatik ciddi CTRCD: SVE F<%40; Asemptomatik orta CTRCD: SVEF %40-49; Asemptomatik hafif CTRCD: SVEF>%50).
- b-** HER2-hedefli tedavinin kesildiği, KY belirti ve semptomlarının düzelmediği ve/veya SVEF'nin <%40 kaldığı hastalarda, alternatif bir tedavi seçeneği yoksa HER2-hedefli tedaviye yeniden başlanması düşünülebilir. Yalnızca trastuzumab'a iyi yanıt veren ilerlemiş kanserde, risk/fayda oranı, diğer seçenekler sınırlı kalırsa tedaviye devam edilmesini gerektirebilir²².
- c** HER2-hedefli tedavinin kesildiği ve SVEF≥%40 iyileşen ve artık asemptomatik olan hastalarda, KY tedavisi ve ekokardiyografi ve kardiyak biyomarker ile desteklenen HER2-hedefli tedaviye yeniden başlanması düşünülmelidir, KY tedavisi ile desteklenir ve yeniden başladıktan sonra ilk dört siklus için her iki siklusta bir ekokardiyografi ve kardiyak biyomarker değerlendirmesi yapılır ve ardından frekans azaltılabilir²².

[Tavsiyele (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- HER2-hedefli tedavi sırasında SVEF <50^c ile semptomatik orta ila şiddetli CTRCD geliştiren hastalar için KY tedavisi önerilir^{14,61,430,431} [I -B].

- Orta veya şiddetli semptomatik CTRCD ^c gelişen hastalarda HER2-hedefli tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilir ve yeniden başlama kararı SV fonksiyonunda iyileşme ve semptomlar düzelme sağlandıktan sonra multidisipliner bir yaklaşıma dayanmalıdır ^d [I - C].
- Hafif semptomatik BTRCD gelişen hastalarda, ^c KY tedavisine ve HER2-hedefli tedaviye devam etme veya kesme kararına ilişkin multidisipliner bir yaklaşım önerilir ^d 431,432 [I - C].

HER2 hedefli tedaviye bağlı asemptomatik CTRCD

- Asemptomatik şiddetli CTRCD gelişen hastalarda HER2-hedefli tedavinin geçici olarak kesilmesi ve KY tedavisinin başlatılması önerilir ^c [I - C].
- Şiddetli asemptomatik CTRCD'li hastalarda HER2 hedefli tedaviye yeniden başlama kararına ilişkin multidisipliner bir yaklaşım önerilir ^c [I - C].
- Daha sık kardiyak izleme ile asemptomatik orta (SVEF %40-49) CTRCD ^c gelişen hastalarda HER2-hedefli tedavinin devamı düşünülmelidir [IIa -B].
- 33.189.428.433
- Daha sık kardiyak izleme ile asemptomatik hafif (SVEF ≥ %50) CTRCD ^c gelişen hastalarda HER2-hedefli tedaviye devam edilmesi önerilir ^e 428 [I - C].
- HER2-hedefli tedavi sırasında asemptomatik orta (SVEF %40- 49) CTRCD ^c gelişen hastalarda ACE-I/ARB ve beta blokerler önerilir ^e, 189 [I - C].
- ACE-I/ARB ve/veya beta-blokerlerin kullanımı, HER2-hedefli tedaviler alan, SVEF ≥ %50 olan ancak HER2-hedefli tedaviye devam ederken GLS ^c de önemli bir düşüş gelişen asemptomatik hastalarda düşünülmelidir. ^e, 22,428 [IIa -B].
- ACE-I/ARB ve/veya beta-blokerlerin kullanımı, HER2-hedefli tedaviler alan ve SVEF ≥ %50 olan ancak HER2-hedefli tedaviye devam ederken yeni bir troponin veya NP artışı gelişen asemptomatik hastalarda düşünülmelidir ^e, 22,211,428 [IIa -B].

Kısaltmalar: CTRCD Kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon; GLS- Global boyuna gerinim; HER2- İnsan epidermal reseptörü 2; KY- Kalp ekipmanları; SV- Sol Ventkül ; SVEF- SV ejeksiyon fraksiyonu; NP- Natriüretik peptidler.

- a-** Tavsiye sınıfı.
- b-** Kanıt düzeyi.
- c-** Bkz. Tablo 3.
- d-** HER2-hedefli tedavinin kesildiği ve ≥ %40'a iyileşen SVEF ve şu anda asemptomatik olan hastalarda, HER2-hedefli tedavinin yeniden başlatılması, ilk dört siklуста her iki siklуста bir KY tedavisi ve ekokardiyografi ve kardiyak biyomarker değerlendirmesi ile desteklenmelidir, yeniden başlatmanın ardından sıkluslar ve ardından frekans azaltılabilir.
- e-** Hipotansiyondan kaçının.

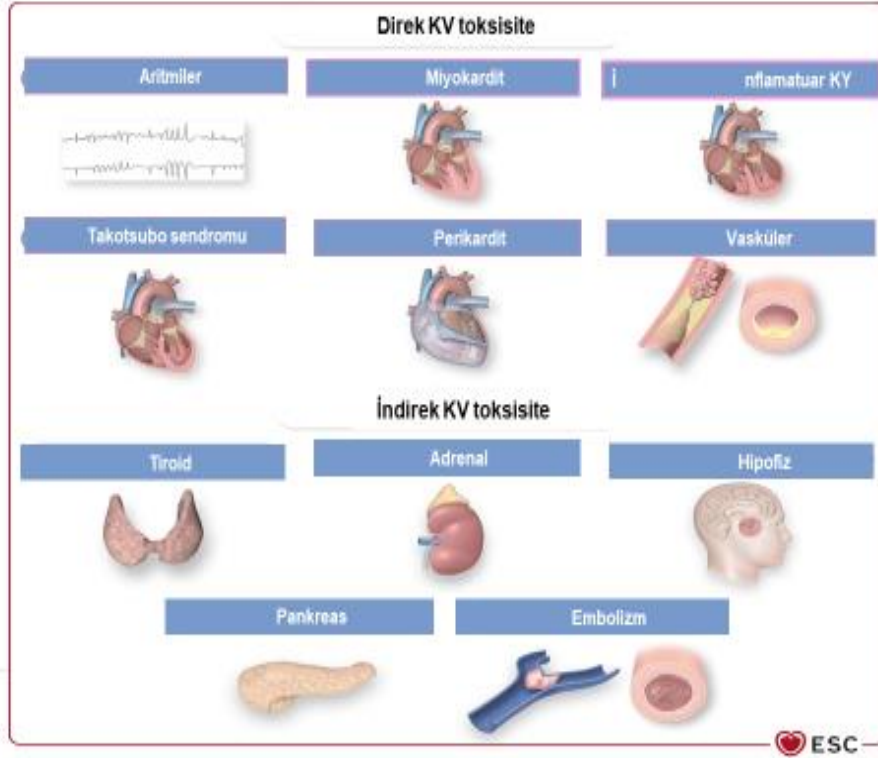
6.1.3. İmmun kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili miyokardit ve inflamatuvar olmayan kalp yetersizliği

Miyokardit, yüksek ölüm oranı ile ICI'nin ciddi bir komplikasyonudur, en sık olarak tedavinin ilk 12 haftasında gelişir, ancak geç vakalar (20. haftadan sonra) da ortaya çıkabilir ³⁸⁶.

- ICI ile ilişkili diğer KV toksisiteleri arasında dislipidemi, ACS, vaskülit, AV blok, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, ani ölüm, TTS, inflamatuvar olmayan SVD, perikardit, perikardiyal efüzyon ve iskemik inme olup, daha yüksek riskler olarak

miyokardit (olasılık oranı 4,42) ve dislipidemi (olasılık oranı 3,68) ihtiva eder (**Figür 27**)^{323.325}.

Figür 27. Direk ve indirek immün kontrol noktası inhibitörleriyle ilişkili kardiyovasküler toksisite.



Figür 27- Direk ve indirek immün kontrol noktası inhibitörleriyle ilişkili kardiyovasküler toksisite. KV- Kardiyovasküler; KY- Kalp yetersizliği.

- ICI ile ilişkili miyokardit tanısı başlangıçta semptomların varlığına, troponinde yeni bir artışa (KV semptomlarla veya KV dışı immün ilişkili yan etkilerle ilişkili) ve yeni EKG anormalliklerine (AV veya intraventriküler iletim bozuklukları, bradikardi, taşiaritmiler) dayanır (*bkz. Bölüm 3; Tablo 3*)^{17.434.435}.
- Herhangi bir anormal bulgu acil KV görüntülemeyi gerektirmeli ve diğer miyokard hasarı nedenleri (örn. AKS, akut enfeksiyöz miyokardit) dışlanmalıdır.
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda (ventriküler aritmiler[VA] veya tam AV bloğu olanlar dahil) daha ileri doğrulayıcı testler beklenirken, yüksek doz **metilprednizolon** tedavisi hemen başlatılmalıdır⁴³⁶.
- ICI ile ilişkili miyokardit şüphesi olan tüm hastalarda TTE ve KMR önerilir. Şu anda, ICI kaynaklı miyokardit için spesifik KMR özellikleri iyi tanımlanmamıştır ve değiştirilmiş "Lake Louise" kriterleri önerilmektedir (*Tablo 3*)¹⁸.
- Kardiyak florodeoksiglukoz PET kullanımı, PET duyarlılığı düşük olmasına ve 18 saatlik katı bir karbonhidratsız açlık gerektirmesine rağmen, KMR mevcut değilse veya kontrendikeyse ^{437.438} olarak kabul edilebilir ⁴³.
- Tanıdan şüphelenilen ancak non-invaziv olarak doğrulanamayan (örn. kardiyak görüntüleme ve biyomarkerlerin çelişkili sonuçları veya klinik olarak stabil olmayan hastalar)⁴⁴⁰ durumlarda **endomiyokardiyal biyopsi** (EMB) düşünülmelidir.

Tüm ICI ile ilişkili miyokardit vakaları, yönetim yolunu yönlendirmek için

(**Figür28**)³³¹ miyokarditin ciddiyetine göre (semptomatik ancak hemodinamik ve elektriksel stabil hastalar ve diğer bağışıklıkla ilişkili olumsuz olaylarla aynı anda tesadüfi teşhis edilen vakalar dahil olmak üzere fulminan veya fulminan olmayan) sınıflandırılmalıdır.

- ICI ile ilişkili miyokardit şüphesi olan tüm vakalarda (son 12 hafta içinde ICI tedavisi almış, yeni kardiyak semptomlar, yeni kardiyak aritmiler, yeni kalp blokları veya yeni troponin artışı gelişen her hasta) sorgulama ve araştırmalar yapılırken ICI tedavisine ara verilmesi önerilir.

Anormal bulgular düzeldikten sonra, şüpheli ancak doğrulanmamış miyokarditi olan hastalarda ICI tedavisini kalıcı olarak durdurmanın veya devam ettirmenin risk/faydasını belirlemek için bir MDT tartışması önerilir.

- Fulminan veya fulminan olmayan ICI ile ilişkili miyokarditli kanser hastalarında ICI tedavisinin kesilmesi önerilir ve hasta hastaneye yatırılmalı ve sürekli EKG izleme ile 2. veya 3. seviye bir yatak(kritik bakım ünitesi) gereklidir.

KV komplikasyonlar spesifik ESC Kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir (KY taşiaritmiler, AV bloğu, veya perikardiyal efüzyon)^{14,441,442,443,444}.

- Hem fulminan olmayan hem de fulminan ICI ile ilişkili miyokarditte ilk 3-5 gün boyunca günde bir kez 500–1000 mg i.v. **metilprednizolon** ile tedavinin mortalite dahil MACE'yi azaltmak için miyokardit tanısı olası olduğu düşünüldüğünde mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır^{386,436}.
- **Klinik iyileşme** gözlenirse (cTn, 24-72 saat içinde zirve seviyesinden >%50 düşer ve her bir SVD, AV bloğu ve aritmiler çözülür), 1 mg/kg'dan başlayarak 80 mg/gün'e kadar oral prednizolona geçilmesi önerilir. En uygun ayırma protokolü onaylanmamış olsa da, klinik, EKG ve cTn gözetimi altında oral prednizolonun haftalık olarak azaltılması (en yaygın olarak haftada 10 mg) düşünülmelidir (**Figür 28**).

- Prednizolon dozu 20 mg/gün'e düşürüldüğünde, daha sonra haftada 5 mg azaltarak 5 mg/gün'e kadar düşürmeye devam edilir ve haftada 1 mg'lık adımlarla 5 mg/gün'den son bir azalma yapıldığında SV fonksiyonu ve cTn'nin yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir .

- Troponin önemli ölçüde azalmazsa (zirveden >%50 azalma) ve/veya AV blok, ventriküler aritmiler veya SVD 3 günlük i.v. metilprednizolon artı kardiyak tedavilere rağmen devam ediyorsa; daha sonra “**steroid dirençli ICI ile ilişkili miyokardit**” doğrulanır ve ikinci basamak tedavi olarak **immünsupresyon** düşünülmelidir^{22,445,446}.

İkinci basamak immünsupresyon için belirli bir rejimi önermek için veri eksikliği vardır ve MDT tartışması önerilir Vaka serilerinden i.v. mikofenolat mofetil, anti-timosit globulin (anti-CD3 antikoru), i.v. immünoglobulin, plazma değişimi, tosilizumab, abatasept (CTLA-4 agonisti), alemtuzumab (anti-CD52 antikoru) ve tofasitinib dahil umut verici sonuçlar alan çeşitli ajanlar şu anda araştırılmaktadır.

- Steroide dirençli miyokardit ve KY için **infiximab** kullanımına karşı dikkatli olunması önerilir^{447,448}.
- Hemodinamik ve/veya elektriksel instabilite ile komplike olan fulminan ICI ile ilişkili miyokarditi olan hastaların yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılması gerekir ve kardiyojenik şok akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuzuna göre yönetilmelidir¹⁴.

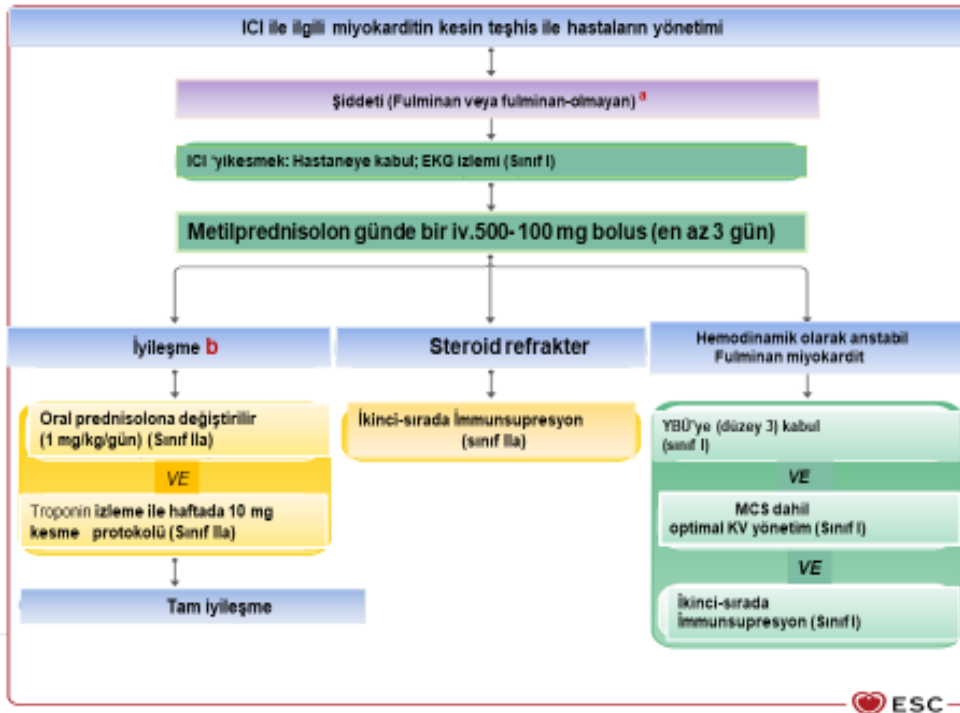
- Tek doz iv. metilprednisolon, klinik olarak stabil olmayan kanser hastalarında, başvuru sırasında ICI kaynaklı miyokarditten şüphelenilen ancak kesin tanı doğrulanmadan önce düşünülmelidir.
- ICI ile ilişkili miyokarditin iyileşmesinden ve oral steroid tedavisinin kesilmesinden sonra, ICI tedavisinin yeniden başlatılıp başlatılmayacağına ilişkin kararı gözden geçirmek için MDT tartışması önerilir. Bu ICI ile ilişkili miyokarditin ciddiyeti (fulminan veya fulminan olmayana karşı asemptomatik), alternatif onkoloji tedavi seçenekleri, metastatik'e karşı adjuvan/neoadjuvan endikasyon ve kombinasyon ICI tedavisi ile tetiklenirse ikili ICI'den tek ICI tedavisine azalma dahil⁴⁴⁹ çeşitli faktörlere bağlıdır.

ICI ile tedavi edilen hastalarda enflamatuvar olmayan KY sendromları da gözlenmiştir.

Bunlar arasında TTS (Takotsubo syndrome), enflamatuvar olmayan KY veya SVD⁴⁵⁰ ve MI sonrası KY^{451,452} yer alır.

- **Enflamatuvar olmayan KY** genellikle geç bir olaydır ve tanısal araştırma süreci KY fenotipinin tanımlanması ve miyokardit, TTS ve AKS'nin dışlanmasına dayanmalıdır¹⁴. ICI tedavisinden sonra vaskülit ve KAH oluşabileceğine dair kanıtlar da vardır³³⁵. Akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuzuna göre KY tedavisi endikedir¹⁴, ancak miyokardit dışlandıysa immünsüpresyon için herhangi bir gösterge yoktur. ICI tedavisine ara verme veya devam etme, KY sendromunun ciddiyetine bağlıdır ve her vaka bir MDT tarafından gözden geçirilmelidir.
- AF gibi aritmiler, miyokardit olmadan ICI tedavisi alan hastalarda görülebilir (örneğin, tirotoksikozlu ICI ile ilişkili tiroidit, ICI ile ilişkili perikardit veya ICI ile ilişkili ciddi sistemik inflamatuvar sendromlar). Miyokardit dışlandıktan sonra İCI tedavisine devam edilebilir.

Figür28. İmmün kontrol noktası inhibitörüyle ilişkili miyokarditin teşhisi ve tedavisi.



Figür 28- İmmün kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili miyokarditin teşhisi ve tedavisi.

Kısaltmalar: MR- Kardiyak manyetik rezonans; CV- Kardiyovasküler; KY- Kalp yetersizliği ; ICI- İmmune checkpoint inhibitor; YBÜ- Yoğun bakım ünitesi; i.v., intravenöz; LGE, late gadolinium enhancement; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ; MDD- Mekanik dolaşım desteği.

a- Fulminan: hemodinamik instabilite, non-invaziv veya invaziv ventilasyon gerektiren KY, tam veya yüksek dereceli kalp bloğu ve/veya önemli ventriküler aritmi. **Fulminan olmayan:** semptomatik ancak hemodinamik ve elektriksel olarak stabil hastalar ve diğer immüno-ilişkili olumsuz olaylarla aynı anda teşhis edilen tesadüfi vakalar dahil. Hastalarda SVEF düşmüş olabilir, ancak ciddi hastalık özellikleri olmayabilir.

b- İyileşme: İmmünsüpresyon dozları azaltılırken hastanın klinik semptomlarında, bulgularında ve görüntüleme parametrelerinde devam eden, ancak henüz normalleşmemiş iyileşme.

Tam iyileşme: akut semptomları tamamen düzelen hastalar semptomlar, biyomarkerlerin normalleşmesi ve immünsüpresyonun kesilmesinden sonra SVEF'nin iyileşmesi. KMR hala fibroz nedeniyle LGE veya yükselmiş T1 gösterebilir, ancak herhangi bir akut ödem belirtisi olmamalıdır.

Öneri Tablosu 26—İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili miyokarditin tanı ve tedavisi için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- ICI ile ilişkili miyokarditi teşhis etmek için cTn, EKG ve KV görüntüleme (ekokardiyografi ve KMR) önerilir^{320,434,435,453} [I -B].
- ICI ile ilişkili miyokardit şüphesi olan hastalarda, tanı doğrulanana veya reddedilene kadar ICI tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir [I -C].
- Tanıdan şüpheleniliyor ancak kardiyak görüntüleme ve biyomarkerlerden sonra doğrulanamıyorsa, EMB'nin ICI ile ilişkili miyokardit tanısını doğrulamak için düşünülmesi gerekir ^c [IIa -C].
- ICI ile ilişkili miyokarditi doğrulanmış olan hastalarda ICI tedavisine ara verilmesi önerilir [I -C].
- Semptomatik ICI ile ilişkili miyokarditi olan tüm hastalarda akut faz sırasında yeni AV bloğu ve taşiaritmileri değerlendirmek için sürekli EKG izlemesi önerilir [I -C].
- Kanserli ve ICI ile ilişkili miyokarditi doğrulanmış hastalarda erken dönemde yüksek doz kortikosteroidler önerilir^{22,436,454} [I -C].
- ICI ile ilişkili miyokarditin tedavisinde semptomlar düzelene, SV sistolik fonksiyon bozukluğuna, iletim anormalliklerine ve belirgin cTn düşüşüne kadar yüksek doz kortikosteroidlere devam edilmesi önerilir ^e [I -C].
- i.v.uygulamadan geçiş; klinik iyileşmeden sonra oral prednizolona geçiş düşünülmelidir (semptomların çözülmesi, SV sistolik disfonksiyonu, iletim anormallikleri ve önemli cTn azalması ^e)^f [IIa -C].
- Steroide dirençli ICI ile ilişkili miyokarditi olan hastalarda ikinci basamak immünsüpresyon tedavisi düşünülmelidir ^g [IIa -C].
- ICI ile ilişkili fulminan miyokarditi olan hastalar için metilprednizolon ve mekanik dolaşım desteği (endikasyon olduğunda) içeren optimal KV tedavi önerilir¹⁴[I -C].
- Tek doz i.v. ICI'nin indüklediği miyokarditten şüphelenilen, anstabil kanserli hastalarda metilprednizolon düşünülmelidir [IIa -C].

- önceden komplike olmayan ICI ile ilişkili miyokarditi olan seçilmiş hastalarda ICI tedavisine yeniden başlamadan önce multidisipliner tartışma önerilir [I -C].

Kısaltmalar: AV- Atriyoventriküler; KMR- Kardiyak manyetik rezonan; cTn- Kardiyak troponin; KV- Kardiyovasküler; EMB- Endomiyokardial biopsi; KY- Kalp yetersizliği; ICI- İmmune checkpoint inhibitors; YBÜ- Yoğun bakım ünitesi; i.v., intravenöz; LGE- Late gadolinium enhancement (geç gadolinium artışı); S- Sol ventrikül; SVD, SV disfonksiyonu; SVEF- SV ejeksiyon fraksiyonu.

a-Tavsye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- ICI ile ilişkili miyokardit tanımı için **Tablo 3'e** bakın. Kararsız hastalarda veya KMR kontrendike olduğunda EMB düşünülmelidir.

d- Erken: ≤24 sa; yüksek doz kortikosteroidler (metilprednizolon 500–1000 mg/gün).

e- cTn'nin tepe seviyesinden %50 oranında azaltılması.

f- Tam iyileşme: Akut semptomların tamamen ortadan kalkması, biyomarkerlerin normalleşmesi veya cTn'nin zirve seviyesinden >%50 oranında azalması ve immünsüpresyonun kesilmesinden sonra LVEF'nin iyileşmesi olan hastaların tam iyileşme sağladığı kabul edilir. KMR hala fibrozise bağlı olarak LGE veya yükselmiş T1 gösterebilir, ancak herhangi bir akut ödem belirtisi olmamalıdır.

Tam-olmayan iyileşme: (1) miyokarditin semptomlarında veya biyomarkerlerinde bir artış veya klinik veya biyomarker parlaması olmadan immünsüpresyonu azaltamama; (2) immün baskılama ile akut semptomların çözülmesine rağmen kalıcı SVD'si olan hastalar.

g- Steroid dirençli: yüksek doz metilprednizolona rağmen düzelmeyen veya kötüleşen miyokardit (diğer etiolojilerin dışlanmasından sonra klinik kötüleşme veya kalıcı troponin yükselmesi) (**Tablo 3; Ek veriler, [website www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines) Tablo S1**).

h- Anstabil: semptomatik kalp yetmezliği, ventriküler aritmiler, yeni tam kalp bloğu olan hastalar.

6.1.4. Şimerik antijen reseptörü T hücresi ve tümöre sızan lenfosit tedavileri ve kalp fonksiyon bozukluğu

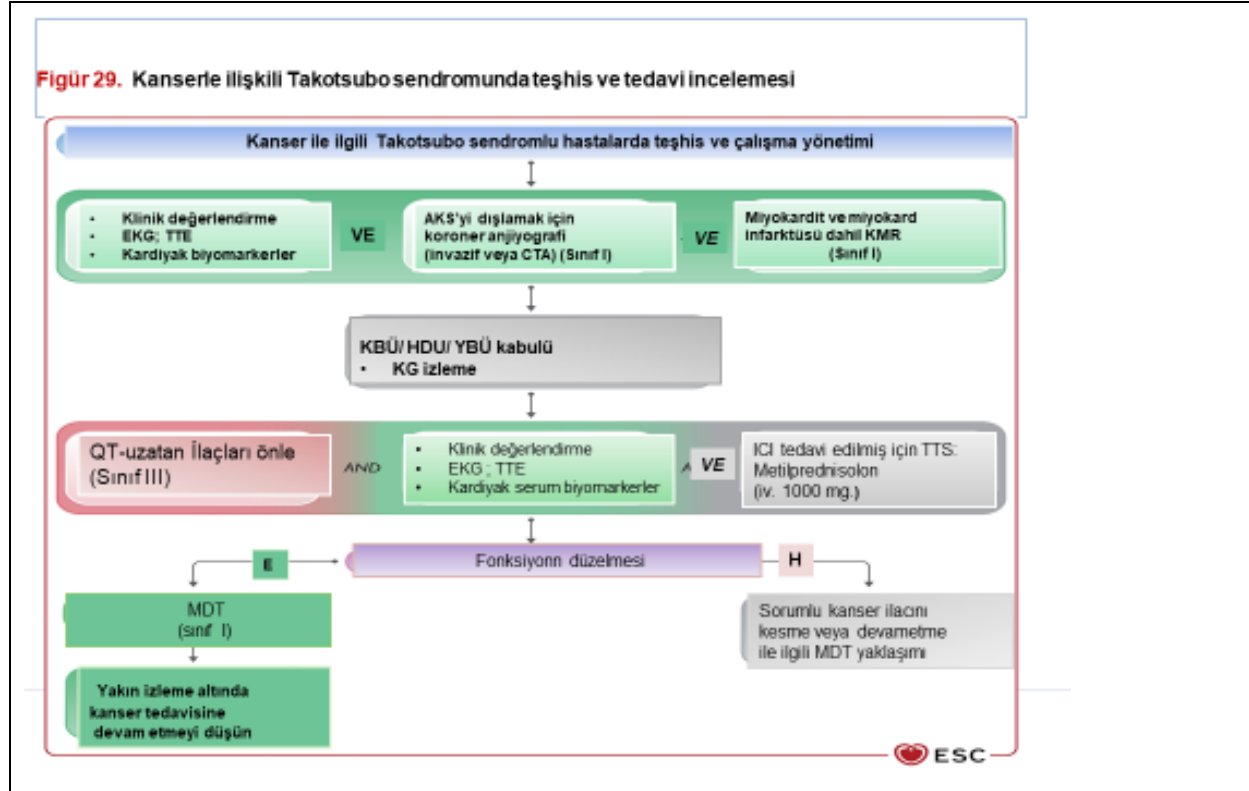
Çoklu Çoklu KV komplikasyonlar üzerine geniş ölçekli çalışmalar olmamasına rağmen, CAR-T terapileri ile tedavi edilen yetişkinler arasında, küçük çalışmalar ve vaka raporları, KV komplikasyonların advers olayların yaklaşık %20'sini oluşturduğunu göstermiştir. ³⁷⁸. KV komplikasyonlar yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir ve CRS (*Cytokine release syndrome*)'ye ve immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite (*immune effector cell-associated neurotoxicity*) sendromuna sekonderdir.

CAR-Tedavisi alan hastalarda en sık görülen KV komplikasyonlar QTc uzaması, ventriküler aritmiler ve AF dahil aritmilerdir (%77,6) ; KY (%14,3); ve MI ve VTE (%0,5)⁴⁵⁵.

- Şüphelenildiğinde, istirahat halindeki 12 derivasyonlu EKG, sürekli EKG izleme, TTE ve cTn ve NP önerilir.
- Ağır vakalarda malin kardiyak aritmiler, dolaşım kollapsı ve çoklu organ sistemi yetersizliği riskinden dolayı hastanın yoğun bakım ünitesine (seviye 3) alınması önerilir. Genel olarak, sitokinlerin yükselme derecesi, CRS'nin ciddiyeti ile ilişkilidir. C-reaktif protein, CRS'ye özgü değildir ve C-reaktif proteindeki değişiklikler, klinik değişikliklerin ≥12 saat gerisinde kalabilir. İnterlökin-6'nın dramatik bir şekilde yükselmesi, CRS tanısını destekleyen bir bulgudur. Spesifik KV komplikasyonunun yönetimi ve KRS'nin ek yönetimi ile birlikte ESC kılavuzlarına uygun olmalıdır (örn. anti-interlökin-6 reseptör antikor, tocilizumab ve deksametazon kullanımı)³⁸¹.

TIL tedavilerinde KV komplikasyonlar yaygın olmakla birlikte sağkalım önemli ölçüde etkilenmiş gibi görünmemektedir.

- En sık görülen KV olaylar, sıvılar ve vazopressörler ile iv. tedavi gerektirebilen hipotansiyon AF ve daha az ölçüde, miyokard hasarını düşündüren cTn yükselmesi⁸⁰. Bu KV olayların yönetiminde klinisyenlere yardımcı olacak mekanizmaları ve potansiyel önleme stratejilerini tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Figür 29- Kanserle ilişkili Takotsubo sendromunda teşhis ve tedavi çalışması.

Kısaltmalar: AKS,- Akut koroner sendromlar; CCTA, coronary computed tomography angiography; KBÜ- Koroner bakım ünitesi; KMR- Kardiyak manyetik rezonans ; HDU- high-dependency unit (yüksek bağımlılık birimi); ICI- İmmune checkpoint inhibitor; YBÜ- Yoğun bakım ünitesi; i.v. - İntravenöz; MDT- Multidisciplinary team (çok disiplinli ekip); H- Hayır; TTE- Transtorasik ekokardiyografi; TTS- Takotsubo syndrome; E- Evet.

Öneri Tablosu 27— Kanserli hastalarda Takotsubo sendromunun tanı ve tedavisi için tavsiyeler

[Tavsiyele (Sınıf ^a) (Düzy ^b)]

- Koroner anjiyografi (invaziv veya CCTA) AKS'nin ekarte edilmesi için önerilir [I -C].
- Miyokardit ve MI'yı dışlamak için KMR önerilir⁴⁵⁸ [I -C].
- Akut TTS fazı sırasında QT uzatan ilaçlar önerilmemektedir [III -C].

Kısaltmalar: CCTA- Computed tomography angiography; LV, left ventricular; MI- Miyokardit infarktüsü ; QTc- Corrected QT interval; TTS- Takotsubo syndrome.

^a- Tavsiye sınıfı. ^b- Kanıt düzeyi.

^c- SV fonksiyonu ve QTc tamamen düzeliş normalleşene kadar.

6.1.5. Hematopoetik kök hücre nakli sırasında kalp yetersizliği

Konjestif KY⁴⁵⁶, arteriyel olaylar, tamponad ve ritim bozuklukları (AF, atriyal flutter ve supraventriküler taşikardi)⁴⁵⁷ dahil olmak üzere HSCT sırasındaki kardiyovasküler komplikasyonlar yaygın değildir ancak klinik olarak önemlidir ve spesifik ESC Kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir (KY¹⁴, taşiaritmiler^{273,441} perikardiyal efüzyon⁴⁴⁴ veya akut koroner sendrom⁴⁵⁸). HSCT sırasında hem akut hem de geç KV toksisiteyi önlemek için tedavi çalışmaları sınırlıdır¹⁴⁵.

- ACE-I ve beta blokerler etkili olabilir, ancak bunun daha fazla onaylanması gerekir.
- HSCT'den sonra başlatılan ayakta tedavi ve ev tabanlı egzersiz ve eğitim programları, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini artırabilir⁴⁵⁹ ve HSCT'den önce egzersiz öncesi rehabilitasyonun rolü araştırılmaktadır^{460,461}.

6.1.6. Takotsubo sendromu ve kanser

TTS'li hastalarda malign hastalıkların prevalansı yüksektir ve daha kötü sonuçlar için bir risk faktörüdür. Malinitenin kendisi, bazı kanser tedavileri (5-FU, ICI, VEGFi) ve tanı, incelemeler ve tedavi ile ilişkili stres, TTS için bilinen tetikleyiciler veya predispozan faktörlerdir⁴⁶²⁻⁴⁶⁶.

Genel TTS kriterleri kullanılarak teşhis önerilir^{467,468}. TTS'den şüphelenilen kanserli bir hastada yapılan araştırmalar klinik muayene, EKG, TTE, kardiyak biyomarkerler (cTn ve NP) ve KMR'yi içermelidir (Figür 29)^{468,469}. Çoğu hasta akut MI'yı dışlamak için invaziv koroner anjiyografiye ihtiyaç duyar.

- İnvaziv koroner anjiyografinin kontrendike olduğu ilerlemiş malignitesi veya önemli trombositopenisi olan hastalarda CCTA önerilir.
- Sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) geçici olabileceğinden, tanıdan şüphelenildiğinde kardiyak görüntüleme çalışmaları mümkün olduğunca erken yapılmalıdır ve anlamlı SVD saptanırsa, fonksiyonel düzelmeyi (tanısal 'altın standart') doğrulamak için görüntülemeyi tekrarlanması önerilir.
- TTS'li hastalarda sorumlu kanser ilacının kesilmesi önerilir. QT uzatan ilaçlardan kaçınılmalıdır⁴⁶⁷.
- ICI ile ilişkili TTS vakalarında, immünsüpresyonun rolü bilinmemektedir ve eğer miyokardiyal inflamasyon, KMR'de bir TTS paterninde mevcutsa, o zaman i.v. ICI kaynaklı TTS ve ICI kaynaklı miyokardit arasındaki örtüşme nedeniyle **metilprednizolon** önerilir.

TTS'yi takiben ve SV fonksiyonunun iyileşmesinden sonra yeniden ICI yüklemesinin fizibilitesine ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur.

- Hastalıktan kurtulduktan sonra hastanın bir MDT ile görüşülmesi önerilir.
- TTS'nin akut fazı ve onkoloji açısından suçlu kanser ilacının yeniden başlatılması gerekiyorsa, düzenli kardiyak biyomarker izlemesi önerilir (örn. her ICI siklusundan önce cTn ve NP ölçülür ve kardiyak biyomarkerlerde yeni bir artış meydana gelirse TTE önerilir) (**Figür 29**).

6.2. Koroner arter hastalığı

6.2.1. Akut koroner sendromlar

Kanserli hastalar, ortak CVRF'ler³⁴ ve kanser tedavisinin CV toksisitesi¹² nedeniyle, kanser kaynaklı proinflatuar ve protrombotik durum nedeniyle artmış KAH riski altındadır (**Tablo 7**)^{467,468,470-473}.

Kanserli hastalarda AKS ile ilgili mevcut bilgiler; özellikle 1 yıl içinde teşhis edildiğinde majör KV olaylar, kanama, kardiyak ve kardiyak- olmayan mortalite açısından yüksek risk altında olduklarını gösteren gözlemsel verilere ve kayıtlara dayanmaktadır⁴⁷⁴⁻⁴⁸⁰. Kanser tanılı AKS hastalarının oranı artmakta ve büyük serilerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır⁴⁷⁵.

- AKS tanısı, semptomlar, erken 12 derivasyonlu EKG ve olası ST segmenti elevasyonu- olmayan ACS (NSTE-AKS) ile başvuran hastalar için seri hs-cTn ölçümleri dahil olmak üzere kanseri olmayan hastalardaki ile aynı prensiplere dayanır⁴⁵⁸.
- Klinik prezentasyon atipik olabilir⁴⁸¹ veya kansere veya tedaviye bağlı yan etkilerle maskelenebilir; bu nedenle, yüksek KV risk taşıyan veya vasküler kardiyotoksik tedavilerle tedavi edilen hastalarda tanısal şüphe artırılmalıdır (**Tablo 7**). Ekokardiyografi, atipik semptomları olan hastalarda tanısal kesinliği artırır ve göğüs ağrısının diğer kardiyak nedenlerini değerlendirir.

Kanserli hastalarda AKS'nin yönetimi, hastanın bünyesel zaafiyeti (frailty - kırılğanlık), artan kanama riski, trombositopeni, artmış trombotik risk ve gelecekteki cerrahigirişimler için olası ihtiyaç nedeniyle zor olabilir⁴⁸².

- Kanser tedavisi geçici olarak durdurulmalı ve kanser durumu, prognoz ve hastanın invaziv tedaviyle ilgili tercihlerini dikkate alarak bireyselleştirilmiş, kılavuza dayalı bir yönetimin planlanması için acil bir multidisipliner yaklaşım⁵ endikedir.
- Kontrendikasyon yokluğunda kanser olmayan hastalarda olduğu gibi, sürekli kardiyak izleme yapılan (ritm ve diğer vital fonksiyonlar) bir üniteye (koroner bakım ünitesi) kabul edilmesi ve uygun anti-iskemik ve antitrombotik tedaviye başlanması endikedir.

Büyük bir retrospektif eğilim skoru eşleştirme analizi, perkütan koroner girişimin (PKG), daha az kullanılmasına rağmen, kanserli (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar ile meme, akciğer, kolon, ve prostat kanserleri) hastalarda daha düşük düzeltilmiş majör olumsuz olay (MACE) ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur⁴⁸³.

- Bu nedenle, kanser ve AKS hastalarında, kanser prognozu ≥ 6 ay ise veya AKS'nin akut komplikasyonları varsa (kardiyojenik şok, pulmoner ödem, ventriküler taşiaritmiler) acil koroner anjiyografi ve PKG önerilir; burada PKG semptomları hafifletir⁴⁸³. Stentleme endike olduğunda, stent içi tromboz riskinin daha düşük olması nedeniyle **üçüncü kuşak ilaç salınlı stentler** tercih edilir. **Balon anjiyoplasti** daha kötü sonuçlarla ilişkilidir⁴⁷⁴ ve yalnızca şiddetli trombositopeni veya acil ameliyat ihtiyacı durumunda kullanılmalıdır.
- Gereksiz müdahalelerden kaçınılması için **fraksiyonel akım rezervi** [FFR] veya anlık serbest dalga oranı (instantaneous free wave ratio) uzmanlar tarafından⁴⁸⁴ tavsiye edilirken, trombotik komplikasyonları önlemek için en uygun stent apozisyonunu ve genişlemesini sağlamak için **intravasküler ultrason** [IVUS] ve **optik koherens tomografi** [OCT] kullanılabilir⁴⁸⁵.

Retrospektif veriler, invaziv yaklaşım daha az kullanıldığını göstermiştir^{475,480,483}. PKG, ilerlemiş kanser ve NSTE-AKS hastalarında optimal tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında bir mortalite yararı göstermedi⁴⁷⁹. Bu nedenle, **kanser prognozu kötü olan (<6 ay) düşük riskli** (devam eden iskemi veya hemodinamik instabilite belirti veya semptomları olmayan) NSTE-AKS hastalarında invaziv olmayan bir yaklaşım denenebilir.

- Potansiyel olarak daha **yüksek kanama riski** nedeniyle (özellikle aktif GI kanseri)⁴⁷⁷, sonrasında tercih edilen antitrombotik strateji ilaç salınımlı stent uygulanması, daha yeni P2Y12 antagonistleri yerine aspirin ve klopidoğrel içeren DAPT'den oluşur. DAPT süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (1-3 ay)⁴⁵⁸.
- Terapötik antikoagülasyon ve antitrombosit tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda, kısa süreli üçlü antitrombotik tedaviden (hastanede 1 haftaya kadar) sonra bir yeni oral antikoagülan (YOAK) ve tek oral antitrombosit (tercihen klopidoğrel) varsayılan stratejidir⁴⁵⁸.
- **Koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi**, PKG'ye uygun olmayan yaygın KAH'lı hastalarda, MDT görüşmesinden sonra ve kanser prognozunun >12 ay olduğu durumlarda düşünülebilir.

Trombositopeni (trombosit sayısı, 100 000/ μ L) kanserli hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve ACS yönetimini zorlaştırabilir.

- Küçük bir seriye dayanarak, kanamayı önlemek için önleyici tedbirler alındığında bu hastalarda koroner anjiyografi güvenli yapılabilir; bunlar: Kateterizasyondan önce trombosit transfüzyonu (trombositler için <20 000/ μ L), radyal giriş, dikkatli hemostaz ve daha düşük heparin dozu (30–50 U/kg) kullanımı⁴⁸⁶.
- **Trombosit sayısı aspirin için <10 000/ μ L veya klopidoğrel için <30 000/ μ L olmadıkça antitrombositler kesilmemelidir.**
- **PKG ve KABG için uzmanlar minimum trombosit sayısını sırasıyla 30 000/ μ L ve 50 000/ μ L olarak önermektedir**⁴⁸⁴.
- Non-obstrüktif koroner arterli MI durumunda, özellikle miyokardit ve TTS gibi diğer miyokard hasarı nedenlerini saptamak için KMR düşünülebilir.

Akut iskemi, kanser tedavisi ile tetiklendiğinde, alternatif kanser tedavileri, bir MDT tartışmasından sonra düşünülmelidir. **Floropirimidinlere sekonder koroner vazospazm durumunda** ve alternatif bir tedavinin yokluğunda, şiddetli KAH (BT veya koroner anjiyografi) dışlandıktan sonra ve uzun- etkili nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB)^{487–489} ile profilaktik tedaviye başlandıktan sonra, tartışmalı olmasına rağmen, hastanın sürekli izlendiği bir ünite (acil bölüm, koroner bakım gibi) tekrar bir tedavi/uygulama düşünülebilir.

- AKS'yi takiben, kanser ilaçlarının gözden geçirilmesi önerilir ve tromboz ve MI ile ilişkili herhangi bir kanser ilacı durdurulmalıdır. AKS'den sonra akut tromboz ve MI ile ilişkili kanser ilaçlarına yeniden başlanması (**Tablo 7**), uygun hasta eğitimi ve onayı ile diğer kanser tedavilerini araştırılması için yalnızca bir MDT'den sonra yapılmalıdır.
- MI ile ilişkili olmayan kanser tedavileri, endike olduğu durumlarda revaskülarizasyon tamamlandıktan ve hastada komplikasyon olmadan hasta AKS'nin tıpsal tedavisi ile stabilize edildikten sonra yeniden başlatılabilir.

6.2.2. Kronik koroner sendromlar

Çeşitli kanser tedavileri, stabil anjina ve kronik koroner sendrom (KKS) riskinde artış ile ilişkilidir⁴⁹¹. 5-FU ve kapesitabin, bazı durumlarda eforlu anjinayı presipite edebilir^{4,482,492}. **Platin** içeren kemoterapinin indüklediği iskemi genellikle ilk üç kürden birinden sonra ve altta yatan KAH bulunan hastalarda ortaya çıkar⁴⁹³. Antimikrotübül ajanlarla kardiyak iskemi insidansı %1-5'tir. Küçük molekül VEGF-TKI ile %2-3 ve VEGFi monoklonal antikor tedavileriyle %0,6-1,5 olup⁴⁹². Nilotinib, ponatinib⁴⁹⁴, ve ICI³³⁵ ayrıca stabil anjinaya yol açabilen ateroskleroza hızlandırır.

- Kanser tedavisi alan ve yeni stabil anjina ile başvuran hastalar, agresif CVRF modifikasyonu ve semptomlarının ilk tıbbi tedavisi ile dikkatli bir klinik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır⁴⁸⁴.
- KAH tanısı ve yönetimi, kronik koroner sendromların tanı ve yönetimine yönelik 2019 ESC Kılavuzlarına uygun olmalıdır¹⁰⁰. Kılavuz tavsiyelerine uygun olarak, KKS yönetimi kanserli ve kansersiz hastalarda benzerdir¹⁰⁰. Ancak, KKS durumunda koroner arterler ile ilgili kararlar revaskülarizasyon kardiyo-onkoloji, girişimsel kardiyo-onkoloji ve onkoloji uzmanlarını içeren uzman bir MDT tarafından yapılmalıdır⁵.
- Kanserli hastalarda PKG artmış kanama riski, akut MI için 90 günlük yeniden yatışlar, hastane içi ve uzun süreli mortalite ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı ile ilişkilidir.
- Riskin büyüklüğü hem kanserin tipi hem de evresine bağlıdır^{495,496}.
- DAPT süresi mümkün olduğunca kısa tutularak aşırı kanama riski azaltılmalıdır^{497,498}. Son bir yılda kanser tanısı alan hastalarda risk daha yüksektir⁴⁷⁷.

6.3. Kalp kapak hastalığı

Kanserli hastalarda yeni veya kötüleşen kalp kapak hastalığı (KKH) CTRCD, AKS, PH, endokardit, kardiyak tümörler ve mekanik prostetik kapak trombozu gibi eşlik eden durumlarla ilişkili olabilir^{499,500}. Önceden var olan şiddetli KKH, artmış CTRCD riski ile ilişkilidir^{12,501-503} ve ayrıca kanser cerrahisi sonuçları için de bir risk oluşturabilir. Mekanik protez kapaklı hastalarda, kemoterapi tedavisi sırasında tromboz ve kanama riski dikkatli bir şekilde dengelenmelidir.

Başlangıçtaki değerlendirmede teşhis edilen şiddetli KKH'si olan hastalarda, en iyi tedavi seçeneğine karar vermek için kanser tedavisinden önce bir MDT gereklidir.

- Komorbiditeler, kırılganlık (frailty), önceki RT'ye bağlı mediastinal fibroz, bozulmuş yara iyileşmesi ve acil onkolojik tedavi (cerrahi, kemoterapi, yara iyileşmesini etkileyen hedefe yönelik kanser tedavileri) ihtiyacı nedeniyle kanserli hastalarda **kalp cerrahisi sıklıkla zordur**.
- **Transkateter aort kapağı implantasyonu** (TAVI), ciddi aort darlığı olan kanserli hastalarda iyileşme süresini ve kanser tedavisine başlamadaki gecikmeleri sınırlamak için geçerli bir seçenek olabilir⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.
- Yeni veya kötüleşen KKH'den şüphelenilen kanserli hastalar, örneğin dispne veya yeni kardiyak üfürüm veya ateş ve pozitif olanlar kan kültürleri, **endokardit** açısından taranmalı ve kanserle ilişkili prognoz dikkate alınırken KKH yönetimine yönelik 2021 ESC/EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) Kılavuzundaki önerilere göre yönetilmelidir⁵⁰⁷.
- Kanser tedavisi gören bir hastada kapak cerrahisi veya perkütan kapak tedavisi endikasyonu varsa, daha sonra kapak tedavisi tipi ve kanser tedavilerinin periprosedürel yönetimi ile ilgili olarak bir MDT önerilir.

Öneri Tablosu 30— Kanser önleyici tedavi alan hastalarda kalp kapak hastalığının yönetimi için öneriler.

[Tavsiyeler (Sınıf^a) (Düzey^b)]

- Kanserli ve önceden şiddetli KKH'si olan hastalarda, kanser prognozu ve hasta tercihleri göz önünde bulundurularak 2021 ESC/EACTS VHD yönetimi Kılavuzuna göre yönetim önerilir⁵⁰⁷ [I -C].

- Kanser tedavisi sırasında yeni KKH gelişen kanser hastalarında, kanser prognozu ve hasta komorbiditeleri göz önünde bulundurularak 2021 ESC/EACTS KKH⁵⁰⁷ yönetimine ilişkin Kılavuzlara göre tedavi önerilir.

Kısaltmalar: EACTS- European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC- European Society of Cardiology; KKH- Valvular heart disease (kalp apak hastalığı).

^a-Tavsiye sınıfı

^b-Kanıt düzeyi

6.4. Kardiyak aritmiler

6.4.1. Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF), kanserli hastalarda farklı ortamlarda ortaya çıkabilir kanser tipinin veya gizli kanserin markeri olabilir veya cerrahi, kemoterapi veya RT uygulanan hastalarda gelişebilir^{508,509}. Tüm kanser türleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artmış bir AF riski gösterir, ancak AF riski, kanserin türüne ve evresine bağlıdır^{510,511}. Bir kanser tedavisi sırasında gelişen AF'ye, kanserli yaşlı hastalarda spesifik bir tedavi veya önceden var olan bir substrat ile etkileşim neden olabilir. Kanser tedavisi sırasında AF, çeşitli faktörlere göre %2 ile %16 arasında değişen bir sıklıkta ortaya çıkabilir^{4,490,508,512-514} ya ilk tanı konulan AF olarak ya da paroksizmal AF'nin nüksü olarak ortaya çıkabilir.

- 65 yaşından büyük ve/veya önceden KVH'si olan hastalarda AF gelişme riski daha fazladır^{4,509,512,515}. Kanser cerrahisinde insidansı akciğer cerrahisi örneğinde bildirilen en yüksek insidans %6 ile %32 arasında değiştiği, değişken bir AF oluşumu oranı ile ilişkilidir; ancak göğüs dışı cerrahi vakalarında da görülür (örn. kolektomiden sonra %4-5)⁵⁰⁹.

Birçok antikanser ilacı, hem olay hem de tekrarlayan AF açısından artmış AF riski ile ilişkilendirilmiştir (www.escardio.org/guidelines Ek veriler, Tablo S18)²⁵¹. AF, tedaviden kısa bir süre sonra⁵¹⁶ veya tedaviye başladıktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir^{517,518}. Kanserle ilişkili AF'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve başka yerlerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (**Figür 30**)⁵⁰⁹.

Kanserli hastalarda, AF oluşumu sistemik tromboembolizm/inme riskinde iki kat ve kalp yetersizliği riskinde altı kat artış ile ilişkilidir^{4,509,512}. AF'li hastalarda kanserin birlikte bulunması, tüm nedenlere bağlı ölüm, majör kanama ve intrakraniyal kanama riskini artırır. Kanser ve iskemik inme arasındaki ilişki kanser türleri arasında farklılık gösterir ve bazı tiplerde kanama riski tromboembolik riski aşıyor gibi görünmektedir⁵¹⁹.

- Kanserli hastalarda AF yönetimi, atriyal fibrilasyonun tanı ve yönetimine yönelik 2020 ESC Kılavuzuna²⁷³ ve "**ABC yolu**" (Atrial fibrillation Better Care) yaklaşımına uygun olmalıdır. (**A**: İnme/sistemik emboliden kaçınmak için antikoagülasyon, **B**: Hız ve/veya ritim kontrol ilaçları ve müdahaleleri ile daha iyi semptom kontrolü ve **C**: Yaşam tarzı değişiklikleri dahil olmak üzere komorbiditeler ve KVRV yönetimi)^{273,520}.
- Kanserli hastalarda **AF'nin akut yönetiminde**, hemodinamik instabilite durumlarında elektriksel kardiyoversiyon dikkate alınmalıdır⁵²¹, diğerlerinde, hız ve ritim kontrolü arasındaki alternatif, kanserli hastalara özgü bazı önemli hususlara sahiptir. Ritim kontrolü ilaçları QT aralığının uzamasına neden olabilir³⁶⁹, sıklıkla kanser tedavileri

ile ilaç-ilaç etkileşimleri vardır, veya AF'nin spesifik nedeni bir kanser tedavisiyse sınırlı bir etkinliğe sahip olabilir⁵⁰⁸.

- Hız kontrol ilaçları arasında özellikle kanser tedavilerinde potansiyel CTRKD riski varsa **beta blokerler** tercih edilirken diltiazem ve verapamilin ilaç-ilaç etkileşimleri ve negatif inotropik etkileri nedeniyle mümkün olduğunca kaçınılmalıdır⁵⁰⁸.
- **AF ablasyonu olasılığı**, bir MDT Yaklaşımı bağlamında kanser durumu ve prognoz dikkate alınarak, KY/SVD ve/veya kontrol edilemeyen semptomları olan seçilmiş hastalarda tartışılmalıdır⁵²².
- Yeni AF'si olan kanser hastalarında karmaşık bir sorun, inme/sistemik emboli için risk sınıflandırmasının kılavuzlara göre **CHA2DS2-VASc skoruna** dayalı olması gerekmesidir Buna göre = (Konjestif KY, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 [2 puan], Diabetes mellitus, İnme [2 puan]—Damar hastalığı, Yaş 65-74, Cinsiyet kategorisi [kadın])^{273,523,524}.
- CHA2DS2-VASc skoru, kanserli hastalarda kapsamlı bir şekilde doğrulanmamıştır⁵²⁵.

AF'li geniş bir hasta kohortunda, kanserli hastalarda CHA2DS2-VASc skorunun öngörücü değeri, olmayanlara göre daha düşüktü; ancak kanserli AF hastalarında da CHA2DS2-VASc skoruna göre iskemik inme riskinde progresif bir artış bulundu (yılda %0,9'dan yılda %8,9'a)⁵¹⁹. Ancak **bu skorun amacı yüksek riskli hastaları belirlemek değil, antikoagülasyonundan kaçınılabilecek düşük riskli bireyleri belirlemektir**. Danimarka sağlık sistemi veri setine dayalı bir çalışmada, yakın zamanda kanseri olan hastalarda 0 ve 1 olan CHA2DS2-VASc skorları, yakın zamanda kanseri olmayan hastalara göre 2 yılda daha yüksek inme/tromboembolizm riski ile bağlantılıydı⁵²⁶. Bu kavram, kanserli bireysel hastalarda antikoagülasyonun risk/fayda oranını tanımlarken göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle aktif malinitesi olan hastalarda antikoagülasyon kararı verilirken artmış trombotik ve/veya kanama riski ve genel AF popülasyonları için kullanılan diğer risk tahmin skorları dikkate alınmalıdır⁵⁰⁹.

- Kanama riski değerlendirmesi için **HAS-BLED** (Hipertansiyon, Anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama Labile INR [*uluslararası normalleştirilmiş oran*], Yaşlı, Uyuşturucu veya Alkol) skoru dikkate alınabilir.

Kısaltmaya dayalı olarak kanserde antikoagülasyon tedavisine önerilen bir yaklaşım:

- **T** (trombotik risk), **B** ([*Bleeding risk*] kanama riski), **I** ([*Interactions among drugs*]ilaçlar arasındaki etkileşimler), **P** ([*Patient access and preferences*] hasta erişimi ve tercihleri) . Kanserde kısaltmalarına dayalı kanserde antikoagülasyon tedavisi için önerilen bir yaklaşım **Figür 31** 'de özetlenmiştir^{519,527}.
- Erişkin hastalarda CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde ≥ 2 veya kadınlarda ≥ 3 olduğunda uzun süreli antikoagülasyon önerilir ve skor erkeklerde 1, kadınlarda 2 olduğunda da dikkate alınmalıdır²⁷³.
- AF'nin klinik paterni (yani ilk saptanan, paroksizmal, persistan, uzun süredir kalıcı, devamlı, ameliyat sonrası) tromboprofilaksi endikasyonunu etkilememelidir²⁷³. CHA2DS2-VASc skorunun muhtemelen tromboembolik risklerini düşük gösterdiği düşünüldüğünde, aynı yaklaşım kanser ve AF'si olan hastalar için de önerilebilir⁵³⁰.
- Spesifik kanser durumlarında, uzun süreli oral antikoagülasyona karar verilirken kanserle ilişkili tip, evre, prognoz ve potansiyel olarak değişen tromboembolik veya kanama riski de dikkate alınmalıdır^{508,509}.
- **Vitamin K antagonistleri (VKA)**'nin kanserde kullanımı, bu ortamdaki dezavantajları ile sınırlıdır; ancak, orta ila şiddetli mitral darlığı veya mekanik protez kapağı olan hastalarda belirtilen tek antikoagülan olmaya devam etmektedirler.

- **Düşük molekül ağırlıklı heparinler** (DMAH), özellikle yakın zamanda kanser teşhisi konan, ilerlemiş kanser hastalığı olan veya bazı kanser tedavileri (örn. miyelosupresif kemoterapi alan veya yakın zamanda aktif kanaması olan hastalar) sırasında hastanede yatan hastalarda geçerli bir kısa vadeli antikoagülasyon seçeneği oluşturur. Bununla birlikte, AF'de inme veya sistemik emboli önleme için DMAH etkinliği belirlenmemiştir ve kullanımları yalnızca VTE'de kanıtlanmış etkinlik ve güvenliklerine dayanmaktadır.
- AF için bir **Vitamin K Antagonisti olmayan Oral AntiKoagülan** (NOAK) kullanımı, kanserli hastalarda özel bir RKÇ'de değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, direk faktör Xa inhibitörleri (ROCKET AF [*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*], ARISTOTLE [*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*], ENGAGE AF-TIMI-AF 48 [*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*]) kullanan ufuk açıcı NOAK çalışmalarının sekonder analizleri ve gözlemsel veriler, AF ve aktif kanserli hastalarda VKA ile karşılaştırıldığında NOAK'ın daha iyi güvenlik ve en azından benzer etkililik gösterdiğini göstermektedir⁵³¹⁻⁵³⁸.

- Kanserde NOAK kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri⁵⁰⁸, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu, ameliyat edilmemiş veya rezidüel GI veya genitoüriner (GU) maliniteleri veya bozulmuş GI emilimi olan hastalarda artan kanama riski ile sınırlıdır.
- **Sol atriyal apendiks (LAA) tıkaçıcı cihazlar** klinik pratikte çok seçilmiş kanserli hastalarda kullanılmaktadır. İmplantla ilgili potansiyel komplikasyonlar (cihazla ilişkili tromboz dahil) ve kanserli hastalarda prospektif verilerin eksikliği bu seçenek için dikkate alınmalıdır. SLAA oklüzyonuna sevk edilen hastaların yakın tarihli bir retrospektif analizinde, hastanede iskemik inme/geçici iskemik atak riski, aktif kanseri olan hastalarda kanseri olmayan veya önceden kanser öyküsü olmayanlara göre daha yüksekti. Hastane içi bileşik sonuç oranı (hastanede ölüm, iskemik inme/geçici iskemik atak, sistemik emboli, kan transfüzyonu gerektiren kanama, perikardiyosentez veya cerrahi ile tedavi edilen perikardiyal efüzyon/kardiyak tamponad ve emboli cihazın çıkarılması) ve 30 gün/180 gün yeniden yatış sonuçları gruplar arasında önemli ölçüde farklı değildi⁵³⁹.

AF başlangıcı, peri-operatif dönem veya AF başlangıcını kolaylaştırdığı bilinen ilaçların etkisi gibi geçici faktörlerle ilişkili olabilir. Geleneksel varsayım, bu durumlarda AF nüksetmeden izole bir olay olarak ortaya çıkabilir, çünkü AF'nin ortaya çıkışı genellikle AF'ye yatkınlığı olan önceden var olan bir atriyal substrat ile ilişkili olabileceği geçerli olmayabilir⁵⁴⁰.

Ameliyat sonrası AF, ameliyatla ilgili olmayan AF'ninkine yakın uzun vadeli tromboembolik risk ile birlikte olup, takip eden 5 yıl içinde dört ila beş kat AF rekürrensi riski ile ilişkilendirilmiştir^{273,540,541}. Antikoagülasyon tedavisi, her iki grupta da benzer şekilde daha düşük tromboembolik olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski sağladı⁵⁴¹.

- Direk kanıt yokluğunda, antikoagülasyon, beklenen net klinik fayda ve bilgilendirilmiş hasta tercihlerinin göz önünde bulundurularak, kanser cerrahisi sonrası AF ile inme riski taşıyan hastalarda tromboembolik olayları önlemek için düşünülmelidir²⁷³.
- Benzer şekilde, geçici faktörlerle (kemoterapi, diğer ilaçlar veya elektrolit bozuklukları gibi) ilişkili olduğu anlaşılan AF'li hastalarda AF'nin daha fazla gelişme eğilimini dikkatli bir klinik değerlendirme ile 3 aydan sonra uzun süreli antikoagülasyon reçetesinin risk/fayda oranının tekrar gözden geçirilmesi tavsiye edilir.
- AF'nin ne varlığının ne de riskinin antikanser tedavisi için kontrendikasyon teşkil etmediğini göz önünde bulundurarak, kanserli ve yeni AF saptanan veya nüks eden

hastalarda, antikanser tedavisine karar verme, bir kardiyo-onkoloji MDT yönetimi⁵ gerektirir^{508, 517}.



Figür 30- Kanserde ilişkili atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi.

Kısaltmalar: AF,-Atrialatrial fibrilasyon; OSS- Otonom sinir sistemi; CVKardiyovasküler; DM- Diabetes mellitus;KY- Kalp yetersizliği; IKH- İskemik kalp hastalığı; KKH- Kalp kapak hastalığı .

^{a-} Ek veriler, Tablo S18.

^{b-} Obezite, hipertansiyon, DM, CVH'ler (HF, KKH, IKH, kardiyomiyopatiler, kardiyak amiloidoz), tiroid hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, otonomik disfonksiyon, alkol tüketimi, genetik yatkınlık.

Figür 33. Farklı klinik senaryolarda asemptomatik hipertansiyon tedavisi için önerilen eşik



Şekil 31- Kanserli hastalarda atriyal fibrilasyon için antikoagülasyona yönelik yapılandırılmış yaklaşım.

Kısaltmalar: AF- Atriyal fibrilasyon; **CHA2DS2-VASc** : Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (2 points)—Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female) = [konjestif KY, hipertansiyon ≥ 75yaş- 2puan, diyabet, inme =2puan, damar hastalığı, 64- 75 yaş, kadın cinsiyet];

CrCl- Creatinine clearance; eGFR- estimated glomerular filtration rate; GI Gastrointestinal; GU- Genitoüriner;

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol = [Hipertansiyon, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu, inme, labil INR, yaşlılık, ilaçlar veya alkol].

SLA- Sol atriyum; SLAA- Sol atriyal apendiks; DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; H- Hayır; NOAK, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan); VKA, vitamin K antagonistleri; E- Evet

^{a-} Seçilmiş hastalarda, artmış tromboembolik riskle ilişkili kardiyak görüntüleme parametreleri dikkate alınmalıdır (SLAA trombüsü, ciddi şekilde genişlemiş sol atriyum, ciddi şekilde bozulmuş SLA gerinimi⁵²⁸).

b- Çok yüksek kanama riski: aktif veya yeni majör kanama (önceden <1 ay); yeni/gelişmekte olan kafa içi lezyonlar; trombosit sayısı <25. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'ne ⁵²⁹ göre majör kanama, hemoglobin seviyesinde ≥ 2 g/dL düşüş ve/veya ≥ 2 ünite kırmızı kan hücresi transfüzyonu ve/veya ölümcül kanama ve/veya kanama olarak tanımlanır. kritik alan (intrakraniyal, intraspinal, intraoküler, perikardiyal, intraartiküler, kompartman sendromlu intramusküler veya retroperitoneal) 000/ μ L.

c- Yaşam beklentisi >1 yıl olan, tromboembolik ve kanama riski yüksek ve antikoagülasyon kontrendike olan hastalarda perkütan sol apendiks kapatılması düşünülebilir.

d- DMAH lehine koşullar: ameliyat edilmemiş GI/GU kanseri; GI komorbiditeleri veya toksisite; şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (CrCl,15 mL/dk); NOAK majör ilaç-ilaç etkileşimleri, trombosit sayısı <50 000/ μ L.

Öneri Tablosu 31— Kanser önleyici tedavi alan hastalarda atriyal fibrilasyonun tedavisi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- CHA2DS2-VASc skorunun,gerçek tromboembolik riski hafife alabileceği dikkate alınarak inme/sistemik tromboembolizm için risk tabakalandırması düşünülmelidir. ^{519,526} [IIa -C].
- Atriyal fibrilasyonun tanı ve tedavisine ilişkin 2020 ESC Kılavuzuna göre AF ve CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 (erkekler) veya ≥ 3 (kadınlar) olan kanser hastalarında inme/sistemik tromboemboli koruma tavsiye edilir²⁷³[I -C].
- Atriyal fibrilasyonun tanı ve tedavisine yönelik 2020 ESC Kılavuzuna göre AF'li ve CHA2DS2-VASc skoru=1 (erkek) veya=2 (kadın) olan kanser hastalarında inme/sistemik tromboemboli önleme için uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir. ²⁷³[IIa -C].
- Kanser ^c AF ve CHA2DS2-VASc skoru 0 (erkekler) veya 1 (kadınlar) olan hastalar kanseri olmayan hastalara göre daha yüksek trombotik riske sahip olabilir ve bunlar kanama riski değerlendirildikten sonra terapötik antikoagülasyon için düşünülebilir⁵²⁶ [IIb -C].
- AF'li kanserli hastalarda takip sırasında tromboembolik ve kanama riskinin yeniden değerlendirilmesi önerilir ^d, ²⁷³ [I -C].
- Yüksek kanama riski, önemli ilaç-ilaç etkileşimi veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda **NOAK** DMAH ve VKA'ya (mekanik kalp kapağı veya orta ila şiddetli mitral stenoza olan hastalar hariç) tercih edilerek inme önleme için düşünülmelidir⁵³¹⁻⁵³⁷ [IIa -B].
- NOAK için uygun olmayan aktif kanser ^e ve AF hastalarında **DMAH** düşünülmelidir ^f ⁵²⁵ [IIa -C].
- AF'si olan ve yaşam beklentisi > 12 ay olan uzun süreli antikoagülasyon için kontrendikasyonları olan kanser hastalarında inmeyi önlemek için SLAA oklüzyonu düşünülebilir ^{273,539}[IIb -C].
- Kanserli AF'de inme veya sistemik tromboemboliyi önlemek için antitrombosit tedavi veya profilaktik DMAH önerilmemektedir²⁷³ [III -C].
- Aktif kanser tedavisi görürken iyi tolere edilen AF gelişen hastalarda tercihen beta-blokerlerle kalp hızı kontrolü stratejisi düşünülmelidir ^g[IIa -C].

Kısaltmalar: 5-FU- 5-fluorouracil; AF- Atriyal fibrilasyon; VKI- Vucut kilo indeksi; **CHA2DS2-VASc:** Konjestif KY, Hipertansiyon, Yaş >75 (2 puan), Diyabet mellitus, İnme (2 puan)- Damar hastalığı, Yaş 65- 74, kadın cinsiyet;

CrCl- Kreatinin klirensi; eGFR- Estimated glomerular filtration rate; EGFR- Epidermal growth factor receptor; ESC- European Society of Cardiology; KY- Kalp yetersizliği; SLAA- Sol atriyal apendikse; DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; SV- Sol ventrikül; MM- Multiple myeloma; NOAK- Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülasyonlar; VKA- Vitamin K antagonistleri.

- a-** Tavsiye sınıfı.
- b-** Kanıt düzeyi.
- c-** Komorbidler dahil (proteinüri >150 mg/24 sa < eGFR, 45 mL/dak/1,73 m², VKİ ≥30 kg/m², trombofili); kanser tipi (pankreas, mide, yumurtalık), beyin, akciğer, MM); kanser evresi (metastatik hastalık) antikanser tedavileri: alkileyici ajanlar, aflibercept, bevacizumab, antrasiklinler, kapesitabin, 5-FU, gemcitabin, metotreksat, EGFR inhibitörleri, bleomisin, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, carfilzomib, irinotecan, taksanlar, tasonermin, tretinoin dahil olmak üzere kanserli hastalarda tromboembolik riski artırabilecek faktörler.
- d-** Hem kanser tedavisi sırasında hem de altta yatan hastalığın seyri sırasında inme ve kanama riski değişebilir; yeniden değerlendirme, tedavi kararlarını bilgilendirmek ve potansiyel olarak değiştirilebilir kanama risk faktörlerini ele almak için önemlidir.
- e-** Kanser tedavisi gören hastalar, son 6 ayda kanser teşhisi konan ve ilerleyici veya ilerlemiş hastalığı olan hastalar.
- f-** Yüksek kanama riski, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (CrCl <15 mL/dk); NOAC majör ilaç-ilaç etkileşimleri.
- g-** KY belirtileri veya semptomları veya SV fonksiyonunda bozulma olmayan asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar. AF hastalarında optimal kalp hızı hedefi belirsizdir. İstirahat kalp atış hızı <110 vuru/dakika (yani hafif hız kontrolü), hız kontrol tedavisi için başlangıç kalp hızı hedefi olarak düşünülmelidir. Kanser tedavisinin sonunda hıza karşı ritim stratejisi gözden geçirilmelidir²⁷³.

6.4.2. Uzun düzeltilmiş QT aralığı ve ventriküler ritim bozuklukları

İlerlemiş kanser ve KV komorbiditeleri olan hastalarda insidansın artmasına rağmen, kanser sırasında ventriküler aritmiler (VA) yaygın değildir^{49,259,516,542}. Kanseri açıklamak için önerilen mekanizmalar tedaviye bağlı VA şunları içerir: (1) kanser ilaçlarının ventriküler aksiyon potansiyelini düzenleyen iyonik kanalların aktivitesi/ifadesi üzerindeki direk etkileri^{4,369,442,516,542,543}, ve (2) kanser tarafından oluşturulan kalıcı bir aritmojenik substrat ve kanserin neden olduğu sistemik enflamasyon, önceden var olan KV komorbiditeler ve/veya yeni bir CTR-CVT^{4,9,259,369,442,516,542,543}.

Kanser tedavisine bağlı VA'nın tedavisi genel klinik yönergeleri takip etmelidir^{22,442,544}.

- Asemptomatik kendi kendine sonlanan VA'lı hastalarda ilave KVRf veya kalıcı EKG anormallikleri olmadığı sürece ilacın kesilmesi gerekli değildir²⁷⁰.
- Semptomatik VA, kanser ilacı dozunun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirir ve hastalar değerlendirme ve tedavi için kardiyoğa sevk edilmelidir^{4,442}.
- Tekrarlayan semptomatik yaşamı tehdit eden VA acil müdahale gerektirir^{4,270,442,544}. Sınıf IA, IC ve III antiaritmik ilaçların kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve QTc uzama riski ile sınırlıdır. **Beta blokerler** ve sınıf IB ilaçların ilaç etkileşimlerine veya QTc uzamasına neden olma olasılığı daha düşüktür.
- **Kanser ilacı CTRCD ile de ilişkiliyse, beta-blokerler tercih edilen seçimdir.**
- **Amiodaron, yapısal kalp hastalığı ve hemodinamik instabilitesi olan hastalarda tercih edilen antiaritmik ilaçtır.**

- Antiaritmik ilaçların kullanımına veya cihaz tedavisine (kardiyoverter defibrilatörler, kateter ablasyonu) ilişkin kararlar, yaşam beklentisi, yaşam kalitesi ve komplikasyon risklerini dikkate almalıdır³⁴⁹.

Kanser tedavisine bağlı VA'ların çoğu, TdP (torsad de Pointes =polimorf ventrikül taşikardisi) gelişimine yol açan QTc'nin uzamasıyla ilişkilidir^{259,516,542}. QTc uzaması ve TdP için risk faktörleri **Tablo 8** 'de özetlenmiştir^{4,22,45,48,516,543}.

- Genel popülasyonda normal QTc değerlerinin %99'luk üst sınırı erkekler için **450 ms** ve kadınlar için **460 ms**'dir⁵⁴⁵.
- TdP'nin ortaya çıkabileceği QTc uzaması için bir eşik olmamasına rağmen, QTc ≥ 500 ms, TdP için iki ila üç kat daha yüksek riskle ilişkilendirilirken, QTc < 500 ms olduğunda TdP nadiren ortaya çıkar⁴⁴².

Kanser tedavisi sırasında QTc uzaması ≥ 500 ms ve TdP insidansı düşük olsa da, daha yakın izlem gerektiren seviyelere (QTc ≥ 480 ms) kadar QTc uzaması daha yaygındır (**Tablo 9**)^{4,9,22,45,48,49,259,369,516,543,546}.

- **QT aralığında başlangıca göre >60 ms'lik değişiklikler geliştiğinde , QTc < 500 ms'de kalırsa tedavi kararlarını rutin olarak etkilememelidir.**
- Başlangıçta QTc aralığı anormal olan hastalarda, QT aralığını uzatan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, yeni kardiyak semptomlar gelişenlerde (senkop veya senkop öncesi, hızlı çarpıntı veya yeni başlayan bradikardi, yüksek derecede kalp bloğu ile birlikte başlangıç QTc aralığı anormal olan hastalarda, QT aralığını uzatan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, yeni kardiyak semptomlar gelişenlerde (senkop veya senkop öncesi, hızlı çarpıntı veya yeni başlayan bradikardi, yüksek derecede kalp bloğu ile birlikte QTc uzaması)) ve/veya bilinen kalıtsal aritmi bozuklukları olanlarda kardiyoloji konsültasyonu önerilir^{4,45,48,442,544}.

Kardiyo-onkoloji ekiplerinin karşılaştığı zorluklar VA geliştirmeye daha duyarlı hastaları belirlemek, VA'nın doğrudan CTR-CVT'ye bağlı olup olmadığını belirlemek, tedavi stratejisini bireyselleştirmek ve tedavi sırasında klinik izlemeyi optimize etmektir.

- **Figür 32**, kanser tedavisi sırasında QTc uzamasının yönetimi için algoritmayı göstermektedir. Kanser hastalarında **Fridericia formülü** önerilir ve hem yüksek hem de düşük kalp hızlarında Bazzett gibi diğer düzeltme yöntemlerinden daha az hata göstermiştir⁴⁴. QTc uzatan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda serum elektrolitleri ve diğer risk faktörleri yakından izlenmeli ve düzeltilmeli ve mümkünse QT uzatıcı ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. QTc uzatan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda serum elektrolitleri ve diğer risk faktörleri yakından izlenmeli ve düzeltilmeli ve mümkünse QT uzatıcı ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır^{4,22,45,369,543}.
- Seçilmiş kanser ilaçları için tedavi sırasında EKG izleme, doz ayarlamaları veya QTc uzaması durumunda tedavinin kesilmesi için özel üretici öneriler vardır⁵⁴⁸.
- Herhangi bir öneri olmamasına rağmen, şiddetli bradikardi veya sinüs duraklamaları ile ilişkili QTc (spontan) uzaması olan kanser hastaları izoprenalin infüzyonu veya geçici pacing'den fayda görebilir.
- Mevcut kısıtlamalara rağmen, birçok malinite için düzelen prognoz kanserli hasta sayısını arttırmaktadır. ICD için aday olan kanserli hastaların sayısı özellikle yaşam beklentisi > 1 yıl olduğunda (alternatif tedvisi olmayan (QTc uzatıcı bir ilaçtan resüsite ani kardiyak ölüm veya şiddetli VA yaşayan hastalar) dahil arttırmaktadır.

Tablo 8. İlaça bağlı QT uzaması ve torsade de pointes için risk faktörleri

Düzeltililebilir	Düzetilemeyen
QT-uzatan ilaçlar ^a	Akut miyokardiyal iskemi
Antiaritmikler	Yaş > 65 yaş
Antibiyotikler	Başlangıçta uzun QTc intervali ^b
Antidepresanlar	ailede ani ölüm hikayesi (konjenital UQTS or genetik polimorfizm)
Antifungallar	Kadın cnsiyet
Antiemetikler	Bozulmuş renal fonksiyon (böbrek ile atılan ilaçlar için)
Antihistaminikler	Karaciğer hastalığı (karaciğer ile atılan ilaçlar için)
Antipsychotikler	Kişisel senkop veya ilaca bağlı TdP öyküsü
Kulp diuretikleri	Önceden bulunan KVH (KAH, KY, SV hipertrofisi)
Opioid'ler (methadone)	
Bradiaritmi	
Elektrolit dengesizliği/anormallikleri	
Hipokalaemi(≤3.5 mEq/L)	
Hipomagnesemi (≤1.6 mEq/L)	
Hipokalsemi (≤8.5 mEq/L)	
Renal veya hepatik yolla temizlenen QT uzatan ilaçların yetersiz doz ayarlaması	

Kısaltmalar: KAH- Koroner arter hastalığı; KVH- Kardiyovasküler hastalık; KY- Kalp yetersizliği ; SV- Sol ventrikül; QTc- Corrected QT interval; TdP,- Torsade de pointes; UqTS- Uzun QT sendromu.

a- Bkz. <https://www.crediblemeds.org>.

b-Kanserli hastalarda kullanımı önerilen QTc **Fridericia correction** ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$).

Tablo 9. Kanser ilacı tedavisinin neden olduğu düzeltilmiş QT aralığı uzamasının sınıflandırılması

Sınıflama	İlaçlar
Yüksek risk: QTcF uzaması ≥ 10 ms ve TdP'nin riski	Aclarubicin Arsenic trioxide Glasdegib Nilotinib Oxaliplatin Pazopanib Ribociclib Sunitinib Toremifene Vandetanib
Orta risk: QTcF uzaması ≥ 10 ms ve TdP riski düşük veya risk olmayan (veya belirsiz)	Abarelix Belinostat Brigantiniib Carbozantiniib Ceritinib Crizotinib Dovitinib Entrectiniib Eribulin Gilteritinib Ivosidenib Lapatinib Lenvatinib Osimertiniib Panobinostat Rucaparib Selpercatiniib Sorafenib Tipiracil/trifluridine Vemurafenib

Sınıflama	İlaçlar
Düşük risk: QTcF uzaması < 10 ms ^a	ADT Afatinib Axitinib Binimetinib Bortezomib Bosutinib Carfilzomib Dabrafenib Dasatinib Encorafenib Midostaurin Pertuzumab Ponatinib Romidepsin Quizartinib Tamoxifen Vorinostat

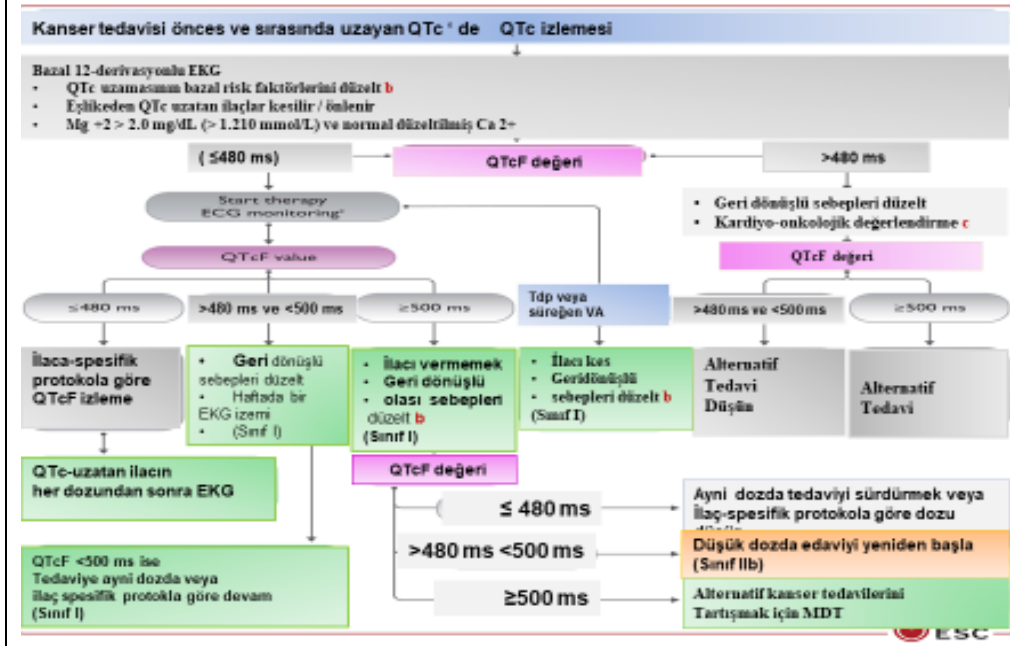
Kısaltmalar: ADT- Androgen deprivation therapy; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction; TdP- Torsade de pointes.

a- ADT, QTc aralığını uzatabilir (GnRH agonisti, GnRH antagonisti,

b- icalutamide, flutamide, apalutamide, darolutamide, enzalutamide, and abiraterone)

(**Figür 21**). EMA ²⁵², FDA reçete bilgileri²⁵³, ve AZCERT⁵⁴⁷ tarafından geliştirilmiştir.

Figür 32. Düzeltilmiş QT aralığını uzatan antikanser tedavisi öncesinde ve sırasında düzeltilmiş QT aralığı izleme



Figür 32. Düzeltilmiş QT aralığını uzatan antikanser ilaçlarla tedaviden önce ve tedavi sırasında düzeltilmiş QT aralığı izleme.

Kısaltmalar: Ca^{2+} -Kalsiyum; K^{+} -Potasyum; MDT- Multidisciplinary team; Mg^{2+} -Magnezyum; QTc, düzeltilmiş QT aralığı; QTcF, kullanılarak düzeltilmiş QT aralığı Fridericia düzeltmesi; Tdp- Torsade de pointes; VA- Ventriküler aritmiler. Kanser hastalarında Fridericia düzeltmesi ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) kullanan QT aralığı önerilir. Genel popülasyonda normal QTc değerlerinin %99 üst sınırı erkekler için 450 ms ve kadınlar için 460 ms'dir³⁶⁹.

a- Tablo 9.

b- Tablo 8 ve <https://www.crediblemeds.org>.

c- Başlangıçta EKG izleme , stabil durum antikanser ilaç seviyelerine ulaşıldığında, her dozdan sonra

Öneri Tablosu 32— Antikanser tedavisi alan hastalarda uzun süreli düzeltilmiş QT aralığı ve ventriküler aritmilerin tedavisi için tavsiyeler [Tavsiteler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

Kanserli hastalarda QTc uzaması nasıl yönetilir?

- Tedavi sırasında Tdp veya sürekli ventriküler taşiaritmi gelişen hastalarda QTc uzatan kanser tedavisinin kesilmesi önerilir.⁵⁴⁹[I -C].
- Asemptomatik $QTcF \geq 500 \text{ ms}$ gelişen hastalarda QTc uzatan kanser tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir ve QTcF uzaması düzelene kadar her 24 saatte bir EKG tekrarlanmalıdır⁵⁴⁹[I -C].
- $QTcF \geq 500 \text{ ms}$ gelişen kanserli hastalarda, rahatsız edici herhangi bir ilacın derhal kesilmesi ve elektrolit anormalliklerinin ve diğer ^c risk faktörlerinin düzeltilmesi önerilir^{349,442,546} [I -C].
- QTc uzatan kanser ilaçları ile tedavi edilen $QTcF 480\text{--}500 \text{ ms}$ 'lik kanserli asemptomatik hastalarda haftalık EKG izlemesi önerilir ^{349,442,546} [I -C].
- QTc'yi uzatan kanser tedavisinin herhangi bir doz artışından sonra 12 derivasyonlu EKG önerilir^{270,442,544} [I -C].

QTc uzatan kanser tedavisine yeniden başlamak

- Alternatif kanser tedavilerini tartışmak için, anlamlı QTcF uzaması gelişen hastalarda QTc uzatıcı ilaçlara yeniden başlanmadan önce multidisipliner bir tartışma önerilir^{4,22,259,349,442,546} [I -C].
- Anlamlı QTcF uzaması yaşayan hastalarda, QTc'yi anlamlı uzatan sorumlu kanser tedavisine, ideal olarak her ilaç önerisine göre azaltılmış bir dozda yeniden başlanması düşünülebilir^{45,259,349,442,546,549} [IIb -C].
- QTc uzatan kanser tedavisine yeniden başladıktan sonra kanserli hastalarda ilk 4-6 hafta boyunca haftalık ve ardından aylık olarak EKG izlemesi önerilir.⁵⁴⁹[I -C]

Kısaltmalar: QTc- Corrected QT interval; QTcF- Corrected QT interval using Fridericia correction (Friderici düzeltmesi kullanılan düzeltilmiş QT intervali); TdP-Torsade de pointes.

^{a-} Tavsiye sınıfı. ^{b-} Kanıt düzeyi.

^{c-} Bkz. <https://www.crediblemeds.org> ve **Tablo 8**.

6.4.3. Bradikaritmiler

AV iletim hastalığı, miyokardit varlığında veya yokluğunda ICI'den kaynaklanabilir.

- PR aralığı uzarsa (yeni birinci derece kalp bloğu) ICI ile tedavi edilen hastalarda seri EKG izlemi önerilir ve PR uzaması >300 ms'ye kadar gelişirse hastanın yakın EKG takibi altında hastaneye yatırılması ve **i.v. metilprednizolon** uygulanması önerilir⁵⁵⁰.
- IMiD (talidomid, pomalidomid)²⁸⁵ ve ALK inhibitörleri (crizotinib, alectinib, brigatinib veya seritinib)⁵⁵¹ sinüs bradikardisi ile ilişkilidir.
- Semptomatik hastalarda önemli sinüs duraklamalarını dışlamak için Holter EKG izlemesi önerilir.
- *Normal sol ventrikül fonksiyonuna sahip asemptomatik hastalarda sinüs bradikardisi genellikle iyi tolere edilir ve tedaviye devam edilebilir.*
- *Hastalar semptomatikse (senkop, kronotropik yetersizlikten dolayı azalmış egzersiz toleransının presenkopu), o zaman semptomlarla nedenselliği doğrulamak için bir kanser ilacını bırakma denemesi önerilir.*

Alternatif kanser tedavileri riskleri/faydalarını analiz etmek için bir MDT tartışmasına ihtiyaç vardır. Seçilmiş vakalarda, hiçbir kanser tedavisi alternatifi mevcut olmadığında **Pacing** (elektriki uyarı) endikedir.

6.5. Arteriyel hipertansiyon

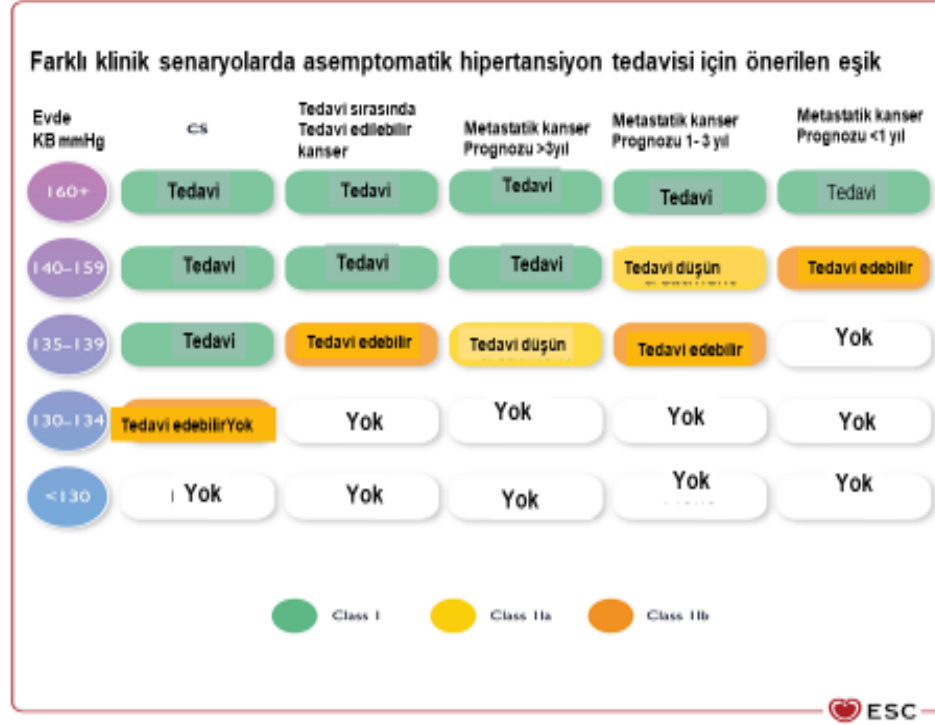
Kanserli hastalarda arteriyel hipertansiyon, kanser tedavilerinden kaynaklanabilir (örn. VEGFi, ikinci ve üçüncü nesil BCR-ABL TKI, brigatinib, ibrutinib, floropirimidinler, sisplatin, abirateron, bikalutamid, enzalutamid); kanser hastalarında kullanılan kanser ilacı-olmayan ilaçlar (örn. kortikosteroidler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar); ve stres, ağrı, aşırı alkol tüketimi, böbrek yetmezliği; tedavi edilmemiş uyku apnesi, obezite ve düşük egzersiz aktiviteleri gibi diğer faktörler⁵⁵. Yeni hipertansiyonu yeni değerlendirilen kanserli

tüm hastalarda, kanser tedavisine ara vermeyi düşünmeden önce bu diğer faktörlerin düzeltilmesi önemlidir.

- Tedavi edilmemiş hipertansiyon³⁴⁴, antrasiklinler⁵⁵³, ibrutinib²⁶⁴, ve VEGFi ile tedavi sırasında KY için doğrulanmış bir risk faktörüdür⁵⁵⁴.
- Hipertansiyona neden olan birçok kanser tedavisinin aynı zamanda CTRCD'ye de neden olduğu göz önüne alındığında, CTRCD riskini azaltmak için hipertansiyonun birinci basamak tedavi olarak **ACE-I veya ARB** ile tedavisi önerilir.
- **Sistolik KB ≥ 160 mmHg ve diyastolik KB ≥ 100 mmHg olan kanserli hastalarda**, ACE-I/ARB monoterapisine kıyasla kombinasyonla KB kontrolünün daha hızlı başlaması nedeniyle bir ACE-I veya ARB ve bir **dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (KKB)** ile kombinasyon tedavisi önerilir(**Figür 33 ve 34**).
- **Şiddetli hipertansiyon tanısı konmuşsa (sistolik KB ≥ 180 mmHg veya diyastolik KB ≥ 110 mmHg)**, kan basıncı ile 'kompetisyon'a giren (yarışan) kanser ve KV riskler bir MDT tarafından değerlendirilmelidir ve hipertansiyon ile ilişkili her bir kanser tedavisi ertelenmelidir veya KB <160 mmHg (sistolik KB) ve <100 mmHg (diyastolik KB) değerlerine kontrol edilene kadar geçici olarak durdurulur. Sorumlu kanser tedavisi, doz azaltımı göz önünde bulundurularak kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra yeniden başlatılabilir.
- **Kanser tedavisine bağlı dirençli hipertansiyonu olan hastalarda** spironolakton, oral veya transdermal nitratlar ve/veya hidralazin düşünülmelidir.
- Yüksek sempatik tonus, stres ve/veya ağrı bulgusu olan kanserli hastalarda, karvedilol veya nebivolol dahil olmak üzere **beta-blokerler** düşünülmelidir.
- **Diüretikler**, tercihen spironolakton, kan basıncı, elektrolitler ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi ile birlikte, hipertansiyonu ve artan sıvı tutulumu kanıtlanan kanserli hastalarda düşünülebilir.

Kanser ilaca bağlı hipertansiyonun yönetimi sırasında KB tedavisini ve KB hedeflerini başlatma kararları, kanserin içeriği ve prognozuna bağlıdır (**Figür 34**). Kansen hayatta kalanlar (CS =cancer survive), arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2018 ESC/ESH (*European Society of Hypertension*) Kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir¹³⁸.

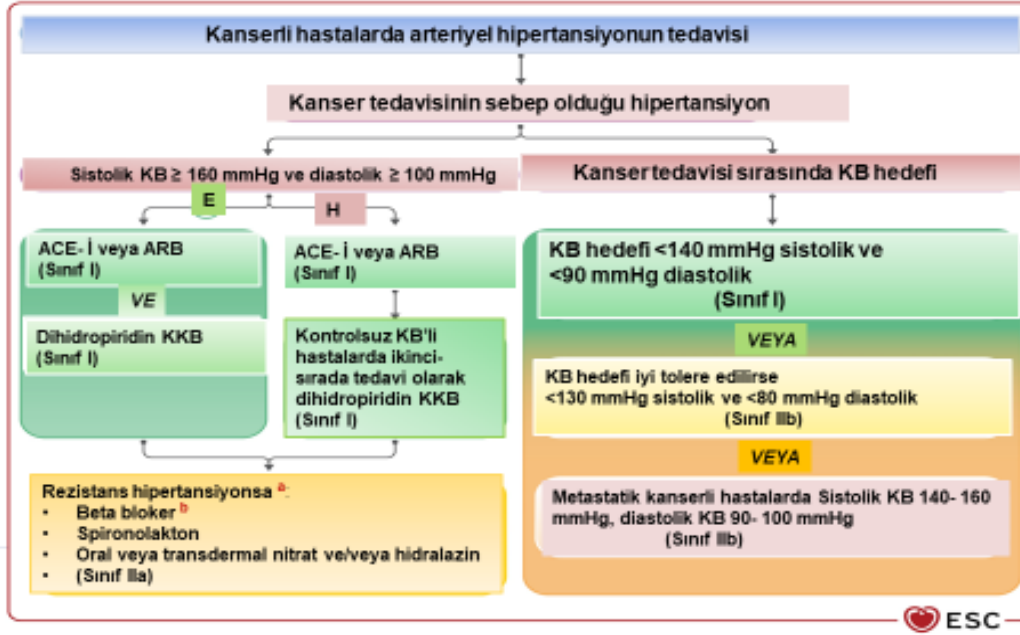
Figür 33. Farklı klinik senaryolarda asemptomatik hipertansiyon tedavisi için önerilen eşik



Figür33- Farklı klinik senaryolarda asemptomatik hipertansiyon tedavisi için önerilen eşik.

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; CS- Cancer survivors (Kanserden hayatta kalanlar).

Figür 34. Kanserli hastalarda arteriyel hipertansiyon tedavisi.



Figür 34- Kanserli hastalarda arteriyel hipertansiyon tedavisi.

Kısaltmalar: AF- Atrial fibrilasyon; ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; KB- Kan basıncı ; KKB- Kalsiyum kanal blokerleri ; KY- Kalp yetersizliği; MI- Miyokart enfarktüsü; H- Hayır; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors; E- Evet.

a- Dirençli hipertansiyon- bir diüretik dahil olmak üzere üç veya daha fazla ilacın optimal veya en iyi tolere edilen dozlarıyla tedaviye rağmen kontrol edilemeyen; ve ayaktan ve evde KB izleme ile doğrulanmış yüksek KB olarak tanımlanır.

b-VEGFi kullanan hastalarda her bir tedavi adımında, kullanımları için spesifik bir endikasyon olduğunda (örn. KY, anjina, postMI veya AF) Beta blokerleri düşünün (nebivolol veya karvedilol tercih edilir) .

Öneri Tablosu 33— Kanser önleyici tedavi alan hastalarda arteriyel hipertansiyonun yönetimi için öneriler [Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

Genel

- Kanser tedavisinin kesintiye uğramasını ve KV komplikasyonlarını önlemek için kanser tedavisine bağlı arteriyel hipertansiyonun etkin tedavisi önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında bir KB hedefi <140 mmHg sistolik ve <90 mmHg diyastolik önerilir [I -C].
- Tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla, kanser tedavisi sırasında bir **KB hedefi <130 mmHg sistolik ve <80 mmHg diyastolik** olarak kabul edilebilir [IIb -C].
- Metastatik kanseri olan seçilmiş asemptomatik hastalarda, KB'nin devamlı izlenmesi koşuluyla **sistolik KB 140–160 mmHg ve diyastolik KB 90–100 mmHg** tedavi eşiği düşünülebilir [IIb -C].

- Sistolik KB ≥ 180 mmHg veya diyastolik KB ≥ 110 mmHg ise rakip kanser ve KV risk değerlendirmesi önerilir ve hipertansiyon ile ilişkili her bir kanser tedavisi, KB < 160 mmHg (sistolik) ve < 100 mmHg (diyastolik) değerlerde kontrol edilene kadar ertelenmeli veya geçici olarak durdurulmalıdır [I -C].

Kanser tedavisine bağlı arteriyel hipertansiyon tedavisi

- ACE-I veya ARB, kanserli hastalarda kan basıncı yönetimi için önerilen birinci basamak **c** antihipertansif ilaçlardır⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷ [I -B].
- Dihidropiridin KKB, kontrolsüz kan basıncına sahip kanserli hastalar için ikinci basamak antihipertansif ilaçlar olarak önerilmektedir [I -C].
- **Sistolik KB ≥ 160 mmHg ve diyastolik KB ≥ 100 mmHg** olan kanserli hastalarda ACE-I veya ARB ve dihidropiridin KKB ile kombinasyon tedavisi önerilir [I -C].
- **Diltiazem ve verapamil, ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle kanserli hastalarda arteriyel hipertansiyonu tedavi etmek için önerilmemektedir d [III -C].**

Kısaltmalar:ACE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; KB- Kan basıncı; KKB- Kalsiyum kanal blokerleri; KV- Kardiyovasküler.

a- Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Kontrendike olmadıkça.

d- Diğer birçok antihipertansif ilacı tolere edemeyen seçilmiş kanserli hastalarda, ilaç-ilaç etkileşimleri yakından izlenerek diltiazem ve verapamil düşünülebilir.

6.6. Trombozis ve tromboembolik olaylar

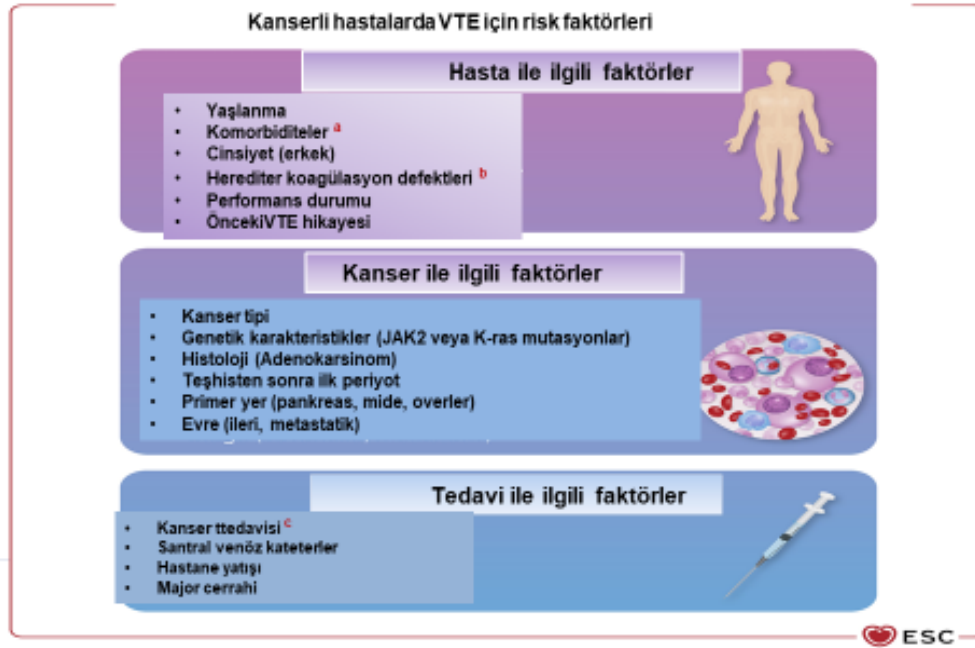
Kanser ve tedavisi sırasında gelişen tromboembolik olaylar, hem venöz tromboembolizm (VTE) hem de arteriyel tromboembolizmi (ATE) kapsar ve bunlar topluca “*kanserle ilişkili tromboz*” olarak adlandırılır. Kanserle ilişkili tromboz, kanserin neden olduğu protrombotik ortam, belirli antikanser ve ek tedavilerin protrombotik özellikleri ve demografik bilgiler, genetik yatkınlık ve komorbiditeler dahil hastayla ilgili risk faktörleri tarafından belirlenir⁵¹³.

6.6.1. Venöz tromboembolizm

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) dahil olmak üzere VTE malinitesi olan hastalarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir⁵⁵⁸. Kanser, beş kat daha yüksek VTE riski sağlar ve kanserle ilişkili VTE, tüm VTE vakalarının %30'unu temsil eder^{559,560}. VTE riski kanserin seyrine göre değişir, en yüksek risk kanser teşhisini takip eden dönemde, hastaneye yatış ve kemoterapi sırasında ve metastatik hastalık gelişmesi üzerine ortaya çıkar^{561,562}. Tetiklenmemiş VTE, bir malinitenin ilk klinik bulgusu olabilir, bunu takip eden 12 ay boyunca %5'lik bir kanser teşhisi insidansı izleyebilir⁵⁶³. Kanserde VTE için risk faktörleri **Figür 35'te** özetlenmiştir^{564,565}.

- Tek taraflı alt ekstremitte ödemi veya açıklanamayan dispne gibi VTE'yi düşündüren semptom veya bulguları olan hastalar, DVT için alt ekstremitte venöz ultrasonografi veya kontrast BT ve PE için akut pulmoner emboli tavsiyelerine yönelik 2019 ESC *Kılavuzuna*⁵⁶⁶ ve akut derin ven trombozunun tanı ve tedavisine ilişkin *ikinci uzlaşma belgesine*⁵⁶⁷ göre BT pulmoner anjiyografi ile taranmalıdır.

Figür 35. Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için risk faktörleri.



Figür 35- Kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için risk faktörleri.

Kısaltmalar: ATE- Arteriyel tromboembolizm ; VKİ- Vucut kilo indeksi; CrCl- Kreatinin klirensi ; IMiD- İmmunomodulatory drugs; PI- Proteasome inhibitors; VTE Venöz tromboembolizm.

a- Akut enfeksiyon, kronik böbrek hastalığı (CrCl <45 mL/dak), akciğer hastalığı, obezite (VKİ ≥30 kg/m²),

b- Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu.

c- Kemoterapi (karboplatin, siklofosfamid, antrasiklinler, antimetabolitler, irinotekan, taksan, tasonermin), anti-anjiyojenik ajanlar (bevacizumab, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib), IMiD (talidomid, lenalidomid), PI (karfilzomib), hormonal tedavi , eritropoez uyarıcı maddeler.

6.6.2. Arteriyel tromboembolizm

Kanser, MI ve iskemik inme dahil olmak üzere iki kat daha yüksek ATE riski taşır⁵⁶⁸.

- ATE riski ileri yaştaki erkeklerde ve akciğer veya böbrek kanseri olan hastalarda daha yüksektir.
- Kanserde ATE ile ilişkili patolojiler AF veya RT'nin neden olduğu karotid arter hastalığı tarafından indüklenen iskemik inme, tümör hücreleri tarafından embolizasyon veya bakteriyel olmayan trombotik endokardit, yaygın intravasküler pıhtılaşma ile ilişkili periferik mikrodolaşım tromboembolizmi, VTE seyrinde paradoksal serebral emboli ve serebral sinüs trombozunu içerir⁵⁶⁹.

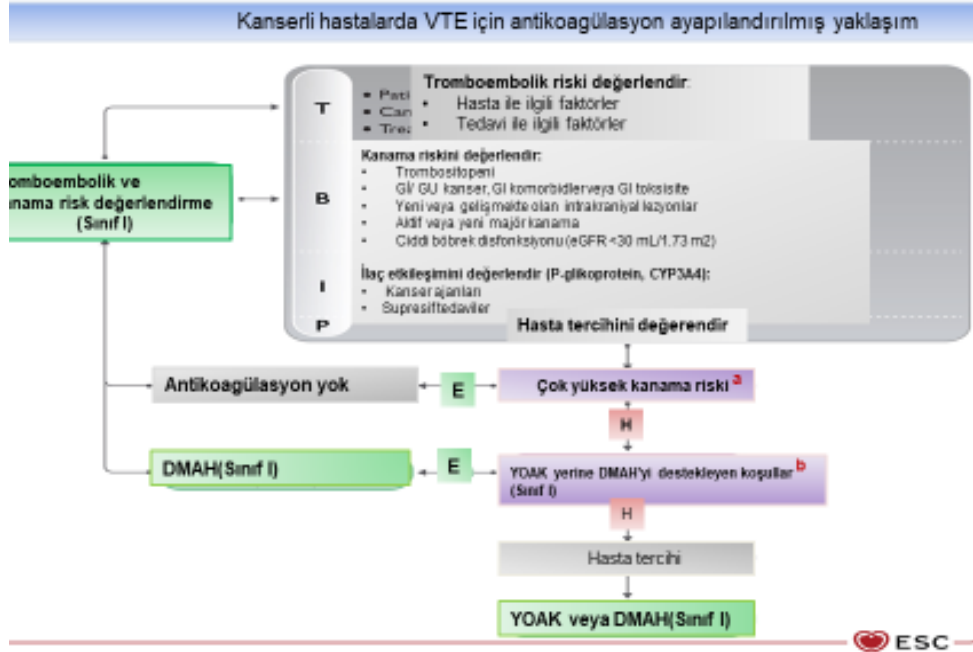
6.6.3. Intrakardiyak thrombozis

Maliniteli hastalarda intrakardiyak trombüs, kanserin protrombotik özelliklerinden, tedavisinden ve santral venöz kateter kullanımından kaynaklanabilir. Trombüs en sık görülen

intrakardiyak kitledir ve herhangi bir kalp boşluğunda oluşabilir. Sağ atriyal trombüsler genellikle venöz yolun sağ atriya uya uygunsuz bir şekilde ilerletildiği bir venöz kateter ile ilişkilidir. İntraventriküler trombüs genellikle CTRCD ortamında ortaya çıkar. Sol atriyal apendiks (SLAA) trombüsleri en yaygın olarak kanser veya tedavisi ile de ilişkili olabilen AF ile ilişkilidir.

- Sistemik embolizasyonu olan hastalarda, kalp boşlukları başlangıçta TTE ve/veya transözofageal ekokardiyografi ile trombüsün kardiyak kaynağı açısından taranmalıdır⁵²⁸.
- **Kardiyak manyetik rezonans (KMR), intrakardiyak trombüsü saptamada TTE'den daha duyarlı ve spesifiktir** ve geç gadolinyum artışı (LGE) ile uzun inversiyon süresi tekniğine sahip KMR şu anda altın standart olarak kabul edilmektedir^{570,571}.

Figür 36. Aktif kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için antikoagülasyona yönelik yapılandırılmış yaklaşım.



Figür 36- Aktif kanserli hastalarda venöz tromboembolizm için antikoagülasyona yapılandırılmış yaklaşım

Kısaltmalar: CrCl- Kreatinin kirensi ; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI- Gastrointestinal; GU- Genitouriner; DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; H- Hayır; NOAK- Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülanlar; VTE- Venöz tromboembolizm; E- Evet.

- a- Çok yüksek kanama riski:** Aktif veya yeni majör kanama (<1 ay); yeni/gelişmekte olan kafa içi lezyonlar; trombosit sayısı <25 000/μL. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'ne⁵²⁹ göre majör kanama şu şekilde tanımlanır: Hemoglobın seviyesinde ≥2 g/dL düşüş, ≥2 ünite kırmızı kan hücresi transfüzyonu, ölümcül kanama veya kritik bir bölgede kanama (intrakraniyal, intraspinal, intraoküler, perikardiyal, intraartiküler, kas içi kompartman sendromu veya retroperitoneal).
- b- DMAH'yi destekleyen durumlar:** ameliyat edilmemiş GI/GU kanseri; GI komorbiditeleri veya toksisite; şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (CrCl<15mL/dk); NOAC majör ilaç-ilac etkileşimleri, trombosit sayısı <50 000/μL.

6.6.4. Antikoagülasyon tedavisi

Kanserli hastalarda sıklıkla hem artmış trombotik risk hem de belirli kanser bölgeleri (örn. GI, intrakraniyal), trombositopeni ve diğer pıhtılaşma kusurları (kemik iliği istilasına, kanser tedavilerine veya kanserin kendisine sekonder) ve ilişkili komorbiditelere (örn. renal veya hepatik disfonksiyon, GI toksisite) bağlı artmış kanama riski vardır. Birkaç antikanser ajanı ayrıca antikoagülanlarla ilaç-ilaç etkileşimleri ile karakterizedir. Tüm bu faktörler, kanserde antikoagülasyonu oldukça zorlaştırabilir.

- **TBIP** kısaltmasına ([Thromboembolic risk, Bleeding risk, drug–drug Interactions, Patient preferences] = {Tromboembolik risk, Kanama riski, ilaç-ilaç Etkileşimleri, Hasta tercihleri}’ne dayalı olarak kanserle ilişkili venöz trombozda antikoagülasyon tedavisi için önerilen bir yaklaşım **Figür 36**⁵²⁷’da özetlenmiştir.

6.6.4.1. Venöz tromboemboli tedavisi ve sekonder korunma

Birkaç büyük randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve meta-analiz, DMAH'nin VKA'ya kıyasla tekrarlayan VTE riskini %40 azalttığını ve benzer bir majör kanama riskine sahip olduğunu göstermiştir⁵⁷²⁻⁵⁷⁶. Bununla birlikte, VKA, çoklu ilaç-ilaç etkileşimleri, GI toksisite, yetersiz beslenme ve karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle malinitesi olan hastalarda öngörülemez antikoagülasyon etkisi ve düşük tedavi edici aralık süresi ile karakterize edilir⁵⁷⁷. Edoksaban, rivaroksaban veya apiksabanı dalteparin ile karşılaştıran RKÇ'lere dayalı olarak, NOAK, kanserle ilişkili VTE için DMAH'ye potansiyel alternatifler olarak değerlendirilmiştir⁵⁷⁸⁻⁵⁸³. Bu çalışmalardan ve müteakip meta-analizlerden⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶ elde edilen kanıtların toplamı, VTE nüksü riskini azaltmada NOAK'ın dalteparinden aşağı olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, aşağıdaki kanama risk faktörlerinden herhangi biri olmayan kanserli hastalarda VTE (DVT ve PE) tedavisi için edoxaban, rivaroxaban ve apixaban önerilmektedir:

- Ameliyat edilmemiş GI veya GU maliniteler, yakın zamanda kanama öyküsü veya büyük cerrahi girişimden sonraki 7 gün içinde; önemli trombositopeni (trombosit sayısı <50 000/μL); şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi (CrCl <15 mL/dk) veya GI komorbiditeleri ^{582,586}. Ayrıca, NOAK, kanser tedavileri ve diğer eş zamanlı kullanılan tedaviler arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir⁵⁸⁷.
- Kusma gibi GI toksisitesi olan veya gastrektomi veya geniş bağırsak rezeksiyonu geçirmiş hastalarda ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da NOAK kullanımı ile ilgili endişeler vardır.
- Bilgilendirilmiş hasta tercihlerini göz önünde bulunduran ortak karar verme, antikoagülasyon seçimine rehberlik etmelidir.
- Tesadüfen karşılaşılan proksimal DVT veya PE, benzer nüks ve mortalite oranlarına sahip oldukları için semptomatik VTE ile aynı şekilde tedavi edilmelidir⁵⁸⁸.

Minimum antikoagülasyon süresi 6 aydır ve aktif malinite, metastatik hastalık veya kemoterapi kullanımı varlığında uzatılmış antikoagülasyon önerilir. Kohort çalışmaları,

- DMAH tedavisinin 6 aya ve 12 aya kadar uzatılmasının kanserle ilişkili VTE'de güvenli olduğunu göstermiştir^{589,590}. Bununla birlikte, kanserli hastalar da antikoagülan tedavi sırasında yüksek kanama riski altındadır ve risk/fayda oranının periyodik olarak değerlendirilmesi gerekir.
- Antikoagülasyon altında VTE nüksü görüldüğünde farklı bir antikoagülasyon stratejisi onaylanırken (örn. NOAK'ın DMAH ile değiştirilmesi gibi).hasta tedaviye uyum, kanser progresyonu veya nüks açısından araştırılmalıdır

- VTE'si olan ve **trombosit sayısı <25 000/μL** olan hastaların yönetimi bir MDT ile bireyselleştirilmelidir²⁹⁹.
- Kateter ile ilişkili hastalarda antikoagülasyon süresi tromboz ve kateterin çıkarılmasına veya yerinde kalmasına bağlıdır. **Çıkarılırsa, antikoagülasyon en az 3 ay devam etmeli ve takip kardiyak görüntüleme trombüsün çözüldüğünü doğrulayana kadar devam etmelidir.** Kateter yerinde kalırsa, uzun süreli terapötik antikoagülasyona devam edilmelidir.

Öneri Tablosu 34— Kanser tedavisi alan hastalarda venöz tromboemboli tedavisi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf **a**) (Düzye **b**)]

- Apixaban, edoxaban veya rivaroxaban **c**, kontrendikasyonu olmayan **d** kanserli hastalarda semptomatik veya rastlantısal VTE'nin tedavisi için önerilir^{578-581,584,585} [**I -C**].
- **Trombosit sayısı >50 000/μL** olan kanserli hastalarda semptomatik veya rastlantısal VTE'nin tedavisi için DMAH önerilir^{298,299,578-581,584,585} [**I -A**].
- **Trombosit sayısı 25 000–50 000/μL** olan kanserli hastalarda, multidisipliner bir tartışmadan sonra yarım doz DMAH ile antikoagülasyon düşünülebilir⁵⁹¹ [**IIb -C**].
- Antikoagülasyon tedavisinin 6 aydan fazla uzatılması, metastatik hastalık dahil olmak üzere aktif kanseri **e** olan seçilmiş hastalarda düşünülmelidir^{589,590} [**IIa -C**].

Kateter ilişkili VTE

- Kateterle ilişkili VTE'si olan kanserli hastalarda antikoagülasyon süresinin en az 3 ay olması ve kateter yerinde kalırsa daha uzun süre devam etmesi önerilir [**I -C**].

Kısaltmalar: CrCl- Kreatinin klirensi; GI- Gastrointestinal ; GU- Genitouriner; DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; NÜS- Normalin üst sınırı; VTE- Venöz tromboembolizm.

a-Tavsiye sınıfı. **b**-Kanıt düzeyi.

c-İlaçlar alfabetik sırayla listelenmiştir.

d- Yüksek GI veya GU kanama riski, GI absorpsiyon endişeleri, önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (CrCl <15 mL/dk), önemli karaciğer hastalığı (alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz>2x NÜS) veya önemli trombositopeni (trombosit sayısı<50 000/μL). Ek olarak, birincil beyin tümörü veya beyin metastazı ve akut lösemisi olan hastalar seminal apiksaban çalışmasına dahil edilmedi⁵⁸⁰.

6.6.4.2. Venöz tromboembolizmin primer korunması

Ameliyat olacak hastalar ve hastanede veya hastanede yatanlar uzun süreli yatak istirahati, düşük doz antikoagülasyon ile tromboprolaksi gerektirir^{298,299,592-594}. ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II çalışması, majör abdominal veya pelvik kanser cerrahisinden sonra 4 hafta süreyle primer tromboprolaksi olarak DMAH ile olumlu sonuçlar göstermiştir⁵⁹⁵.

- Ayaktan hastalar için VTE riski bireysel olarak belirlenmeli ve Khorana veya COMPASS-CAT (*prospective COMparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real-life patients—Cancer Associated Thrombosis*) skoru gibi önerilen skorlar faydalı olabilir^{596,59}.

Daha ileri çalışmalar ve bir meta-analiz, DMAH'nin kabul edilebilir güvenlikle kemoterapi alan ayaktan kanserli hastalarda semptomatik VTE insidansını önemli ölçüde azalttığını

göstermiştir⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰. İki randomize, plasebo kontrollü, çift kör klinik çalışma, sistemik kanser tedavisi alan yüksek riskli ayaktan tedavi gören hastalarda VTE'nin primer korunmasında NOAK'ın rolünü değerlendirdi (Khorana skoru ≥ 2)^{601,602}. 180 günlük bir takip süresi boyunca, Apiksaban (günde iki kez 2,5 mg)⁶⁰¹ tedavisi ile majör kanama ataklarının oranı plaseboya göre daha yüksek olmasına rağmen, önemli ölçüde daha düşük bir VTE oranıyla sonuçlandı. Rivaroxaban (günde bir kez 10 mg)⁶⁰² tedavisi ile düşük kanama riskiyle birlikte VTE'ye bağlı ölüm veya VTE insidansı anlamlı olmayan bir düşüşle sonuçlandı (plasebo ile anlamlı fark yok). Bu durumda NOAK kullanımına ilişkin daha fazla veri garanti edilmektedir.

- Bu tür bir tedavinin değerlendirilmesine, hastayla ilgili rölatif faydalar, zararlar ve kanserin prognozu, ilaç maliyeti ve profilaksinin süresi hakkında bir tartışma eşlik etmelidir.

Öneri Tablosu 35— Kanser tedavisi sırasında venöz tromboembolizm profilaksisi için tavsiyeler **[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]**

- Düşük kanama riski ve yüksek VTE riski **c** ile majör açık veya laparoskopik abdominal veya pelvik cerrahi geçiren kanserli hastalar için ameliyattan sonra 4 hafta boyunca DMAH ile uzatılmış profilaksi önerilir^{298,299,595} [**I -B**].
- VTE'nin primer korunması için profilaktik DMAH, hastanede yatan kanserli hastalarda veya uzun süreli yatak istirahati veya hareket kabiliyetinde azalma olanlarda kanama veya başka kontrendikasyon yokluğunda endikedir^{298,299,592,594} [**I -B**].
- Sistemik tedavi alan yüksek tromboz riski taşıyan ayaktan kanserli hastalar için, önemli bir kontrendikasyon **e** olmaması kaydıyla, bir NOAK (apixaban veya rivaroxaban) veya DMAH ile primer tromboprofilaksi düşünülebilir.^{298,593,594,601,602} [**IIb -B**].
- VTE'nin primer korunması için profilaktik antikoagülasyondan önce hastayla rölatif faydalar ve zararlar, kanser prognozu, ilaç maliyeti ve tedavi süresi hakkında bir tartışma önerilir [**I -C**].

Kısaltmalar: DMAH- Düşük molekül ağırlıklı heparinler; NOAK- Vitamin K antagonisti olmayan oralantikoagülasyonlar; VTE- Venöz tromboembolizm.

a-Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi.

c-Azaltılmış hareketlilik, obezite, VTE öyküsü.

d- Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik pankreas veya akciğer kanseri veya Khorana skoru ≥ 2 .

e- Kanama, önemli ilaç-ilac etkileşimleri veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu için risk faktörleri.

6.7. Kanama komplikasyonları

Kanama komplikasyonları kanserli hastalarda kanseri olmayan hastalara göre daha sık görülür. Bu direkt tümörün kendisiyle veya indirek olarak kemoterapi veya RT'nin neden olduğu mukozal bariyerlerin zayıflamasıyla ilgili olabilir⁵³⁰.

6.7.1. Yüksek-riskli hastalar

GI ve GU kanserleri, diğer katı tümörlere kıyasla önemli ölçüde yüksek kanama riski ile ilişkilidir⁶⁰³. Hematolojik maliniteler veya kemik iliği baskılanması nedeniyle trombositopeni ve trombosit disfonksiyonu kanamayı şiddetlendirebilir. Diğer kanama risk faktörleri arasında ileri yaş, böbrek veya karaciğer yetersizliği, metastatik hastalık, düşük vücut kitle indeksi ve ibrutinib, VEGFi, cetuximab veya bevacizumab tedavisi yer alır^{578,603-605}.

- İkili antitrombosit tedavi (DAPT)^{606,607} veya antikoagülasyon alan kanserli tüm hastalarda rutin proton pompa inhibitörü kullanımı ile midenin korunması düşünülmelidir⁵³⁰.

6.7.2. Antitrombosit tedavi

Antitrombosit tedavi, özellikle DAPT, kanser hastalarında kanama riskini artırır⁴⁷⁷. AKS ve/veya PKG'yi takiben, kanserli hastalarda kanama riski olmayanlara göre yaklaşık 1,6 kat daha fazladır^{477,605}. Risk, bir önceki yılda kanser teşhisi konanlarda en yüksektir, oysa daha uzak kanserler daha düşük aşırı risk taşır⁴⁷⁷. PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*) skoru, kanser hastalarında kanamayı tahmin etmede iyi performans göstermiyor gibi görünmektedir⁴⁷⁷.

- Kanama riskini azaltmak için DAPT'nin süresi ve yoğunluğu en aza indirilmelidir^{477,607} ve mümkün olduğunda üçlü tedaviden kaçınılmalıdır. Aynı zamanda, **DAPT -eğer indike ise iyi bir sebep olmaksızın durdurulmamalıdır**.
- Yakın tarihli bir uzman uzlaşısı bildirimi, KV tedavileri için düşük trombosit sayısı eşiklerini önermektedir; buna göre: **Trombosit sayıları >10 000/μL için aspirin başlanmasını ve trombosit sayıları > 30 000/μL için DAPT başlangıcını (aspirin ve klopidoğrel ile) önermektedir**⁶⁰⁸.
- **Trombosit sayısı <50 000/μL olan hastalarda prasugrel veya tikagrelor yerine klopidoğrel tercih edilir ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden kaçınılmalıdır**⁶⁰⁸.
- **Girişim sırasındaki kanamayı azaltmak için PKG tercihen radyal yaklaşımla yapılmalıdır**⁴⁸⁴ ve trombosit sayısı <20 000/μL olan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu düşünülebilir⁶⁰⁹.

6.7.3. kanama yönetimi

Kanama yönetiminin temel ilkeleri mümkün olduğunca kanama kaynağının kontrolü ile takip edilmelidir.

- Genel popülasyonda olduğu gibi, önemli trombositopeni için trombosit transfüzyonları ve yaşamı tehdit eden kanamalar için antikoagülasyonun durdurulması ve tersine çevrilmesi gerekebilir^{530,610}. Traneksamik asit veya e-aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ajanlar düşünülebilir.
- Pıhtılaşma faktörü konsantreleri ve spesifik tersine çeviren ajanlar kullanılarak spesifik olmayan hemostaz desteği, yaşamı tehdit eden kanaması olan NOAK alan hastalarda gerekli olabilir⁵³⁰.
- Yakın zamanda trombozu olan hastalarda rekombinant aktif faktör VII veya aktif protrombin kompleksi konsantrelerinden kaçınılmalıdır.

6.8. Periferik arter hastalığı

Kanser tedavisinin damar sistemini etkilediğine dair artan kanıtlar var. Yakın tarihli bir meta-analiz, antrasiklin ve antrasiklin olmayan tedaviden sonra arteriyel sertliğin önemli ölçüde arttığını göstermiştir⁶¹¹. Nivolumab başlandıktan sonra **paraneoplastik akral vasküler sendrom** tanımlanmış ve ilk semptomlar tedavinin başlamasından 3 hafta sonra ortaya çıkmıştır⁴⁹¹ (Paraneoplastik akral vasküler sendrom nadir görülen bir vasküler hastalıktır. Vakaların %50'sinde erkek veya kadın baskınlığı olmaksızın adenokarsinom ile ilişkilidir. Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve dijital kangren dahil olmak üzere dijital iskemi belirtileri ile kendini gösterir).

Raynaud fenomeni, bleomisin, siklofosfamid, platin bileşikleri, vinka alkaloidleri ve floropirimidinlerin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir⁴⁹¹.

- Raynaud hastalığının olağan tedavisi, epizodu önlemeye yardımcı olacak farmakolojik olmayan önlemleri (soğuk hava, vazokonstriktör ilaçlar gibi provoke edici faktörlerin önlenmesi) ve uzun etkili bir dihidropiridin KKB'yi (amlodipin, modifiye salımlı nifedipin) içerir.

Nilotinib veya ponatinib ile tedavi, arter sertliği ve periferik arter hastalığı (PAD –Peripheral artery disease) gelişimi dahil olmak üzere artmış vasküler yan etki riski ile ilişkilendirilebilir⁴⁹⁴. Bir hasta alt grubunda, bu olaylar şiddetli ve hatta yaşamı tehdit olmuştur⁶¹³.

- Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, nilotinib veya ponatinib tedavisi öncesinde ve sırasında tüm hastalarda önceden var olan PAD ve DM gibi vasküler risk faktörleri için tarama yapılması öneriliyor.

Üç klinik çalışmanın birleştirilmiş verileri, arteriyel tıkalı hastalığın ponatinib ile tedavi edilen hastalarda doz yoğunluğuyla ilişkili olduğunu göstermiştir⁶¹⁴, ancak burada PAD ayrıca ele alınmamıştır.

- İkinci kuşak TKI ile hızla ilerleyen PAD meydana gelirse, alternatif bir düşük riskli TKI'ye (örn. imatinib) geçilmesi önerilebilir.
- ***Trombosit agregasyon inhibitörleri veya antikoagülasyon ve statinler düşünülmelidir. Kanıt eksikliğine rağmen, tüm risk faktörleri düzeltilmelidir***⁶¹⁵.

Öneri Tablo 36 — Antikanser tedavisi sırasında periferik arter hastalığının yönetimi için tavsiye [Tavsiye (Sınıf ^a) (Düzye ^b)]

- Yeni semptomatik PAH gelişen hastalarda, sorumlu kanser tedavisine **c** devam etme veya kesme kararına ilişkin multidisipliner yaklaşım önerilir [I -C].

Kısaltmalar: PAD- Periferik arter hastalığı; VEGFi- Vascular endothelial growth factor inhibitors.

a- Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi.

c-VEGFi, nilotinib, ponatinib, platinler, vb.

6.9. Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon(PH) sınıflamasının beş grubunun tümü kanserli hastalarda görülebilir. Karfilzomib, bosutinib, dasatinib⁶¹⁶, ponatinib, interferon alfa ve alkile edici ajanlar (örneğin, çoğunlukla pulmoner veno-tıkalı hastalığa neden olan mitomisin C ve siklofosfamid) dahil olmak üzere birçok kanser ilacı **Grup- 1** PH'ye (pulmoner arteriyel hipertansiyon [**PAH**]) neden olabilir⁶¹⁷. Sol kalp hastalığı ile ilişkili PH (**Grup 2**), KY'ye neden olan ilaçlarla (örn. antrasiklinler) ilişkilidir. Akciğer hastalığına bağlı PH (**Grup 3**), pulmoner fibroza neden olan ilaç ve tedavilerle (örn. bleomisin, torasik radyasyon) ilişkilidir. Kanserli komplike eden en yaygın pulmoner vasküler hastalık venöz tromboembolizm olup kronik tromboembolik PH'ye neden olabilir (**Grup 4**).

Dikkat çekici bir şekilde, santral venöz kateterler, kanser tedavisini zorlaştıran Grup 4 PH'nin önemli nedenleridir. Pulmoner arter tıkanıklıklarına bağlı diğer Grup 4 PH nedenlerini anjiyosarkom ve diğer habis tümörleri (örn. renal karsinom, uterin karsinom, testisin germ hücreli tümörleri) kapsar⁶¹⁸.

Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara sahip PH (**Grup 5**), karmaşık ve bazen örtüşen pulmoner vasküler tutulumla komplike olabilen çeşitli durumları içerir: Tümöral PH, pulmoner tümör mikro-embolizmi ve pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopati gibi⁶¹⁹.

Kronik miyeloproliferatif bozuklukları olan hastalarda birden fazla PH nedeni tanımlanmıştır. Kronik miyeloid lösemide, dalak büyümesi ve anemi hiperkinetik sendroma yol açabilir. Polisitemi vera ve esansiyel trombositemide, artmış VTE ve kronik tromboembolik PH riski vardır. Ayrıca, hepatik damarlarda bir kan pıhtısı oluşumu Budd-Chiari sendromuna ve ardından porto-PH'ye yol açabilir. İdiyopatik veya sekonder miyelofibrozu komplike eden pulmoner ekstrasmedüller hematopoez de dispne ve PH'ye katkıda bulunabilir⁶²⁰. PH semptomları, nefes darlığı ve yorgunluk gibi spesifik değildir. Daha sonraki aşamalarda, sağ tarafın KY semptomları gelişebilir.

Sağ ventrikül (SĞV) hipertrofisi için bir EKG alınmalı ve incelenmelidir, ancak normal bir EKG PH'yi dışlamaz.

Ekokardiyografi, kanser tedavisi sırasında PH düşündürülen belirti ve/veya bulgular gelişen hastalarda PH olasılığını değerlendirmek için ilk tercihtir.

- Zirve triküspit yetersizliği hızı (TRV) $\leq 2,8$ m/s olduğunda (tahmini sistolik pulmoner arter basıncı [sPAP] ≤ 35 mmHg'ye eşittir) ve başka PH belirtisi yoksa, PH olasılığı düşüktür.
- Triküspid regurjitan jeti yokluğunda diğer ekokardiyografi bulguları PH şüphesini artırabilir (örn. SĞV/SV bazal çap oranı >1 ; SĞV çıkış yolu hızlanma süresi <105 ms; inferior vena kava çapı >21 mm, azalmış inspiratuar kollaps ile)⁶²⁰.
- PH'ye neden olabilecek kanser ilaçları alan hastalarda başlangıçta TTE düşünülmelidir; ancak, PH'nin kesin tanısı ve PH tedavi kararlarını desteklemek için ***sağ kalp kateterizasyonu*** gereklidir.

DASISION (DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients) çalışmasında, dasatinibe randomize edilen hastaların %5'ine, imatinibe randomize edilen hastaların %0,4'üne kıyasla PH tanısı konmuştur⁶²¹.

- PH gelişen hastalarda dasatinib tedavisine ara verilmeli ve alternatif bir TKI kullanılmalıdır⁶¹⁶. Onkoloji hastalarında genel PH yönetimi, pulmoner hipertansiyonun tanı ve tedavisine yönelik 2022 ESC/ERS (European Respiratory Society) Kılavuzlarına dayanmalıdır⁶²⁰.

Onkoloji ekibi ile hasta multidisipliner yönetim için bir PH merkezine sevk önerilir.

- PH kaynaklı PAH'a neden olan ilaçlarla tedavi edilen KML'li hastalarda, yeni PH olasılığı yüksekse (en yüksek TRV $3,4$ m/s, tahmini ≥ 50 mmHg sPAP'a eşittir) sağ kalp kateterizasyonu ile tanı doğrulanana veya reddedilene kadar potansiyel sorumlu tedavinin kesilmesi önerilir.
- Dasatinib kullanan KML hastalarında, semptomatik PAH gelişirse veya pik TRV $>3,4$ m/s'de asemptomatik bir artış gelişirse, alternatif bir BCR-ABL TKI önerilir. $2,9$ ila $3,4$ m/s arasında değişen yeni asemptomatik tepe TRV geliştiren KML hastalarında dasatinib dozunun azaltılması ve her 4 haftada bir TTE ile tepe TRV'nin yakından izlenmesi düşünülmelidir⁶²⁰.
- Seri izlemede pik TRV normal kalırsa veya hafif yüksekse, TTE izlemesine her 3 ayda bir azaltılarak dasatinib devam edebilir.
- Zirve TRV yükselmeye devam ederse ***sağ kalp kateterizasyonu*** yapılmalı, dasatinib tedavisi durdurulmalı ve PAH doğrulanırsa PAH ilaçları düşünülmelidir.

Öneri Tablosu 37— Kanser tedavisi sırasında pulmoner hipertansiyonun yönetimi için tavsiyeler
[Tavsiye (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Zirve TRV'de >3,4 m/s semptomatik veya asemptomatik artış gelişen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu uygulanması ve dasatinib tedavisinin kesilmesi önerilir [I -C].
- Dasatinib dozunun azaltılması ve zirve TRV'nin ekokardiyografi ile yakından izlenmesi, 2,9 ila 3,4 m/s arasında değişen yeni asemptomatik zirve TRV gelişen hastalarda düşünülmelidir [IIa -C].
- Doğrulanmış dasatinib kaynaklı PAH **c** veya yeni asemptomatik zirve TRV >3,4 m/s olan hastalarda, zirve TRV düzelmesi <2,8 m/s'ye düştükten sonra alternatif bir BCR-ABL inhibitörü önerilir [I -C].

Kısaltmalar: BCL-ABL- Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; PAH- Pulmoner arteriyel hipertansiyon; TRV- Tricuspid regurgitation velocity.

a-Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi.

c-PAH'ın kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu gerektirir.

6.10. Perikardiyal hastalıklar

Perikardit ve perikardiyal efüzyon, göğüs radyasyonu, sitotoksik tedaviler (antrasiklinler, bleomisin, siklofosamid, sitarabin), hedefe yönelik tedaviler (all-trans retinoik asit, arsenik trioksit, dasatinib) ve immün temelli tedaviler (interlökin-2, interferon- α ICI) dahil olmak üzere çok çeşitli kanser tedavileriyle ilişkili olabilir. Terapilerin bir kombinasyonu perikard üzerinde sinerjistik bir etkiye sahip olabilir. obstrüksiyonu) ayırt edilmelidir. Tedaviye bağlı bu komplikasyonlar, progresif kanserden (lokal invazyon, metastatik tutulum veya mediastinal lenfatik drenaj obstrüksiyonu) ve özellikle bağıışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon gibi kanserle ilgili olmayan nedenlerden ayırt edilmelidir⁶²².

- Dikkatli bir klinik hasta hikayesi ve muayene nedeni belirlemeye yardımcı olur. TTE tanı ve tedavide merkezi bir rol oynar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve KMR, perikardiyal inflamasyon ve restriktif fizyoloji hakkında ek bilgi sağlayabilir. Tanı ve tedavi ilkeleri, perikardiyal hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik *2015 ESC Kılavuzuna* uygun olmalıdır⁴⁴⁴, ancak kanser hastalarında dikkate alınması gereken bazı özel konular vardır⁴⁸².

6.10.1. Perikardit

Kanserli hastalarda perikardit tanısı kanserli olmayanlarla aynı prensiplere göre yapılır ancak semptomlar atipik olabilir⁴⁴⁴. Radyasyonun neden olduğu akut perikardit, günümüzde daha düşük dozlar ve gelişmiş radyasyon teknikleri nedeniyle nadir hale gelmiştir.

- Tedaviden sonraki günler ila haftalar içinde ortaya çıkar ve genellikle kendi kendini sınırlar, ancak yıllar sonra restriktif perikardite dönüşebilir (**Bölüm 8.6**). Geleneksel kanser tedavilerinin neden olduğu perikardit, genellikle standart tedaviyle veya tedavinin kesilmesinden sonra düzelir⁴⁴⁴. Kanser tedavisine ara verilmesi kardiyo-onkoloji ekibi ile tartışılmalıdır.
- **Kontrendikasyon yoksa anti-inflamatuvar ilaçlar (örn. ibuprofen) ve kolşisin ile tedavi, tekrar müdahale gerektiren nüks oranını azalttığı için önerilir**⁶²³.
- Orta veya şiddetli efüzyon ile şiddetli ICI ilişkili perikarditi olan hastalarda, kardiyak tamponad durumunda perikardiyosentezin yanı sıra kolşisin ile birlikte veya tek başına ICI kesilmesi ve yüksek doz steroidler (metilprednizolon 1 mg/kg/gün) önerilir^{624,62}.
- Dirençli perikardit durumunda, immünosupresif ilaçlar düşünülmelidir.
- Düşük ila orta dozlarda steroidler, ICI ile ilişkili perikardit dışında yalnızca dirençli vakalar için endikedir⁴⁴⁴.

- Komplike olmayan ICI ile ilişkili perikardit için, ICI'ye devam edilebilir ve kolşisin veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar düşünülebilir^{326,444}.
- ICI'nin kesilmesi gereken hastalar için, perikardiyal hastalık düzeldikten sonra ve yakın izleme altında bir MDT görüşmesinde ICI'nin yeniden başlatılması düşünülebilir.

ICI ile ilişkili perikarditin medyan başlangıç süresi 30 gündür. Retrospektif izleme çalışmaları ve özellikle eşlik eden miyokardit durumunda kötü prognoz ile ilişkilidir^{444,624}.

- Şiddetli ICI ile ilişkili perikarditi olan hastalarda orta veya
- şiddetli efüzyon, ICI kesilmesi ve kolşisinle birlikte veya tek başına yüksek doz steroidler (metilprednizolon 1 mg/kg/gün) ve kardiyak tamponad durumunda perikardiyosentez önerilir^{624,625}.
- Dirençli perikardit durumunda, immünoşüpresif ilaçlar düşünülmelidir.
- Komplike olmayan ICI ile ilişkili perikardit için, ICI'ye devam edilebilir ve kolşisin veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar düşünülebilir^{326,444}.
- ICI'nin kesilmesi gereken hastalar için, perikardiyal hastalık düzeldikten sonra ve yakın izleme altında bir MDT görüşmesinde ICI'nin yeniden başlatılması düşünülebilir.

6.10.2. Perikardiyal efüzyon

Perikardiyal efüzyonlar sıklıkla kanserli hastalarda rastlantısal bir bulgu olarak görülür. Kanser tedavisi, vakaların %30'unda perikardiyal efüzyonun nedenidir, ancak bu, kanserde ICI'nin genişleyen kullanımıyla artabilir. Direk (akciğer, özofagus, meme) veya metastatik invazyon (hematolojik maligniteler, yumurtalık, melanom) veya lenf düğümü tıkanıklığının neden olduğu malinite ile ilişkili perikardiyal efüzyonlar genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. Klinik tablo efüzyonun boyutu ve büyüme hızına bağlıdır⁴⁴⁴. Malinite ile ilişkili perikardiyal efüzyonlar, kardiyak tamponad ile başvuran hastaların >%30'unu oluşturur⁶²⁶ ve genellikle yavaş gelişir ve tanı anında malin olmayan perikardiyal efüzyonlara kıyasla daha büyük perikardiyal efüzyonlara neden olur. Yönetim, sebebin belirlenmesi ve hemodinamik etkinin değerlendirilmesinden oluşur.

- **Küçük ila orta büyüklükteki efüzyonlar** (>4 ve <20 mm), ilk tanıdan 7-14 gün sonra ve daha sonra da 4-6 haftalık aralıklarla yeniden değerlendirme ile izlenebilir^{444,627}.
- **Tamponad** bulguları olan stabil olmayan hastalarda, potansiyel komplikasyonları en aza indirmek için cerrahi perikardiyotomi yerine hemen ekokardiyografi kılavuzluğunda perkütan **perikardiyosentez** tercih edilir⁶²⁸.
- Malign perikardiyal efüzyonlara bağlı kardiyak tamponadlı hastalarda, **kolşisin** klinik sonuçları düzeltmek ve tekrar girişim oranını azaltmak için yararlı olabilir⁶²³. ICI ile ilişkili perikardiyal efüzyonun drenajı nadiren gereklidir⁶²⁹, **kortikosteroidler** düşünülmelidir⁶³⁰.
- Radyasyona duyarlı tümörler için sitostatik/skleroza ajanlar ve **kolşisin'in** ⁶²³ intraperikardiyal damlatılması, ve, drenajdan sonra radyasyon nüksünü azaltabilir.
- Acil perikardiyosentezden sonra tekrarlayan **malin perikardiyal efüzyonlar** olması durumunda balon perikardiyotomi veya cerrahi ile plöroperikardiyal veya plöroperitoneal bir pencere oluşturulması düşünülmelidir⁴⁴⁴.
- Kardiyak tamponad gelişmeden önce büyük (≥ 20 mm) veya hızla genişleyen malin perikardiyal efüzyonları olan stabil hastalarda perkütan yaklaşım mümkün değilse cerrahi **perikardiyal pencere** düşünülmelidir.

Öneri Tablosu 38— Kanser tedavisi alan hastalarda perikardiyal hastalıkların yönetimi için tavsiyeler
[Tavsiyeler (sınıf ^a) (Düzey ^b)]

Genel

- 2015 ESC perikardiyal hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik Kılavuz İlkeleri kanserli hastalar için de önerilir ve kanser tedavisine ara verilmeden önce multidisipliner bir tartışma gereklidir⁴⁴⁴ [I -C].
- Perkütan yaklaşım uygun değilse veya tekrarlayan malin perikardiyal efüzyon vakalarında cerrahi bir **perikardiyal pencere** düşünülmelidir [IIa -C].
- Nüksün önlenmesi için sitostatik veya sklerozan ajanların intraperikardiyal boşluğa damlatılması düşünülebilir [IIb -C].

ICI ile ilişkili perikarditin teşhisi ve yönetimi

- Çok modelli KV görüntüleme (ekokardiyografi, KMR+ BT), EKG ve kardiyak biyomarkerlerin ölçümü, tanıyı doğrulamak, perikardiyal hastalığın hemodinamik sonuçlarını değerlendirmek ve ilişkili miyokarditi dışlamak için önerilir [I -C].
- ICI ilişkili perikarditli hastalarda prednizolon ve kolşisin önerilir.^{326,624,625,630} [I -C].
- ICI ile ilişkili olduğu doğrulanmış orta-şiddetli perikardiyal efüzyonlu perikardit hastalarda ICI tedavisine ara verilmesi önerilir [I -C].
- ICI tedavisine yeniden başlamadan önce multidisipliner bir tartışma önerilir [I -C].

Kısaltmalar: KMR- Kardiyak manyetik rezonans; BT- Bilgisayarlı tomografi; KV-Kardiyovasküler; ESC- European Society of Cardiology; ICI- Immune checkpoint inhibitors.

7. Kanser tedavisinin sonu kardiyovasküler risk değerlendirmesi

7.1. Kardiyotoksik antikanser tedavisinden sonraki ilk yıl boyunca kardiyovasküler değerlendirme

Kanser tedavisi sonu KV risk değerlendirmesi son kardiyotoksik kanser tedavisinden sonraki ilk 12 ayı kapsar. Bu tavsiyeler kardiyotoksik kanser tedavisinin uzun vadeli iyi bir prognozla başarıyla tamamlandığı durumlardır. Bu tavsiyeler, kanser ilerlemesi nedeniyle kanser tedavileri kesildiğinde ve prognoz kötü olduğunda veya yaşam sonu bakımının endike olduğu durumlarda belirtilmez. Kanserli seçilmiş hastalar uzun süreli onkoloji tedavilerine devam eder. Örn. östrojen reseptörü pozitif erken invaziv meme kanserli kadınlar. Bu örnekte tedavi sonu risk değerlendirmesi, son antrasiklin veya trastuzumab dozundan itibaren zaman noktasını ifade eder.

Yüksek riskli hastalar, kardiyotoksik kanser tedavilerinin bitiminde klinik özellikler, tedavi sırasında CTR-CVT öyküsü ve yüksek kardiyak biyomarkerler ve/veya takipte anormal KV görüntüleme bulgularıyla belirlenebilir^{53,54,92}. Kardiyak serum biyomarkerleri (NP ve cTn), gelecekteki KV olaylar için yüksek negatif öngörü değerleri göz önüne alındığında yararlıdır^{197,631}.

Antrasiklin bazlı kemoterapiden sonra SVEF'yi değerlendiren kanserli 2625 erişkin hastayla yapılan prospektif bir çalışmada, CTRCD'nin genel insidansı %9 idi; olguların %98'i kemoterapiden sonraki 12 ay içinde tespit edilebildi ve kemoterapiden CTRCD tespitine kadar

geçen medyan süre 3,5 aydı (interkuartil) aralık 3–6 ay)²⁰⁸. **ACE-I tedavisine yanıt, kemoterapinin sonu ile CTRCD saptanması arasındaki süre uzadığında azaldı**; tedavinin >6 ay ertelendiği hastalarda SVEF’de tam düzelme gözlenmedi⁴²⁵.

- Tedavi sonu değerlendirmesi sırasında antrasiklin kemoterapisinin tamamlanmasından sonra cTn ölçümü düşünülmelidir. Antrasiklin kemoterapisinden sonra cTnI’deki artışlar, ileride kardiyak fonksiyon bozukluğu riski taşıyan ve daha sonra KV korumadan yararlanacak hastaları belirler⁴.
- Kanserli hastaların potansiyel artmış KVH riskleri konusunda eğitilmesi ve uygun sağlıklı yaşam tarzı seçimleri yapmaları için desteklenmesi önerilir. CS’ye ayrıca olası KVH’nin erken belirtileri ve semptomlarını derhal bildirilmesi ve sağlık ekiplerini önceki kardiyotoksik kanser tedavileri hakkında bilgilendirmesi tavsiye edilmelidir.
- Hipertansiyon, DM ve dislipidemi içeren CVRF, kanserden hayatta kalanlar(CS- cancer survivor)’de gelecekteki KV olayların olasılığı ile ilişkilidir ve kanser tedavisi tamamlandıktan sonra iyi kontrol edilmelidir^{31,632,633}.

7.2. Hangi kanserden sağ kurtulanlara kanser tedavisinden sonraki ilk yılda kardiyovasküler izleme gerektirir?

Tedavi sonu risk değerlendirmesi, aşağıdaki kriterlere dayalı olarak uzun süreli KV izleme gerektiren yüksek riskli CS’leri ideal olarak tanımlar (**Tablo 10**):

- (1) HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarına göre başlangıçta yüksek veya çok yüksek risk¹² (**Bölüm 4**).
- (2) Uzun süreli KV komplikasyon riski yüksek olan kardiyotoksik kanser tedavisi^{7,21} (**Bölüm 8**).
- (3) Kanser tedavisi sırasında teşhis edilen orta veya şiddetli CTR-CVT (**Tablo 3**)⁶⁸.
- (4) Ekokardiyografi ile saptanan kardiyak fonksiyonda gelişen yeni anormallikler, yeni yükselmiş kardiyak serum biyomarkerleri veya tedavi sonu değerlendirmesinde (tedaviden 3 veya 12 ay sonra) saptanan yeni KV semptomları^{68,208}.

Kardiyotoksik kanser tedavisinden sonra ilk KV değerlendirmesinin zamanlaması, başlangıçtaki KV değerlendirme tarafından tanımlanan riske, kanser tedavisinin türüne ve tedavi sırasında CTR-CVT teşhisi konup konulmadığına bağlıdır.

- **Asemptomatik yüksek riskli** hastalarda (**Tablo 10**), kanser tedavisinin tamamlanmasından 3 ve 12 ay sonra ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerler önerilir^{53,54,59,61,68,148,208,425}.
- **Asemptomatik orta riskli hastalarda** (KV toksisiteye göre bazal risk sınıflandırması), ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerleri, kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde düşünülmelidir^{53,54,59,61,68,148,208}.
- **Asemptomatik düşük riskli hastalarda** (KV toksisite başlangıç risk sınıflandırmasına göre), kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerleri düşünülebilir⁶³⁴.
- **Herhangi bir CTR-CVT (özellikle CTRCD) için KV tedavilere (ACE-I/ARB/ARNİ, beta blokerler, MRA, SGLT-2 inhibitörleri, antihipertansif ilaçlar, antiaritmik ilaçlar, antitrombotik tedaviler, statinler) başlayan tüm hastaların kanser tedavisini tamamladıktan 3, 6 ve 12 ay sonra bunlar klinik olarak, EKG, ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerleri (SV sistolik fonksiyon bozukluğu/ KY potansiyel bir risk) ile değerlendirilmelidir.**

KY veya diğer CTR-CVT'li kanserli hastalar için palyatif ve yaşam sonu bakıma yönelik MDT'ye dayalı bir yaklaşım, genel ESC Yönergelerine göre semptomların giderilmesine odaklanmalıdır.

Tablo 10. Kanser tedavisinin sonunda kardiyovasküler risk değerlendirmesinde gelecekteki kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri

Yüksek-riskli durumlar

HFA-ICOS değerlendirmesine dayalı olarak yüksek ve çok yüksek temel KV toksisite riski

- Uzun süreli KV komplikasyon riskinin yüksek olduğu kanıtlanmış spesifik antikanser tedavisi ^a

Doxorubicin ^b ≥ 250 mg/m²

RT > 15 Gy MHD ^c

Both doxorubicin ^b ≥ 100 mg/m² and RT 5–15 Gy MHD ^d

Yüksek-risk HSCT hastalar ^e

Kanser tedavisi sırasında orta veya şiddetli CTR-CVT (özellikle CTRCD), ICI ile ilişkili miyokardit, kardiyak aritmiler veya ciddi vasküler toksisiteler (ACS, inme, PVD)

Tedavi değerlendirmesinin sonunda ekokardiyografide ve/veya kardiyak serum biyomarkerlerinde yeni KV semptomlar veya yeni asemptomatik anormallikler

Kısaltmalar: AKS- Akut koroner sendromlar; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction; CTR-CVT- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity; KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- Cardiovascular risk factors; GVHD- Graft vs. host disease (greft veya konak hastalığı); Gy- Gray; HFA, Heart Failure Association; HSCT- Haematopoietic stem cell transplantation; ICI- İmmune checkpoint inhibitors; ICOS- International Cardio-Oncology Society; MHD- Mean heart dose; PVD- peripheral vascular disease; RT- Radyoterapi.

a- MHD'ye dayalı RT risk sınıflandırması, kardiyak radyasyona maruz kalmayı doğru şekilde yansıtmayabilen, reçete edilen doza dayalı kategorizasyon yerine önerilir.

Doz dağılımına ve belirli kardiyak alt yapıların (klinik risk faktörlerinin yanı sıra) maruz kalmasına bağlı olarak, tedavi ekibi hastanın daha yüksek bir risk kategorisine ait olduğuna karar verebilir. Ek olarak, kalbin yalnızca küçük bir bölümü nispeten yüksek reçete edilen doza maruz kalırsa (yani yalnızca sol memeye veya sol göğüs duvarına RT), hastanın daha düşük risk kategorisine ait olduğu yargısına varılabilir.

b- Veya doxorubicin eşdeğer.

c- Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT $\geq$ 35 Gy reçete edildi

d- Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT 15–34 Gy reçete edildi.

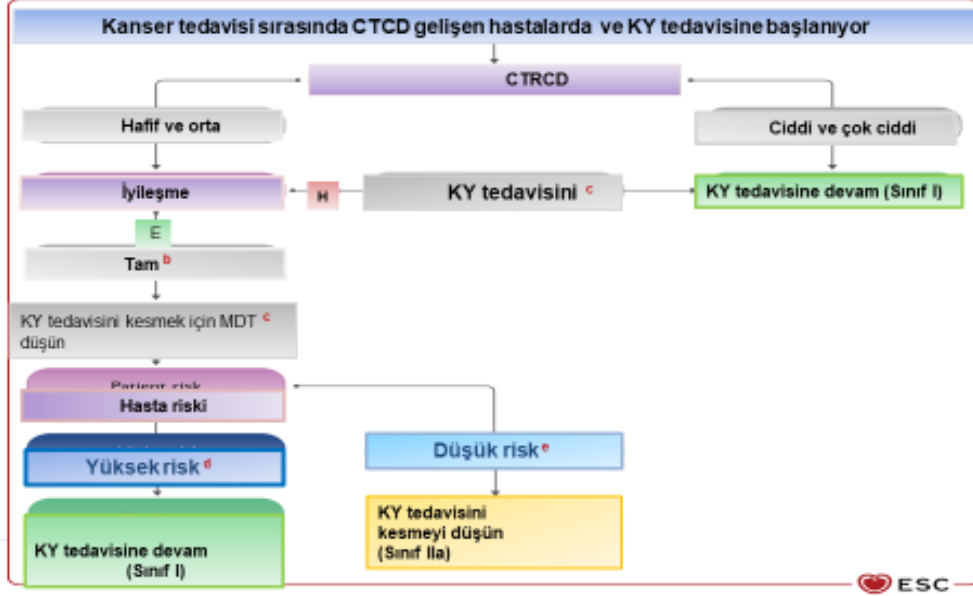
e- Yüksek riskli HSCT hastaları: allojenik HSCT; önceden var olan CVD veya çoklu kontrolsüz CVRF; kanser tedavisi öyküsü (mediastinal veya manto alanı radyasyonu, alkilleyici ajanlar, >250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri); koşullandırma şemaları (tüm vücut ışınlaması, alkile edici maddeler); GVHD'nin gelişimi

7.3. Tedavi sonu değerlendirmesinde kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyonun yönetimi

Bu tedavi sonu değerlendirmesi sırasında, CTRCD'yi tedavi etmek için kanser tedavisi sırasında başlatılan kardiyoprotektif ilaçların gözden geçirilmesi önerilir (**Figür 37**).

- Normal TTE ve kardiyak serum biyomarkerleri ile tamamen iyileşen asemptomatik hafif veya orta dereceli KTRCD'li seçilmiş hastalarda, MDT görüşmesinden sonra KV ilacı kesme denemesi düşünülmelidir. Bu, trastuzumab'a sekonder asemptomatik hafif veya orta dereceli CTRCD'den sonra, özellikle antrasiklin kemoterapisine maruz kalmamış, HER2+ BC'den sağ kurtulan daha genç hastalarda yaygındır.
- Kardiyak fonksiyonun normal kalmasını sağlamak için daha önce CTRCD'si olan hastalarda KV medikasyonun kesilmesinin ardından TTE ve kardiyak serum biyomarkerleri ile kardiyak fonksiyonun daha fazla değerlendirilmesi önerilir.
- Yüksek tekrarlayan KY oranı nedeniyle genellikle orta ve şiddetli semptomatik veya şiddetli asemptomatik CTRCD'si olan hastalarda uzun süreli KV ilaç tedavisine devam edilmesi önerilir.
- Tedavi sonu değerlendirmelerinde normal sol ventrikül fonksiyonlarını geri kazanamayan hafif veya orta KTRKD'li CS'de de uzun süreli tedavi önerilir (**Figür 37**).

Figür 37. Kanser tedavisinden sonra kanser tedavisine ilişkili kardiyak disfonksiyonun yönetimi.



Figür 37- Kanser tedavisinden sonra kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyonun yönetimi

Kısaltmalar: CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction(kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; GLS- Global longitudinal strain; HF, KY- Kalp yetersizliği; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; SV- Sol ventrikül ; SVEF- SV ejeksiyon fraksiyonu; MDT- Multidisciplinary team; H- Hayır; E- Evet.

a- Kısmi iyileşme veya iyileşme olmaması: tam iyileşme için tüm kriterleri karşılamayan hastalar.

b- Tam iyileşme: KY bulgu veya semptomu yok + SVEF>%50 + GLS normal aralıkta veya başlangıç ölçümlerine benzer + kardiyak serum biyomarkerleri normal aralıkta veya başlangıç ölçümlerine benzer.

c- Her hastanın **CTRCD yörüngesi** benzersiz ve dinamiktir ve KY tedavisinin geri çekilmesi, hastaları düşük veya yüksek risk kategorilerine ayırmaya yardımcı olan birkaç kilit noktayı dikkate alan bir MDT gerektirir. **Bir MDT tartışması sırasında göz önünde bulundurulması gereken kilit noktalar** şunlardır: HFA-ICOS temel KV toksisite risk değerlendirmesi, KV ilaç tedavisi için önceden var olan endikasyonlar, CTRCD'ye neden olan kanser tedavisi sınıfı (genellikle geri döndürülebilir - genellikle geri döndürülemez), iyileşmeden önce CTRCD'nin büyüklüğü ve süresi, SV fonksiyonunu, ailede kardiyomiyopati öyküsünü veya bilinen kardiyomiyopati gen taşıyıcısını iyileştirmek için gereken KY tedavisinin yoğunluğu (bkz. Bölüm 4.8).

d- Bkz. Tablo 10.

e- Düşük riskli hasta özellikleri: düşük ile orta arasında KV toksisite riski (HFA-ICOS risk değerlendirmesi), KV ilaç için önceden endikasyon yok, genellikle geri dönüşümlü miyokardiyal hasarla ilişkili kanser tedavisi, asemptomatik hafif CTRCD, KY tedavisi altında erken kardiyak fonksiyon iyileşmesi (3-6 ay), ailede kardiyomiyopati öyküsü yok.

7.4. Tedavi sonu değerlendirme sırasında kardiyopulmoner egzersiz testi ve sağlık (fitness [formda olma])

Kalp-solunum sağlığı (CRF = cardio-respiratory fitness) bozukluğu, kanser tedavisini takiben hasta sonucunun güçlü bir göstergesidir ve kanserden hayatta kalanlarda (CS) bir müdahale hedefidir. Düşük CRF, düşük yaşam kalitesi, yüksek morbidite, kalbin düşük egzersiz fonksiyonu ve daha kötü KVH risk profili ile ilişkilidir ve CS'de tüm nedenlere, kansere ve KVH'ye bağlı mortalitenin güçlü, bağımsız bir göstergesidir^{119,120}. Son kanıtlar, CS'de KVH ile ilişkili mortalite riskinin, CRF'deki her 1 metabolik eşdeğer (3,5 mL O₂/kg/dk) artış için %14 azaldığını göstermiştir¹²⁰. **Kardiyo-pulmoner egzersiz testi** (CPET= Cardiopulmonary exercise testing), kardiyak rehabilitasyondan önemli ölçüde fayda sağlayabilecek efor kısıtlılığı olan CS için düşünülebilir.

- CPET için uygun hastalar: Daha yüksek dozlarda antrasiklin kemoterapisi ve/veya kalp dahil bir hacme kadar RT ile tedavi edilenleri; başlangıçta yüksek KV toksisite riski olan hastaları; kanser tedavisi sırasında CTRCD gelişen hastaları ve tedavi sonu değerlendirmelerinde SV fonksiyonlarında yeni anormallikler tespit edilenleri içerir¹.
- Kardiyo-pulmoner egzersiz testi (CPET) azalmış fiziksel kapasitenin teşhisinde ve KV ve KV olmayan nedenlerin belirlenmesinde objektif bir araç olabilir⁶³⁵.

7.5. Kardiyak rehabilitasyonun rolü

Egzersiz, CRF bozukluğu⁶³⁶, KV hasarı ve önceden var olan ve yeni CVRF¹³⁷ dahil olmak üzere CS'de CTR-CVT'nin birden fazla rakip mekanizmasını önleyen ve tedavi eden güçlü, çok hedefli bir tedavidir.

Egzersiz reçete etmek, kişinin fitness düzeyine göre kişiselleştirilmiş ve fizyolojik adaptasyonu optimize etmek için sistematik olarak ilerleyen tedavi edici egzersizin verilmesini kolaylaştırır⁶³⁷.

Mevcut kanıtlar, denetimli egzersiz tedavisinin (**yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman** HIIT [high-intensity interval training] dahil) güvenli olduğu, iyi tolere edildiği, CTR-CVT riskini azalttığı ve CRF'yi düzelttiğini göstermektedir⁶³⁸. Ayrıca HIIT, kanserli hastalarda tedavi öncesi, aktif ve tedavi sonrası koşullarda CVRF⁴⁶⁰ ve CV riskini⁶³⁹ azaltır. CRF, fiziksel aktivite davranışı, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki HIIT ile ilgili faydalar, girişimden sonra aylarca devam eder^{640,641}. HIIT yaşlı ve zayıf hastalarda uygulanabilir olmayabilir⁶⁴². Özel kardiyo-onkoloji rehabilitasyon programları şu anda geliştirilme aşamasındadır¹¹.

Tavsiye Tablosu 39— Kanser tedavisi sonu kardiyovasküler risk değerlendirmesi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzye ^b)]

- Kanser hastalarının uygun sağlıklı yaşam tarzı seçimleri yapmaları için eğitilmesi ve desteklenmesi önerilir **c** [I -C].
- KVH'nin erken bulgu ve semptomlarının tanınması konusunda kanser hastalarına eğitim verilmesi önerilir [I -C].
- KVRf değerlendirmesi, kanser tedavisinden sonraki ilk yıl boyunca **c**,^{12,22,31,632,643} ve sonrasında klinik uygulamada KVH'nin önlenmesine ilişkin 2021 ESC Kılavuzuna göre önerilir¹⁹[I -B].

- Asemptomatik yüksek riskli hastalarda **d**, kanser tedavisinin tamamlanmasından 3 ve 12 ay sonra ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerleri alınması önerilir^{53,54,59,61,68,148,208,425} [**I -B**].
- Asemptomatik orta riskli hastalarda **e**, kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerlerin kontrol edilmesi düşünülmelidir^{53,54,59,61,68,148,208} [**IIa -B**].
- Asemptomatik düşük riskli hastalarda **e**, kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerlerin alınması düşünülebilir.⁶³⁴ [**IIb -C**].
- Tedavi değerlendirmesinin sonunda yeni kardiyak semptomları ve/veya ekokardiyografi ve/veya kardiyak serum biyomarkerlerinde görülen yeni asemptomatik anormallikler olan kanserli hastaların kardiyolojiye sevk önerilir¹¹ [**I -C**].
- Kanser tedavisinden 12 ay sonra egzersiz intoleransı devam eden ve istirahat ekokardiyogramı ve kardiyak biyomarkerleri normal olan seçilmiş hastalarda egzersiz **stres ekokardiyografi** ve/veya **kardiyo-pulmoner egzersiz testi** (CPET) düşünülebilir [**IIb -C**].
- Hedefe yönelik kardiyak rehabilitasyon, yüksek KV riski olan CS'de düşünülmelidir⁶³⁸⁻⁶⁴⁰ [**IIa -B**].
- Kanser tedavisi sırasında şiddetli CTRCD gelişen hastalarda uzun süreli kardiyak ilaç tedavisine devam edilmesi önerilir [**I -C**].
- Kanser tedavisi sırasında TKI aracılı hipertansiyon gelişen hastalarda KV takip ve tedavi optimizasyonu önerilir^{644,645} [**I -C**].
- Kanser tedavisi sırasında vasküler toksisite gelişen hastalarda KV takip ve tedavi optimizasyonu önerilir^{10,237} [**I -C**].
- Kanser tedavisi sırasında QT uzaması veya UQTS gelişen hastalarda EKG takibi önerilir⁶⁴⁶ [**I -C**].

Kısaltmalar: CPET- Kardiyopulmoner egzersiz testi; CS- Cancer survivors; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (Kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- cardiovascular risk factors (Kardiyovasküler risk faktörleri); DM- Diabetes mellitus; ESC- European Society of Cardiology; UQTS- Uzun QT sendromu; TKI- Tyrosine kinase inhibitors.

a-Tavsiye sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

c- Hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigarayı bırakma, obezite durumunda kilo verme ve yeterli miktarda egzersiz dahil.

d- Yüksek riskli hastalar: bkz. **Tablo 10**.

e- Orta veya düşük riskli hastalar: KV toksisite temel risk sınıflandırmasına göre.

f- Kardiyo-onkoloji sevk mümkün olduğunda tavsiye edilir; alternatif olarak hasta, kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip bir kardiyologa sevk edilmelidir.

8. Kanserden kurtulanlarda uzun süreli takip ve kronik kardiyovasküler komplikasyonlar

8.1. Kanserden kurtulanlar

8.1.1. Çocukluk ve ergenlik kanserinden kurtulan erişkinler

Kanserli çocuk ve ergenlerin hayatta kalma oranları son on yıllarda önemli ölçüde artmıştır ve şu anda 5 yıllık sağkalım oranları %80'i aşmaktadır⁶⁴⁷. Bununla birlikte, büyüyen çocukluk ve ergen CS popülasyonundaki kanserin uzun vadeli sağlık etkileri önemli bir endişe kaynağıdır⁶⁴⁸.

- CTR-CVT, antrasiklin tedavisinin bir sonucu olarak, mitoksantron ve/veya göğse yönelik RT, kardiyotoksik tedavinin tipine bağlı olarak, CTRCD (*Cancer therapy-related cardiac dysfunction*)'nin yanı sıra kalp kapak hastalığı (KKH), KAH, aritmiler, otonomik disfonksiyon, perikardiyal hastalık ve erken KV mortalite olarak da ortaya çıkabilir^{643,649}.
- **Kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon** (CTRCD) , kardiyotoksik kanser tedavisi alan çocukluk çağı kanserden hayatta kalanlar (CS)'de en sık görülen geç etkilerden biridir ve yaşamın sonraki dönemlerinde anlamlı morbidite ve kanser dışı mortaliteye katkıda bulunur⁶⁵⁰. CTRCD'nin kümülatif insidansı, uygulanan tanı kriterlerine ve çalışılan popülasyona bağlı olarak ve 40-45 yaşlarında %4,8 ila %10,6 arasında değişir⁶⁵¹. Kalbi içeren bir alana RT, CTRCD ve kapak ve damar komplikasyonları riskini artırır⁶⁵².
- Pediatrik CS'lerin "*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*"a göre izlenmesi önerilir⁶⁵³. Bu, antrasiklin kemoterapisinin toplam kümülatif dozuna ve verilen MHD'ye dayalı risk sınıflandırmasını içerir

(**Tablo 11**).

Sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmek için CVRF ve eğitimin yıllık olarak gözden geçirilmesi önerilir. TTE ile CV incelemesinin sıklığı riske bağlıdır.

- **Orta riskli çocukluk ve ergen erişkin CS için her 5 yılda bir ve yüksek riskli çocukluk ve ergen erişkin CS için her 2 yılda bir KV incelemesi düşünülmelidir.** Yakın tarihli bir retrospektif analiz, kanser teşhisinden 5 yıl sonra SVEF belirlenmesinin uzun vadeli çocukluk çağı CS risk sınıflandırmasını düzelttiğini göstermiştir. %40-49'luk bir SVEF, korunmuş bir VEF'ye (≥ 50) sahip hastalarla karşılaştırıldığında 10 yıllık takipte SVEF < 40 için neredeyse sekiz kat artmış risk ile ilişkilidir⁶⁵⁴.
- Yüksek riskli hayatta kalanlar için ömür boyu sürveyans önerilir⁷.

Tablo 11. Çocukluk ve ergenlik döneminde kanserden kurtulan asemptomatik erişkinler için risk kategorileri

Risk kategorisi	RT do ^a (Gy MHD)	Toplam toplanmış doxorubicin ^b Dozu (mg/m ²)	Kombinasyon tedavisi	
			RT dozu ^a (Gy MHD)	Toplan toplanmış doxorubicin ^b dozu (mg/m ²)
Çok yüksek risk	>25 ^c	≥ 400	>15 ^c	≥ 100
Yüksek risk	>15-25 ^c	250–399	5–15 ^d	≥ 100

		Kombinasyon tedavisi		
Risk kategorisi	RT do ^a (Gy MHD)	Toplam toplanmış doxorubicin ^b Dozu (mg/m ²)	RT dozu ^a (Gy MHD)	Toplan toplanmış doxorubicin ^b dozu (mg/m ²)
Orta risk	5–15 ^d	100–249	<5 ^e	≥100
Düşük risk	<5 ^e	<100	–	

Kısaltmalar: Gy- Gray; MHD- Mean heart dose (Ortalama kalp dozu); RT- Radyoterapi.

- a-** MHD'ye dayalı RT risk kategorizasyonu kardiyak radyasyon maruziyetini doğru şekilde yansıtamayabilen reçete edilen doza dayalı kategorizasyon yerine önerilir. Doz dağılımına ve belirli kardiyak alt yapıların (klinik risk faktörlerinin yanı sıra) maruz kalmasına bağlı olarak, tedavi ekibi hastanın daha yüksek bir risk kategorisine ait olduğuna karar verebilir. Ek olarak, kalbin yalnızca küçük bir bölümü reçete edilen nispeten yüksek bir doza maruz kalırsa, bir hastanın daha düşük bir risk kategorisine ait olduğu yargısına varılabilir.
- b-** Veya doksorubisin eşdeğeri.
- c-** Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT ≥ 35 Gy reçete edildi. Bu durumda, kardiyak maruz kalma hakkındaki sınırlı bilgilerin, yüksek ve çok yüksek risk kategorileri arasında ayırım yapılmasına izin vermediğini unutmayın.
- d-** Veya MHD yoksa kalbi açığa çıkaran bir hacime RT 15–34 Gy reçete edildi.
- e-** Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT < 15 Gy reçete edildi.

Öneri Tablosu 40—Kanserden kurtulan çocukluk ve ergen asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler izleme için öneriler
[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Kalp dahil bir hacme kadar antrasiklinler, mitoksantron ve/veya RT ile tedavi edilen çocukluk ve ergenlik çağındaki CS olan yetişkinlerin ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının artmış KV riskleri konusunda eğitilmesi önerilir⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁷ [I -B].
- Kalp dahil bir hacme antrasiklinler, mitoksantron ve/veya RT ile tedavi edilen çocukluk ve adölesan CS'li erişkinlerde değiştirilebilir CVRF^c için yıllık tarama önerilir [I -C].
- KV değerlendirmesi **d**, kadın çocukluk ve adölesan CS'de gebelikten önce veya ilk trimesterde önerilir [I -C].
- Ekokardiyografi izlemesi, yüksek riskli çocukluk ve ergen CS olan erişkinlerde ^e her 2 yılda bir düşünülmelidir [IIa -B].

- Orta riskli çocukluk ve ergen **e** CS erişkinlerde her 5 yılda bir ekokardiyografi ile izleme düşünülmelidir^{7,654} [IIa -B].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; CS, cancer survivors (kanserden hayatta kalanlar); KV,- Kardiyovasküler; KVRf- KV risk faktörleri; DM,-Diabetes mellitus; HbA1c- Glycated haemoglobin; RT- Radyoterapi ; TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

a-Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara kullanımı, alkol alımı, sağlıklı beslenme, dislipidemi, hipertansiyon, DM.

d- KB, lipidler, açlık glukozu, HbA1c, EKG ve TTE.

e- Bakınız **Tablo 11**.

8.1.2. Erişkin kanserden kurtulanlar

Uzun süreli kanserden sağkalım bakımı, ilerleyen bir araştırma alanıdır. Hayatta kalan pek çok kişi, CTR-CVT dahil olmak üzere yaşamları boyunca kanser ve tedaviye bağlı çeşitli geç etkiler yaşayacaktır. Fiziksel ve psikososyal sağlık durumlarını etkilemenin yanı sıra, bunlar yaşam beklentisi ve yaşam kalitesini düşürebilir. Bu, bazı kanser türlerinde, KVH riski özellikle CTRCD riski - kanser mortalitesini aştığında geçerlidir^{658,659}. Ölümcül kalp hastalığı riski, genel popülasyonla karşılaştırıldığında birkaç katı (solid) kanser ve lenfomadan kurtulanlarda iki kattan fazla artmıştır⁶⁶⁰⁻⁶⁶².

- Tedavinin sonunda KV risk değerlendirmesi (*Bölüm 7*), kanser tedavisini tamamladıktan sonraki ilk 12 aydan sonra uzun süreli kardiyoloji takibine ihtiyaç duyan CS'leri tanımlar. Tedavi sonu değerlendirmelerinde yeni veya devam eden anormallikleri olan asemptomatik CS'ler, gelecek KV olaylar için yüksek risk altında olarak tanımlanabilir ve bunlarınuzun süreli gözetimleri gerekebilir.

Spesifik kanser tedavileri, antrasiklin kemoterapisi ve kalbin RT tedavi volumu içinde kaldığı RT dahil uzun vadeli KV toksisite açısından en yüksek riski taşır.

- Progresif RT ile ilişkili KV toksisite tipik olarak ilk tedaviden 5-10 yıl sonra gelişir ve genel popülasyona göre altı kata kadar daha yüksek bir insidanda KAH ve KY'ye neden olabilir.
- Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalitenin artması, Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, meme kanseri ve akciğer kanseri olan hastalarda radyasyonla ilişkili kalp hastalığına bağlanmıştır⁶⁶³⁻⁶⁶⁵.
- Radyasyona bağlı KV komplikasyonların insidansı ve ilerlemesi, KV dokuya verilen doza ve eş zamanlı kanser tedavilerine ve önceden var olan KVH, KVRf ve yaş gibi hasta özelliklerine bağlıdır^{389,400}.

HSCT gerektiren (Haematopoietic stem cell transplantation) CS'de geç KV komplikasyonlar da görülmektedir.

- HSCT'den 15 yıl sonra kadınlarda KY insidansı %14.5'e kadar çıkmaktadır. HSCT'yi takiben KVH için risk faktörleri arasında yaş, antrasiklin dozu, göğüs radyasyonuna maruz kalma, hipertansiyon, DM ve sigara kullanımı yer alır⁶⁶⁶. CV toksisite risklerine (*Tablo 12*) dayalı uzun vadeli takip hasta eğitimini ve CVRF optimizasyonunu içerir.
- CVRF kontrolünü optimize etmek, sağlıklı bir yaşam tarzını desteklemek ve semptomları gözden geçirmek için tüm erişkin CS'ler için yıllık klinik KV risk değerlendirmesi önerilir. Bu, birinci basamak sağlık hizmetleri veya KVRf yönetiminde uzmanlığa sahip bir KV tıp uzmanı ile işbirliği içinde yapılabilir.
- Gelecekte KVH riski yüksek veya çok yüksek olan CS, **yüksek erken risk** (kanseri tedavisinin tamamlanmasından sonraki 5 yıl içinde) ve **yüksek geç risk** (tedavinin

tamamlanmasından 30 yıl sonra) olarak ayrılabilir. Diğer tamamlayıcı testlerin zamanlaması ve sıklığı, CTR-CVT riskine bağlıdır (**Figür 38**).

- Başlangıç riski yüksek veya çok yüksek olan CS ve tedavi sonu değerlendirmesinde anormal SV fonksiyonu olan hastalar, özellikle ilk 2 yılda yüksek veya çok yüksek erken riske sahiptir^{61,667,668}.
- CS'de hastanın klinik muayene, EKG ve NP ölçümü ile yıllık KV değerlendirmesi önerilir. TTE, kardiyotoksik kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 1, 3 ve 5. yıllarda ve bundan sonra her 5 yılda bir asemptomatik çok yüksek ve erken yüksek riskli erişkin CS'de düşünülmelidir.
- Geç yüksek CTR-CVT riski olan erişkin CS'de (örneğin, yüksek toplam kümülatif antrasiklin dozu alan Hodgkin lenfoma veya sarkomlu genç erişkinler veya kalbi içeren bir alana yüksek doz radyasyon uygulanan hastalarda (örn. 'Mantle' RT) progresif bir CTRCD riski vardır^{661,669}.
- **12. ayda tedavi sonu değerlendirmesinin normal olması koşuluyla, tedavinin bitiminden 5 yıl sonra başlayarak klinik muayene, EKG ve NP ölçümü ile yıllık CV değerlendirmesi önerilir.** Yerel protokollere göre KAH (**Bölüm 8.3**) ve karotis hastalığı (**Bölüm 8.5**) için non-invaziv taramanın yanı sıra her 5 yılda bir TTE düşünülmelidir⁶⁷⁰. Trastuzumab ve diğer hedefli kanser tedavilerinin (örn. TKI) neden olduğu CTRCD'nin 10 yılı aşan uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Şu anda, başka bir endikasyonları olmadıkça bu CS'lerde ömür boyu izlenmesi için bir öneri yoktur.
- **Klinik muayene, EKG, ekokardiyografi ile CV değerlendirmesi, ve her 5 yılda bir NP ölçümü, gelecekte CTR-CVT için orta derecede risk taşıyan ve normal bir tedavi sonu KV değerlendirmesi olan asemptomatik yetişkin CS'de düşünülmelidir.**

Tablo 12. Asemptomatik yetişkin kanser mağdurları için risk kategorileri

Risk kategorisi a	Hasta Karakteristikleri
Çok yüksek risk	• Tedavi öncesi çok yüksek bazal KV toksisite riski Doxorubicin ^b ≥ 400 mg/m ² RT > 25 Gy MHD ^c RT > 15–25 Gy MHD ^c + doxorubicin ^b ≥ 100 mg/m ²
Erken yüksek risk (tedaviden sonra <5 yıl)	• Yüksek temel KV toksisite riski • Tedavi sırasında semptomatik veya asemptomatik orta ila şiddetli CTRCD Doxorubicin ^b 250–399 mg/m ² Yüksek-risk HSCT ^d
Geç yüksek risk	RT > 15–25 Gy MHD c

Risk kategorisi a	Hasta Karakteristikleri
	RT 5–15 Gy MHD e + doxorubicin b ≥ 100 mg/m ² Kötü kontrol edilmiş CVRF
Orta risk	Orta düzeyde KV toksisite riski Doxorubicin b 100–249 mg/m ² RT 5–15 Gy MHD e RT < 5 Gy MHD f + doxorubicin b ≥ 100 mg/m ²
Düşük risk	- Düşük başlangıçta KV toksisite riski ve normal tedavi sonu kardiyak değerlendirmesi - Tedavi sırasında hafif CTRCD, ancak kanser tedavisinin sonunda düzeldi RT < 5 Gy MHD f Doxorubicin b < 100 mg/m ²

Kısaltmalar: CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV- Kardiyovasküler ; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- Cardiovascular risk factors; GVHD, graft vs. host disease; Gy, Gray; HSCT- Haematopoietic stem cell transplantation; MHD- Mean heart dose; RT- Radyoterapi.

Ek olarak, kalbin yalnızca küçük bir bölümünün reçete edilen nispeten yüksek bir doza maruz kalması durumunda, bir hastanın daha düşük bir risk kategorisine ait olduğu yargısına varılabilir.

a- MHD'ye dayalı RT risk sınıflandırması, kardiyak radyasyona maruz kalmayı doğru şekilde yansıtmayabilen, reçete edilen doza dayalı kategorizasyon yerine önerilir. Doz dağılımına ve belirli kardiyak alt yapıların (klinik risk faktörlerinin yanı sıra) maruz kalmasına bağlı olarak, tedavi ekibi hastanın daha yüksek bir risk kategorisine ait olduğuna karar verebilir.

b- Veya eşdeğer.

c- Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT ≥ 35 Gy reçete edildi. Bu durumda, kardiyak maruz kalma hakkındaki sınırlı bilgilerin yüksek ve çok yüksek risk kategorileri arasında ayırım yapılmasına izin vermediğini unutmayın.

d- Yüksek riskli HSCT hastaları: Allojenik HSCT; önceden var olan KVH veya çoklu kontrolsüz CVRF; kanser tedavisi öyküsü (mediastinal veya manto alanı radyasyonu,

alkilleyici ajanlar, >250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri); koşullandırma şemaları (tüm vücut ışınlaması, alkile edici maddeler); GVHD'nin gelişimi.

e- Veya MHD yoksa kalbi açığa çıkaran bir hacme RT 15–34 Gy reçete edildi.

f- Veya MHD mevcut değilse kalbi açığa çıkaran bir hacme RT < 15 Gy reçete edildi.

Öneri Tablosu 41 — Kanserden kurtulan asemptomatik erişkin hastalarda kardiyovasküler izleme için tavsiyeler

[Tavsiye (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Potansiyel olarak kardiyotoksik bir kanser ilacı veya RT ^d ile tedavi edilen CS'de EKG ve NP ve CVRF yönetimini içeren yıllık KV risk değerlendirmesi ^c önerilir ^{631–633,671,672} [**I - B**].
- Uzun süreli takip için tedaviden 5 yıl sonra KV toksisite riskinin yeniden sınıflandırılması önerilir. [**I - C**].
- Asemptomatik çok yüksek ve erken yüksek riskli erişkin CS'de ^f kardiyotoksik kanser tedavisinin tamamlanmasından sonra 1, 3 ve 5. yıllarda ve bundan sonra her 5 yılda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [**IIa - C**].
- Asemptomatik geç yüksek riskli erişkin CS'de ^f kalp dahil bir hacme kadar uygulanan radyasyondan 5 yıl sonra başlayarak ve ardından her 5 yılda bir ekokardiyografi düşünülmelidir [**IIa - C**].
- Ekokardiyografi asemptomatik orta riskli erişkin CS'de ^f 5 yılda bir düşünülebilir [**IIb - C**].
- Radyasyondan 5 yıl sonra başlamak üzere >15 Gy MHD ^d alan asemptomatik hastalarda her 5-10 yılda bir KAH ^g için non-invaziv tarama düşünülmelidir [**IIa - C**].
- Baş/boyun RT öyküsü olan asemptomatik hastalarda, radyasyondan 5 yıl sonra ve sonrasında her 5-10 yılda bir **karotis ultrason görüntülemesi** düşünülmelidir [**IIa - C**].
- Böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve/veya sistemik hipertansiyon ile başvuran abdominal ve pelvik radyasyon öyküsü olan hastalarda **renal arter ultrasonu** düşünülmelidir [**IIa - C**].

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı; KAH- Koroner arter hastalığı; KMR Kardiyak manyetik rezonans; CS, cancer survivors (kanserden kurtulanlar); BT- Bilgisayar tomografisi ; CTR-CVT- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (kanseri tedavisi ile ilgili kardiyovasküler toksisite); KV- Kardiyovasküler; KVVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- Cardiovascular risk factors (KV risk faktörleri); HbA1c- Glycated haemoglobin; MHD- Mean heart döşe (ortalama kalp dozu); NP- Natriuretik peptidler; RT- Radyoterapi.

a-Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Klinik inceleme, BP, lipid profili, HbA1c.

d- MHD'ye dayalı RT risk kategorizasyonu, reçete edilen doza (MHD yoksa kalbi açığa çıkaran bir hacme ≥35 Gy) dayalı kategorizasyon yerine önerilir.

e- Yeniden sınıflandırma, yeni veya önceden var olan CVRF ve KVVH'nin (CTR-CVT dahil) değerlendirilmesini içerir.

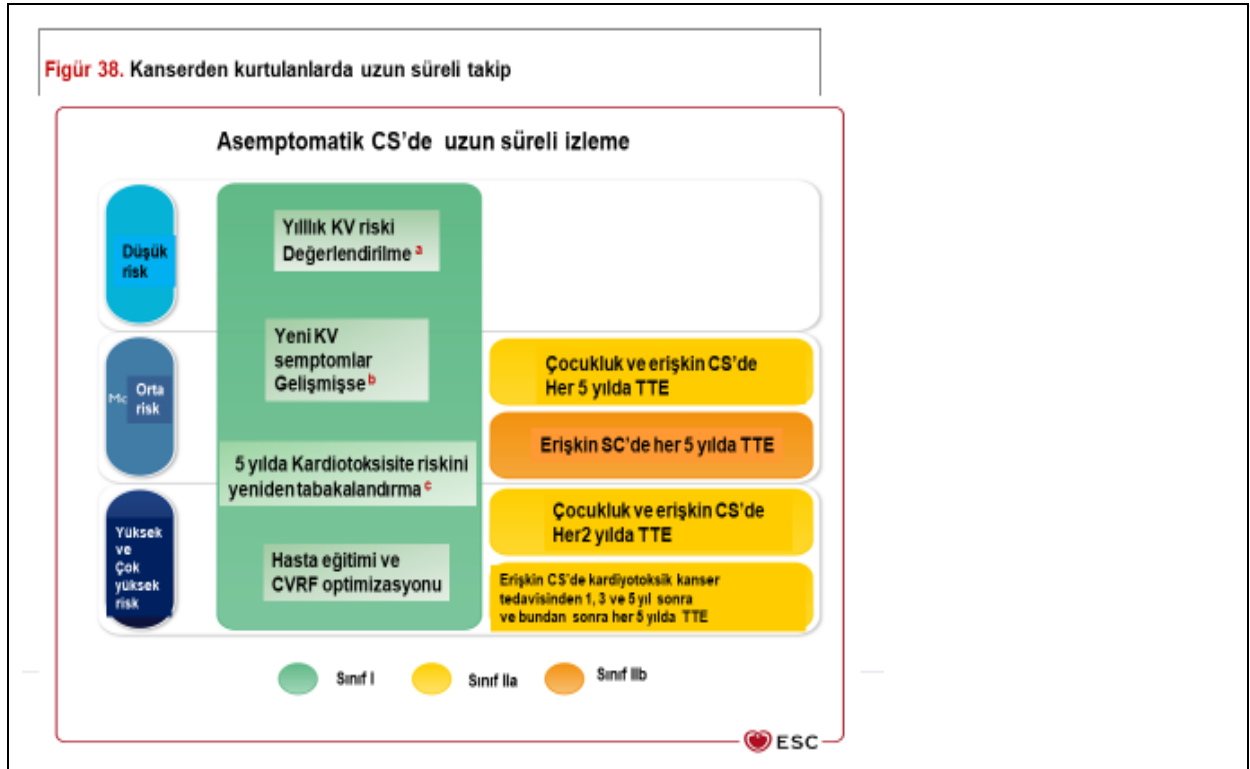
f- Bkz. **Tablo 12**.

g- Yerel protokole göre stres ekokardiyografi, kardiyak BT, stres KMR, tek foton emisyonlu BT stres testi²³⁴.

8.2. Miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetersizliği

CS'de KY tedavisi, akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisine yönelik güncel 2021 ESC Kılavuzlarına uygun olmalıdır¹⁴.

- **Kardiyovasküler (KV) değerlendirmesinde SVEF <%50 saptanan hem semptomatik hem de asemptomatik CS için ACE-I/ARB ve/veya beta blokerlerle tedavi önerilir^{14,61,208,675}.**
- **KV değerlendirmede saptanan hafif asemptomatik CTRCD'li CS'de (SVEF >%50 ancak GLS'de yeni düşüş ve/veya kardiyak serum biyomarker artışı), ACE-I/ARB ve/veya beta-blokerlerle tedavi düşünülebilir.**



Figür 38- Kanserden kurtulanlarda uzun süreli takip.

Kısaltmalar: KB- Kan basıncı blood ; KAH- Koroner arter hastalığı; CS- Cancer survivors (kanserden kurtulanlar); CTR-CVT- Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (kanser tedavisi ile ilgili kardiyovasküler toksisite); KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- Cardiovascular risk factors (KV risk faktörleri); HbA1c- Glycated haemoglobin; NP- Natriyotik peptidler; TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

a- Klinik inceleme, KB, lipid profili, HbA1c, EKG, NP. Seçilmiş hastalarda, radyasyondan 5 yıl sonra başlamak üzere her 5-10 yılda bir KAH ve karotis veya böbrek hastalıkları için non-invaziv tarama düşünülebilir.

b- Alternatif olarak hasta, kanserli hastalarda KVH yönetiminde uzmanlığa sahip uzman bir kardiyologa sevk edilmelidir.

c- Yeniden sınıflandırma, yeni veya önceden var olan CVRF ve KVH'nin (CTR-CVT dahil) değerlendirilmesini içerir.

Öneri Tablosu 42— Kardiyotoksik kanser tedavisinden sonra kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon gelişen erişkin kanserden kurtulanlar için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- ACE-I/ARB ve/veya beta blokerler, orta derecede asemptomatik CTRCD'li erişkin CS'de ^c önerilir [I -C].
- Hafif asemptomatik CTRCD'li erişkin CS'de ^d ACE-I/ARB ve/veya beta blokerler düşünülebilir [IIb -C].

Kısaltmalar: CE-I- Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB- Angiotensin receptor blockers; CS- Cancer survivors (kanserden kurtulanlar); CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); GLS- Global longitudinal strain; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

a- Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi.

c- Yeni SVEF yüzde puanı ≥ 10 düşüşle %40–49'luk bir SVEF'ye VEYA yeni SVEF düşüşü %40–49'luk bir SVEF'e yüzde 10'un altında VEYA GLS'de başlangıca göre >15 yeni rölatif düşüş VEYA kardiyak biyomarkerlerde yeni artış.

d- SVEF ≥ 50 ve GLS'de başlangıca göre >15 yeni görelî düşüş VE/VEYA kardiyak biyobelirteçlerde yeni artış

8.3. Koroner arter hastalığı

Radyoterapi (RT), tedavi hacmi içindeki herhangi bir vasküler yerleşim, hem hızlanmış ateroskleroz hem de RT ile ilişkili vaskülopati açısından yüksek risk altındadır^{173,392}.

göğse RT (örn. Hodgkin lenfoma, erken evre meme kanseri, akciğer ve özofagus kanseri tedavisi ve kalbin apeksinin tedavi hacmi içinde olması durumunda infradiyafragmatik ışınlama alan bazı hastalar için) KAH riskini artırır.

RT ile KAH'ın ortaya çıkması arasındaki gecikme, önceden var olan aterosklerozun varlığı veya yokluğuna ve RT sırasında hastanın yaşına bağlı olarak birkaç yıldan birkaç on yıla kadar değişir. Bu, iyi bir prognoza ve uzun yaşam beklentisine (örn. Meme kanseri ve Hodgkin lenfoma) sahip genç CS için ciddi bir komplikasyondur^{389,390}. Mediastinal Hodgkin lenfoma için tedavi edilen hastalar, ilk kardiyak olay olarak KAH riskinde artış göstermiştir⁴⁰⁰.

- *RT'ye bağlı KAH, RT tedavi hacminin konumuna bağlıdır ve en yaygın olarak proksimal sol ön inen veya sağ koroner arterleri etkiler.*
- *RT ile ilişkili vaskülopati progresiftir ve tipik olarak ciddi, yaygın, uzun, pürüzsüz ve konsantrik anjiyografik lezyonlar şeklinde kendini gösterir*^{679,680}.

KAH riski ve ciddiyeti radyasyon dozu, maruz kalınan daha büyük hacim, tedavi sırasında daha genç yaş (<25 yaş)³⁹⁰, tedaviden sonraki süre, sigara kullanımı⁴⁰⁰, diğer tipik KVRF varlığı, radyasyon kaynağı tipi ve eşzamanlı metabolik risk faktörleri ile artar.

- *RT, önceden var olan aterosklerozu hızlandırarak tedavinin 10 yılı içinde AKS riskinin artmasına neden olur*⁶⁸¹.

Yalın- metal (ilaç kaplı olmayan) stent veya balon anjiyoplasti ile PKG uygulanan RT'ye bağlı KAH' hastalarında tüm nedenlere bağlı ve KV mortalite riskinde artış vardır⁶⁸².

Tersine, ilaç salımlı stentle PKG'den sonra, daha önce göğüs RT'si olan ve olmayan hastalar arasında hedef lezyon revaskülarizasyonu veya kardiyak mortalite açısından fark yoktu⁶⁸³.

Daha önce RT olan hastalarda cerrahi revaskülarizasyon, zayıf doku iyileşmesi (cilt ve sternum), sol ve sağ iç meme arterlerinde (sırasıyla LIMA ve RIMA) RT kaynaklı hasar, yetersiz hedef koroner damarlar ve artan sternotomi ile ilişkili ağrı nedeniyle komplike olabilir⁶⁸⁴.

- KABG uygulanmasının düşünüldüğü RT kaynaklı KAH'lı CS'de internal meme arter canlılığı, venöz erişim ve sternal yara iyileşmesinin ameliyat öncesi değerlendirmesi önerilir. İlaç salan stentli PKG, yüksek **SYNTAX**[SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery] **skoru** >22 olan, RT ile indüklenen ciddi sol ana veya üç damar hastalığı olan ve KABG ile ilişkili artan komplikasyonlar göz önüne alındığında planlanan **PKG teknik olarak uygulanabilir olduğunda KAH'lı CS'de CABG'ye göre düşünülebilir**.

kalbi de kapsayan bir tedavi volumu göğüse RT almış olanlar ve yüksek riskli hastalarda KAH taraması düşünülmelidir.

- **Tarama, RT'den 5 yıl sonra başlayarak fonksiyonel görüntüleme ve/veya CCTA şeklinde olmalıdır**^{234,484}.
RT ile ilişkili vaskülopatinin doğal seyri aterosklerozdan farklıdır ve süratle hızlanabilir¹⁷³.
- **Fonksiyonel kardiyak görüntüleme**, önceden KAH bulunan asemptomatik CS'de veya anatomik görüntülemeye yeni önemli KAH saptandığında düşünülmelidir.
- RT ile indüklenen KAH'a sekonder indüklenabilir iskemisi olan asemptomatik hastalarda; RT ile indüklenen KAH'ın yeri, iskemi yükü, SV fonksiyonu, aritmi yükü, tedaviden bu yana geçen süre, önceki normalden bu yana geçen süreye göre revaskülarizasyon ihtiyaçlarını tartışmak (varsa), eşlik eden kapak hastalığı, cerrahi veya perkütan revaskülarizasyon riskleri, tıbbi seçenekler ve hasta tercihini gözden geçirmek için bir MDT önerilir.¹⁷³.
Platin bazlı kemoterapilerin CS'de KAH'a neden olduğu artık kabul edilmektedir. Testis kanseri için sisplatin bazlı kemoterapi, KAH gelişme riskinin 1,5-7 kat artmasıyla ilişkilidir^{421,493,685}.
- Platin bazlı kemoterapi alan Testiküler CS, CVRF'lerini sıkı bir şekilde kontrol ettirmeli ve herhangi bir yeni göğüs ağrısı veya kardiyak semptomu derhal doktorlarına bildirmek üzere eğitilmelidir. Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda KAH taramasının rolü bilinmemektedir. Agresif risk faktörü modifikasyonu ve KV teşhis çalışması sağkalımı güçlü bir şekilde artırır^{5,672}.
- CS'de primer/ sekonder koruma için **aspirin ve statinler** ; semptom kontrolü için **beta-blokerler ve nitratlarla** tıbbi tedavi önerilir^{686,687}.

Öneri Tablosu 43— Koroner arter hastalığı olan ve kanserden sağ kurtulan erişkinler için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

İzleme sırasında Asemptomatik radyasyona bağlı saptanmış KAH

- İskemiye yönelik yönetime rehberlik etmesi için CCTA'da yeni orta veya şiddetli radyasyona bağlı KAH saptanan asemptomatik CS'de non-invaziv stres testi ^c önerilir^{635,688} [I -C].
- Radyasyona bağlı KAH ve indüklenabilir iskemisi veya ciddi sol ana KAH'ı olan yatan hastalarda klinik karar verme aşamasında MDT tartışması önerilir [I -C].

Semptomatik KAH

- KABG'nin düşünüldüğü radyasyona bağlı KAH olan CS'de LIMA ve RIMA canlılığı, venöz girişin ve sternal yara iyileşmesinin ameliyat öncesi değerlendirmesi önerilir [I -C].
- PKG, prosedürün teknik olarak uygulanabilir olduğu yüksek **SYNTAX skoru (>22)** olan ciddi sol ana veya üç damar hastalığı olan radyasyona bağlı KAH'lı CS'de düşünülebilir^{682,689,690} [I -C].

Kısaltmalar: KABG- Koroner arter bypass greft;KAH-Koroner arter hastalığı; CCTA- Coronary computed tomography angiography; CS- Cancer survivors; LIMA- Left internal mammary artery; MDT- Multidisciplinary team; PKG- Perkutan koroner girişim; RIMA- Right internal mammary artery; SYNTAX- SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.

a-Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Koroner sendromlarda yerel protokollere ve Non-invaziv görüntülemeye göre: Amerikan Nükleer Kardiyoloji Derneği, Kardiyovasküler Bilgisayarlı Tomografi Derneği ve Kardiyovasküler Manyetik Derneği ile işbirliği içinde Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin tavsiyeleri rezonans önerileri²³⁴.

8.4. Kalp kapak hastalığı

VHD, CS'de herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak tipik olarak kanser tedavisinden **10 yıl veya daha uzun süre sonra** ortaya çıkar⁶⁹¹. Göğüse RT, CS'de ana risk faktörüdür, özellikle yüksek doz aralıklarında, stenoz veya regürjitasyona veya her ikisine birden neden olabilir³⁹¹. Bildirilen valvüler yetersizlik insidansları, kalbi içeren bir hacme kadar yüksek doz göğüs RT'si alan CS'den kurtulanların %40'ına kadardır ve bunların ancak <%10'u klinik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı (KKH) ile başvurur⁶⁷⁰. Prognoz ve tedavi, kanser olmayan hastalarda olduğu gibi KKH'nin boyutuna ve ciddiyetine bağlıdır⁶⁹².

- TAVI, orta derecede cerrahi risk taşıyan RT'ye bağlı semptomatik ciddi aort darlığı olan hastalarda düşünülmelidir^{504,506,693,694}.
- Perkütan mitral kapak onarımı veya replasmanı ile benzer stratejiler düşünülebilir⁶⁹⁵. Daha da önemlisi, STS PROM (*Society of Thoracic Surgeons–Predicted Risk of Mortality*) veya EuroSCORE II (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*)⁵⁰⁷ gibi yaygın olarak kullanılan risk hesaplayıcılar, CS'de cerrahi ile ilişkili riski ve özellikle perikardiyal kalsifikasyon, aort kalsifikasyonu, artan kanama riski, bozulmuş cilt iyileşmesi ve RT ile ilişkili pulmoner fibroz gibi **RT ile ilişkili ek risk faktörleri** nedeniyle RT'nin neden olduğu KKH geliştirenleri eksik hesaplayabilir. Kalp Ekibi tavsiyesi, daha sonra bilinçli bir tedavi seçimi yapabilecek olan hasta ile tartışılmalıdır.

Öneri Tablosu 44— Kalp kapak hastalığı olan kanserden sağ kurtulan erişkinler için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzye ^b)]

- Şiddetli KKH'li CS'de cerrahi riski ^c tartışmak ve tanımlamak için bir MDT yaklaşımı önerilir [I -C].
- Radyasyonun neden olduğu semptomatik şiddetli aort darlığı olan ve orta düzeyde cerrahi risk taşıyan hastalarda TAVI düşünülmelidir ^{504,506,693,694,696,697}[IIa -B].

Kısaltmalar: CS- Cancer survivors; EuroSCORE- European System for Cardiac Operative Risk

Evaluation; MDT- Multidisciplinary team (çok disiplinli ekip); STS PROM- Society of Thoracic Surgeons–Predicted Risk of Mortality; TAVI- Transcatheter aortic valve implantation; KKH- Kalp kapak hastalığı.

a- Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.

c- Cerrahi riskler şunları içerir: vasküler erişim, sternal ve cilt yara iyileşmesi, eşlik eden kalp hastalığı, radyasyona bağlı akciğer ve torasik damar hastalığı, aort kalsifikasyonu, STS PROM/EuroSCORE II.

8.5. Periferik arter hastalığı ve İnme

CS'deki periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık, önceden var olan veya gelişmekte olan vasküler hastalığın sürekliliğine bağlı olabilir.

- Sisplatin, BCR-ABL inhibitörleri ve RT gibi kanser tedavileri, damar sistemi üzerinde uzun süreli direk bir etkiye sahip olabilir.
Nilotinib alan KML hastalarının yaklaşık %30'unda klinik olarak tedavinin başlamasından 2-4 yıl sonra fark edilen PAH gelişebilir⁶⁹⁸. Nilotinibin kesilmesinden sonra bile hastalık süreci ilerleyebilir. Ponatinib, sisplatin ve bleomisin ile tedavi edilen hastalarda genellikle vasküler reaktivite ile ilişkili uzun vadeli vasküler etkiler de görülebilir^{699,700}.
- Hızlandırılmış vasküler yaşlanma, inflamasyon, fibroz ve ateroskleroz, RT'nin karakteristik sonuçlarıdır⁷⁰¹. Baş/boyun radyasyonundan sonra hastaların %30'a kadarında önemli karotis arter darlıkları (%.70) gelişebilir^{702,703}.

Vasküler hastalık ayrıca kanserin ve tedavisinin indirek bir sonucu olabilir (Örn. fiziksel aktivitede azalma, hiperlipidemi, DM, obezite, hipotiroidizm ve/veya böbrek hastalığı yoluyla). CVRF ile ilgili bu etkiler çoğunlukla tedaviyle ilgili direk etkilere eklenir.

- CS'de vasküler sağlığın teşvik edilmesi ve vasküler hastalığın önlenmesi önerilir⁶⁷². Bu tavsiyeler, klinik uygulamada KVH'nin korunmasına ilişkin 2021 ESC Kılavuz İlkeleri ile uyumlu olmalıdır¹⁹.

8.6. Perikardiyal komplikasyonlar

Antrasiklinler, siklofosfamid, sitarabin ve bleomisin'in neden olduğu kanser ilacı kaynaklı akut perikardit sonrasında uzun vadeli perikardiyal komplikasyon riski bilinmemektedir ancak genellikle düşük kabul edilir. Uzun süreli dasatinib tedavisi perikardiyal efüzyona ve perikardite yol açabilir. Uzun süreli ICI ile ilişkili perikardiyal komplikasyon insidansı düşüktür¹⁰. RT'nin neden olduğu kronik perikardiyal hastalıklar ilk RT'den aylar ila on yıllar sonra ortaya çıkabilir, konstriktif perikardit en ciddi olanıdır^{173,392}. İnsidansı belirlemek zordur ve birçok vaka başlangıçta asemptomatiktir⁷⁰⁴.

RT kaynaklı akut perikarditi takiben CS'de perikardiyal konstriksiyon için beş yıllık ekokardiyografik izleme düşünülebilir.

Modern radyasyon protokolleri ile mutlak risk önemli ölçüde azaltılmıştır⁷⁰; ancak RT ile tedavi edilen [akciğer evre ≥ 2 'de %40⁷⁰⁵ ve özofagus kanserinde >25 ⁷⁰⁶] yüksek oranda perikardiyal efüzyon rapor edilmiştir. Perikardiyal hastalık, diğer RT kaynaklı KVH'lere göre daha az araştırılmıştır ve tedavi sonrası izleme için açık protokoller eksiktir^{707,708}.

- RT'yi takiben **kronik perikardiyal efüzyonlu** kanserden kurtulanlarda kardiyak görüntüleme inflamasyon, konstriksiyon veya tamponad bulgularını değerlendirebilir⁷⁰⁹.

- *Hemodinamik bozulma gelişirse, büyük veya büyüyen kronik efüzyonlar için seçilmiş vakalarda perkütan balon perikardiyotomi veya perikardiyal pencere oluşturma uygulanmalıdır.* Bu koşulların yönetimi genel kılavuz tavsiyelerini izlemelidir^{14,444}.

Öneri Tablo 45 — Perikardiyal komplikasyonları olan yetişkin kanserden kurtulanlar için tavsiye

[Tavsiye (sınıf^a) Düzey^b]

- Kalbi dahil eden bir hacme kadar RT sırasında akut perikarditli hastalarda kronik konstriktif perikardit gelişme riski daha yüksektir, bu nedenle her 5 yılda bir ekokardiyografi ile izleme düşünülebilir (**IIb -C**).

a- Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi.

8.7. Aritmiler ve otonomik hastalık

Aritmiler, iletim hastalığı ve otonomik hastalık CS'de sık görülen komplikasyonlardır. Göğüs RT'sinden sonra iletim hastalığı tipik olarak diğer CTR-CVT ile ilişkilidir⁷¹⁰. 2021- ESC Kardiyak pacing ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine ilişkin Kılavuzlarına göre izlenmesi ve tedavi edilmesi gereken AV bloğu, dal bloğu ve hasta sinüs sendromunu içerebilir. ⁴⁴³.

- Torasik RT'den sonra kapak replasmanı gereken hastalarda kalıcı kalp pili tedavisi gerektiren postoperatif AV blok riski yüksektir⁷¹¹.
- Supraventriküler ve ventriküler aritmiler torasik RT'den sonra hastalarda daha yaygındır⁷¹², muhtemelen RT'nin neden olduğu miyokard fibrozisine bağlıdır.

HSCT'den sonra sık görülen uzun vadeli bir komplikasyon özellikle antrasiklinlerle veya yeni CVRF veya KV toksisite ile tedavi edilen CS'de AF ve atriyal flutter dahil supraventriküler aritmidir⁴⁵⁷.

Otonomik disfonksiyon, CS'de ortaya çıkan ancak tam olarak anlaşılamayan gözlenen bir komplikasyondur, ve en sık torasik RT sonrası geç komplikasyon olarak görülür.

- Ortostatik hipotansiyon: Postural ortostatik taşikardi sendromu, uygunsuz sinüs taşikardisi ve sirkadiyen kalp hızı değişkenliği kaybı meydana gelebilir^{713,714}.

Bu hastalara bakan hekimler otonomik değerlendirme için hastayı yönlendirmeyi düşünmelidir.

- Ek olarak, bunların angina ağrısı algısı bozulabilir, bu da radyasyon sonrası KAH tanısını zorlaştırır⁷¹⁴.

Kanıt dayalı farmakolojik tedavi stratejileri, diğer otonomik disfonksiyon etiyolojileri (örn. DM veya infiltratif hastalıklar) olan hastalarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır ve bildirilen etkinlik genellikle zayıftır⁷¹⁴.

8.8. Metabolik sendrom, lipid anormallikleri, diabetes mellitus ve hipertansiyon

Kanser gelişimi veya ilerlemesinden ve erken KV morbi-mortalitesinden sorumlu olabilecek paylaşılan KVRF hakkında artan bir anlayış vardır³⁴. Değiştirilebilir CVRF, CS hastalarında özellikle hipertansiyon⁷¹⁵, obezite, DM, metabolik sendrom, ve dislipidemide yetersiz teşhis edilmeye ve yetersiz tedavi edilmeye devam etmektedir⁷¹⁶. CS'de uzun vadeli sonuçları düzeltmek için standartlaştırılmış riske dayalı tarama yoluyla erken teşhis ve bu koşulların ilgiligenel ESC Kılavuzuna¹⁹ göre yönetilmesi önerilir⁶⁷².

Artan sayıda kanser hastası, kanser teşhisi konusunda zaten aşırı kilolu veya obezdir⁷¹⁷ ve ek kilo alımı, antikanser tedavilerinin sık görülen bir komplikasyonudur⁷¹⁸.

- **Obezite**, metabolik sendrom, kötüleşen CVRF ve kanser ile ilişkilidir. Artan kanıtlar, aşırı kilolu olmanın kanserin tekrarlama riskini artırdığını ve kanser teşhisi konanlarda hastalıksız hayatta kalma ve genel hayatta kalma olasılığını azalttığını gösteriyor⁷¹⁹.
- CS'de tedavi sonrası kasıtlı kilo kaybını destekleyen kanıtlar da artıyor, bu da prognoz ve hayatta kalmanın düzelmesine neden olabilir⁷¹⁹.

Yüksek miktarda sebze alımı ile karakterize edilen **diyet kalıpları** / meyveler ve kepekli tahılların, yüksek oranda rafine tahıl, işlenmiş ve kırmızı et ve yüksek yağlı süt ürünleri alımı ile karşılaştırıldığında, azalmış ölüm oranı ve kanser nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷²⁵⁻⁷²⁷.

CS'de **hiperlipidemi**'nin tanımlanması ve tedavisi, sonuçlar üzerinde derin bir etki ile ilişkilidir^{182,183}. Tüm nedenlere bağlı ölüm perspektifinden CS'nin yanı sıra kanser nüksünü azaltmada da bir faydası vardır⁷²⁸⁻⁷³⁰.

- Birçok çalışma, primer antikanser tedavisi sırasında **egzersiz**'in tedavi edici faydalarını göstermiştir^{731,732} ve **antikanser tedavi sırasında ve sonrasında hastalara egzersiz önerilir**^{11,733}. CS için⁷³⁴ aerobik egzersiz sağkalım sonuçlarını düzeltmiştir⁷³⁵.
- **Mevcut kılavuzlara göre, antikanser tedavisine giden ve uzun süreli CS hastalarında haftada en az 150 dakika egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir**⁷³⁶.

8.9. Kanserden kurtulularda gebelik

Kanser tedavisindeki gelişmeler, onkolojik tedavilerinden yıllar sonra gebelik yaşayan kadın pediatrik ve adolesan kanserden hayatta kalanlarda (CS) artan sayıda artışa yol açmıştır. Bunların yaklaşık %60 kadarı daha önce antrasiklin kemoterapisine veya göğüs RT'sine maruz kalmış ve yaşamları boyunca KY gelişme riskinde 15 kat artış olacaktır⁷³⁷. Genç CS'ler üreme yıllarına girerken ve hamileliği düşünürken, kanser ve tedavisinin doğurganlık, gebelik sonuçları ve KV sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak önemlidir. Kanser tedavilerini takiben gebelikte KV risk ile ilgili sınırlı miktarda veri mevcuttur. Erişkin kadın CS'de gebelikle ilişkili genel sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) veya KY insidansı, çalışılan popülasyona göre değişir.

Kardiyotoksik tedavilerle tedavi edilen 337 kadın CS'yi içeren tek bir kurum raporunda, 58 kadın (%17) sonra da bir hamilelik geçirmiştir⁷³⁸. İki TTE'de SVEF <%50 veya yeni KAH olarak tanımlanan kardiyak olaylar 17 hastada tanımlandı.⁷³⁸

- Kardiyak olayları olan hastaların kanser teşhis edildiğinde muhtemelen daha genç olmaları, daha yüksek kümülatif antrasiklin dozu almaları ve kardiyak olayı olmayan gebe kadınlara kıyasla kanser tedavisinden ilk hamileliğe kadar daha uzun bir gecikme (yıl olarak) geçirmeleri muhtemeldir⁷³⁸.

Altı çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde, antrasiklinlerle tedavi edilen CS'de gebelikle ilişkili SVD veya KY'nin ağırlıklı riski %1,7'dir, annede kardiyak ölüm bildirilmemiştir⁷³⁹.

- CS'de gebelik sırasındaki KV olaylar için başlıca risk faktörleri arasında: CTRCD (%28 insidans; 47,4 kat daha yüksek olasılık)⁷³⁹, kanser tanısında daha genç yaş, ^{738,740}, kanser tedavisinden ilk gebeliğe kadar geçen daha uzun süre ve kümülatif antrasiklin dozu yer alır⁷³⁸.
- Hamileliği düşünen CTRCD'li tüm CS'ler için uzman bir MDT (gebelik kalp ekibi) tarafından yönetim önerilir^{739,741,742}. CTRCD'siz CS'de KY riski düşüktür, ancak potansiyel maternal kardiyak komplikasyonlar için klinisyenin yine de uyanık kalması önemini korumaktadır.

Öneri Tablosu 46— Gebelik sırasında kanserden kurtulanlarda kardiyovasküler izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Yüksek riskli kadın CS'nin gebelik öncesi danışmanlık ve gebelik sırasında ve doğum sırasında multidisipliner bir gebelik kalp ekibi tarafından yönetimi önerilir [I -C].
- CTRCD öyküsü olan ve gebelik düşünen kadın CS'nin hikaye, fizik muayene, EKG, NP ve ekokardiyografiyi içeren temel bir KV değerlendirilmesi önerilir [I -C].
- Potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavisi alan ve gebelik düşünen tüm kadın CS'lerde hikaye, fizik muayene, EKG ve ekokardiyografiyi içeren bazal KV değerlendirilmesi düşünülmelidir [IIa -C].
- Yüksek riskli veya potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavisi alan ve başlangıçta KV değerlendirmesi olmayan kadın CS'lerin gebeliğin 12. haftasında ekokardiyografi dahil KV değerlendirmesi önerilir [I -C].
- Potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavisi alan yüksek riskli kadın CS^c'de gebeliğin 20. haftasında ekokardiyografiyi içeren ikinci bir CV değerlendirmesi düşünülmelidir [I -C].

Kısaltmalar: CS- Cancer survivors; CTRCD- Cancer therapy-related cardiac dysfunction (kanser tedavisi ile ilgili kardiyak disfonksiyon); KV Kardiyovasküler, NP- Natriüretik peptidler.

a- Tavsiye sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

c- Bkz. **Tablo 11** ve **12**.

8.10. Pulmoner hipertansiyon

Tedavi sırasında pulmoner hipertansiyon (PH) gelişen hastalarda uzun süreli klinik değerlendirme düşünülebilir (*Bölüm 6*).

- Yeni efor dispnesi, yorgunluk veya anginası olan hastalarda PH olasılığını değerlendirmek için bir TTE önerilir.
- TTE tek başına PH tanısını doğrulamak için yeterli olmadığından, PH olasılığı yüksek olan CS'de tanıyı doğrulamak için sağ kalp kateterizasyonu gerekir.
- Pulmoner hipertansiyon, uzman bir PH servisine sevk edilerek genel kılavuzlara göre tedavi edilmelidir⁶²⁰.

9. Özel popülasyonlar

9.1. Kalbin tümörleri

Kardiyak tümörler iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılırlar⁷⁴³.

Primer kalp tümörlerinin %90'dan fazlası iyi huyludur (miksomalar erişkinlerde, rabdomyomlar çocuklarda baskındır)⁷⁴⁴. Malin primer tümörler en yaygın olarak sarkomlardan (yaklaşık %65) veya lenfomalardan (yaklaşık %25) oluşur⁷⁴⁵.

Kardiyak metastazlar (melanom, lenfoma, lösemi, meme, akciğer ve özofagus kanserlerinden) primer kalp tümörlerinden çok daha yaygındır

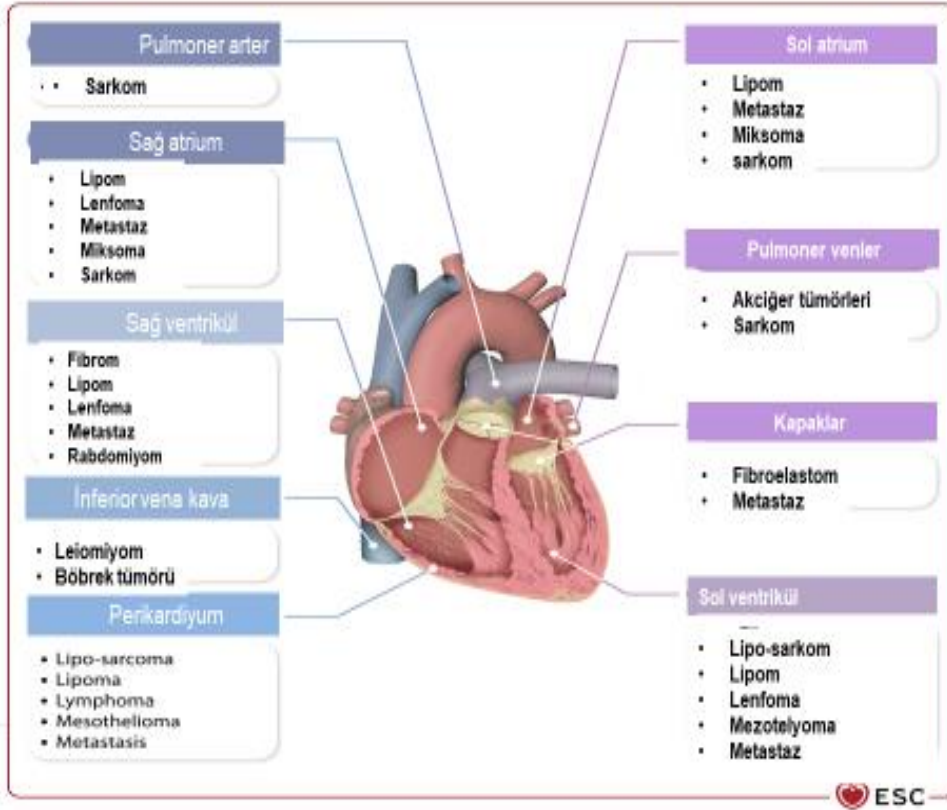
(**Figür 39**)⁷⁴⁶.

- Mevcut semptomlar paraneoplastik (ateş, halsizlik, yorgunluk), tromboembolik, hemodinamik (kompresyon nedeniyle veya tümörden kaynaklanan kompresyona bağlı) veya aritmiktir^{747,748}.

Teşhis yolu, tümör tipi epidemiyolojisine, görüntüleme özellikleri ve genellikle histopatolojik tanı gerekliliği hakkındaki bilgilere dayanmalıdır. Bu konu **ESC CardioMed**'de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir⁷⁴⁹; burada ayırıcı tanı ve tedavi için ana öneriler özetleniyor.

- Ayırıcı tanıda kardiyak trombüs veya kemoterapi kateterlerinin varlığı dışlanmalıdır. Görüntüleme, kalp cerrahisi olasılıkları değerlendirmelidir, şunları ihtiva edebilir: (1) Ekokardiyografi (TTE veya transözofageal ekokardiyografi kullanılarak ilk yaklaşım)^{748,750}; (2) KMR (kardiyak tümör dokusu karakterizasyonu için)^{751,752}; ve (3) BT ve PET (malign lezyonları iyi huylu lezyonlardan ayırt etmek ve kardiyak olmayan metastatik hastalığı veya primer kanserleri değerlendirmek için) (**Figür 40**)^{753,754}.
- Miksomalar öncelikle iyi bir prognoz ile cerrahi olarak tedavi edilir. Malign tümörler kötü prognoz ile ilişkilidir ve en iyi tedavinin kanıtı eksiktir. Tam cerrahi rezeksiyon genellikle imkansızdır ve adjuvan RT, sistemik kemoterapi ve/veya 'debulking' palyatif cerrahi gereklidir⁷⁵⁵. Kardiyak agresif B hücreli lenfomalar histopatolojik tanı gerektirir (genellikle perikardiyal efüzyon, EMB veya doğrudan cerrahi biyopsi analizi yoluyla elde edilir), ardından kemoterapi ve muhtemelen RT ile tedavi edilir (**Tablo 13**)⁷⁵⁶.

Figür 39. Primer ve sekonder kardiyak tümörlerin yeri.



Figür 39- Primer ve sekonder kalp tümörlerinin yeri.

Tablo 13. İyi huylu ve kötü huylu kalp tümörleri olan semptomatik ve asemptomatik hastalar için yönetim stratejileri ve cerrahi endikasyonlar

Sınıflandırma	Yönetim Stratejileri	cerrahi endikasyonlar
Benin tümörler	Asemptomatik Tümör tipi, konumu, boyutu, büyüme hızı ve emboli olasılığı dikkate alınarak MDT tartışması gereklidir. Bireyin embolik ve kanama riskine göre, sol taraflı tümörler veya intrakardiyak şantla ilişkili sağ taraflı tümörler için antikoagülasyon düşünülmelidir.	Eğer sol taraflı ve endokardiyalse; küçük ve rastlantısal olsa bile, embolik risk nedeniyle cerrahi çıkarma endikasyonunu değerlendirmek için bir MDT gereklidir.

Sınıflandırma	Yönetim Stratejileri	cerrahi endikasyonlar
	Semptomatik Aşağıdakiler için cerrahi olmayan yönetim: - Rabdomiyomlar (olası spontan gerileme) - İntramural hemanjiyom (kortikosteroidlere olası yanıt) - Rezeke edilemeyen vakalar: Eğer antiaritmik tedavi yeterliyse	Diğer tüm durumlarda cerrahi rezeksiyon endikedir. Büyük, iyi huylu, rezeke edilemeyen, semptomatik kalp tümörleri (obstrüksiyon, şiddetli KY veya habis aritmiler) için, bazı durumlarda kalp transplantasyonu endike olabilir.
Malin tümörler	Aseptomatik Histopatolojik tanı gereklidir	Primer kardiyak sarkom ise, tam bir cerrahi rezeksiyon sağkalımı artırabilir
	Semptomatik Kemoterapi ve/veya RT, sekonder kardiyak tümörler için tek tedavi seçeneğidir. Primer kardiyak lenfoma ise: emoterapi	Sekonder kalp tümörleri de palyatif kalp cerrahisi ile tedavi edilebilir.

Kısaltmalar: KY- Kalp yetersizliği; MDT- Multidisciplinary team (çok disiplinli ekip); RT- Radyoterapi.

9.2. Kanserli hamile hastalar

Hamilelik sırasında kanser teşhisi nadirdir (Her 1000 gebeden 1'ine kanser teşhisi konuyor), meme kanseri, melanom ve rahim ağzı kanseri en sık görülen tanılardır⁷⁵⁷.

- Kemoterapi genellikle **birinci trimesterde** fetal konjenital anomali riskinin yüksek olması (%20'ye varan) nedeniyle uygulanmaz ve sitotoksik kemoterapilerin ikinci veya üçüncü trimesterde farklı risk profilleri vardır^{758,759}.
- Ayrıca, son siklus ile doğum arasında 3 haftalık bir pencere sağlamak için kemoterapi uygulaması genellikle gebeliğin **34. haftasından sonra** verilmez⁷⁵⁷.
- Ek veriler, (Bkz. www.escardio.org/guidelines **Tablo S19**, kanserli hamile hastalar için kemoterapileri özetlemektedir^{760,761}.

- Gebe kadınlarda kemoterapi öncesi kardiyak değerlendirme kanser hikayesi, fizik muayene, EKG, kardiyak biyomarker değerlendirmesi ve TTE'den oluşmalıdır (**Figür 41**)⁷⁴¹. Başlangıç ve takip TTE'si gebelik sırasındaki fizyolojik hemodinamik değişiklikler bağlamında yorumlanmalıdır.

Normal gebelikte atım hacmi, kalp hızı ve ön- yük (preload) kan hacmindeki artış ve sistemik vasküler dirençteki düşüş, kardiyak debinin birinci trimesterden üçüncü trimesterde bazal çizgisinin %80-85 üzerine çıkmasına neden olur⁷⁶²⁻⁷⁶⁴. Üçüncü trimesterde SV kütlesi ile SV ve sağ ventrikül hacimlerinde artış gözlenir.

- **Normal hamilelik sırasında, SVEF genellikle değişmez** ve CTRCD izlemesi için kullanılabilir.
- Normal gebelik sırasında **NP ve cTn** hafifçe yükselebilsede de (NT-proBNP<300 ng/L, BNP< 100 pg/mL, 14 ve hs-cTnT^{765,766}), seri değerlendirme, hamilelik için daha yüksek üst sınır NP seviyeleri ile kanser tedavisi sırasında yakın CTRCD izlemesi için yararlı olabilir. Hamilelik sırasında KVH konusu, *2018 ESC Hamilelik sırasında KVH yönetimine ilişkin Kılavuz* İlkelerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir⁷⁴¹. Burada, antrasiklin kemoterapisi alan kanserli gebe kadınlara özel önerilere odaklanılıyor.

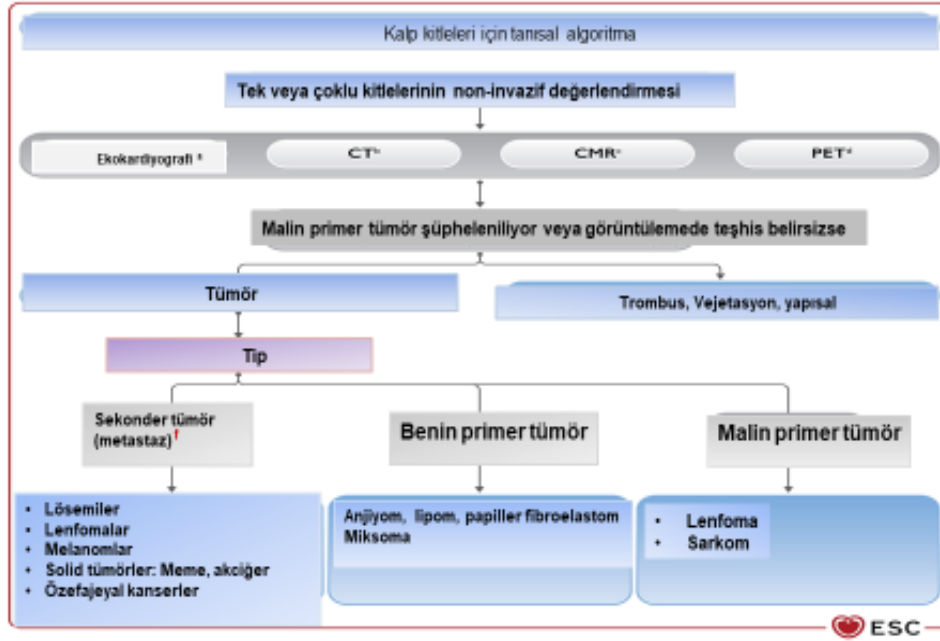
9.2.1. Sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği

Antrasiklin kemoterapisi alan kanserli hamile kadınların her klinik ziyaretinde KY semptom ve bulgularını değerlendiren tıbbi hikayesi alınmalıdır. Potansiyel CTRCD riski olan kanser tedavileri sırasında olguların TTE ile daha sık KV değerlendirmeleri önerilmelidir (örn. her 4-8 haftada bir veya 3 haftalık bir antrasiklin kemoterapi siklusı için her iki siklusta bir). Gebelik sırasında klinik KY veya asemptomatik SVD'nin yönetimi, gebelik sırasında KVH'nin yönetimine yönelik *2018 ESC Kılavuzlarında* tam olarak açıklanmıştır⁷⁴¹.

9.2.2. Venöz tromboembolizm ve pulmoner emboli

Kanserli hamile hastalarda, özellikle hastaneye yatırıldıklarında VTE gelişme riski yüksektir⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹. Gebe hastalarda VTE için tanımlanmış riskler arasında son 6 ayda meme kanseri veya önceki kemoterapi hikayesine sahip olma bulunur.

Figür 40. Kalp kitleleri için teşhis algoritması.



Figür 40- Kalp kitleleri için teşhis algoritması.

Kısaltmalar: KMR- Kardiyak manyetik rezonans; BT- Bilgisayarlı tomografi; PET- Positron emission tomography; TTE- Transttorasik ekokardiyografi.

a- TTE/transözofageal ekokardiyografi: Yer, boyut ve hemodinamik bozukluklar. Vaskülarizasyonu değerlendirmek için kontrast ekokardiyografi.

b- Primer kalp dışı maliniteyi tanımla. Ekstra kardiyak değişiklikleri ortaya çıkar. Malign lezyonları evrele.

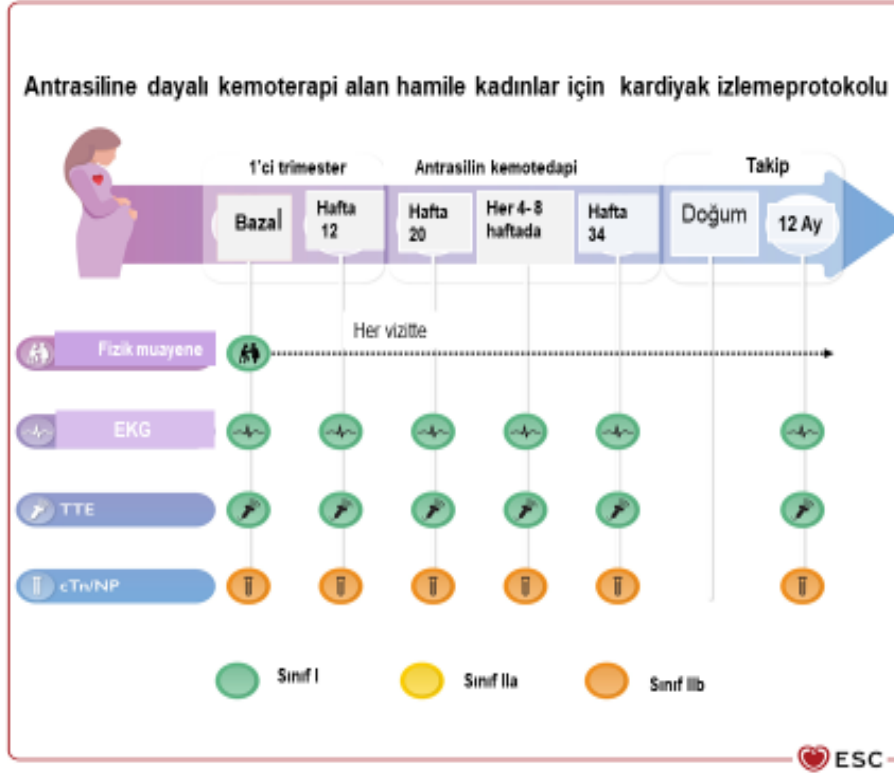
c- Doku karakterizasyonu (yağ infiltrasyonu, nekroz, kanama, kalsifikasyon ve vaskülarizasyon). Trombüs hariç.

d- Kötü huylu ve iyi huylu lezyonları ayırt edin.

e- Şüpheli primer malin kardiyak tümörlerden kitle biyopsisi ve/veya saptanırsa ve biyopsi yapılması daha güvenliyse ekstra- kardiyak kitlelerden biyopsi.

f - Primer tümörlerden 20-30 kat daha olasıdır.

Figür 41. Antrasiklin bazlı kemoterapi alan hamile kadınlar için kardiyak izleme protokolu



Figür 41- Antrasiklin bazlı kemoterapi alan hamile kadınlar için kardiyak izleme protokolu.

Kısaltmalar: cTn- Cardiac troponin; EKG, elektrokardiyogram; M- Aylar; NP- Natriüretik peptidler; TTE- Trans öfajeyal ekokardiyografi ; W- Hafta .

Öneri Tablosu 47 — Kanserli gebe kadınların kardiyovasküler değerlendirme ve izlenmesi için öneriler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Kardiyotoksik kanser tedavisi gerektiren kanserli hamile kadınlar için uzman bir merkezde uzman bir MDT (gebelik kalp ekibi) tarafından yönetim önerilir⁷⁴¹[I -C].
- Hamile kadınlarda kardiyotoksik kanser tedavisinden önce klinik hikaye, fizik muayene, EKG ve ekokardiyografiden oluşan kardiyak değerlendirme önerilir⁷⁴¹[I -C].
- Kanserli gebe kadınların kardiyotoksik kanser tedavisi ^c sırasında TTE dahil aylık veya iki ayda bir KV değerlendirilmesi düşünülmelidir[IIa -C].
- Kanserli hamile kadınlarda başlangıçta ve antrasiklin kemoterapisi sırasında cTn tayini düşünülebilir [IIb -C].

Kısaltmalar: cTn- Kardiyak troponin; KV- Kardiyovasküler; MDT- Çok disiplinli ekip; TTE,- Transtorasik ekokardiyografi.

a-Tavsiye sınıfı. **b-**Kanıt düzeyi. **c-**Antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalar için.

9.3. Karsinoid kalp kapak hastalığı

Karsinoid tümörler, enterokromaffin hücrelerden kaynaklanan nadir nöroendokrin maliniteleri temsil eder (**Figür 42**)⁷⁷¹. Karsinoid sendrom, esas olarak sağ taraflı kapak lezyonları, fakat aynı zamanda sol taraflı tutulum, perikardiyal efüzyon ve miyokard metastazları dahil olmak üzere edinsel kap kapak hastalığı(KKH)'nın nadir bir nedenidir.⁷⁷² Sempatik uyarıya bağlı olarak nadiren koroner arter vazospazmı ve paroksizmal atriyal veya ventriküler taşikardiler oluşabilir. Kardiyak metastazların ventriküllerde %3,8'lik bir insidansla bildirildiği PET-CT taramalarıyla doğrulanmıştır^{773,774}. SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) kayıtlarından elde edilen veriler, nöroendokrin maliniteleri olan hastaların yaklaşık %20'sinde, daha kısa sağkalım (karsinoid sendromu olmayan hastalarda 7,1 yıla kıyasla 4,7 yıl) ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olan karsinoid sendrom (%7,6-32,4) geliştirdiğini tespit etmiştir⁷⁷⁵. Bu hastaların %20-50'sinde, özellikle sağ kalp kapaklarında kardiyak tutulum olduğu tahmin edilmektedir⁷⁷¹. Patent foramen ovale, interatriyal şant, primer bronşiyal nöroendokrin tümör veya yaygın karaciğer metastazı varlığında, hüümorale maddeler doğrudan sistemik dolaşıma girerek vakaların üçte birinde sol kapak tutulumuna neden olur⁷⁷⁶.

- **Hastaların taranması ve gözetimi için NP düşünülmelidir**, karsinoid kardiyak tutulum riski olan ve **NT-proBNP>260 pg/mL** veya klinik bulgu veya semptomları olan yatan hastalarda TTE önerilir ⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰. **NT-proBNP<260 pg/mL** olan asemptomatik hastalarda, her 6 ayda bir klinik tekrar ve NP değerlendirmesi düşünülmelidir.

Karsinoid tümörlerde somatostatin analoglarının kullanımı ve karaciğer metastazlarında cerrahi tekniklerle sağkalım artmıştır. Bununla birlikte, sağ KY hala önemli bir ölüm nedenidir^{781,782}.

Karsinoid sendroma bağlı **ciddi triküspit regürjitasyonu** olan birçok hastada hem triküspit hem de pulmoner kapak cerrahisi gerekir⁷⁸³.

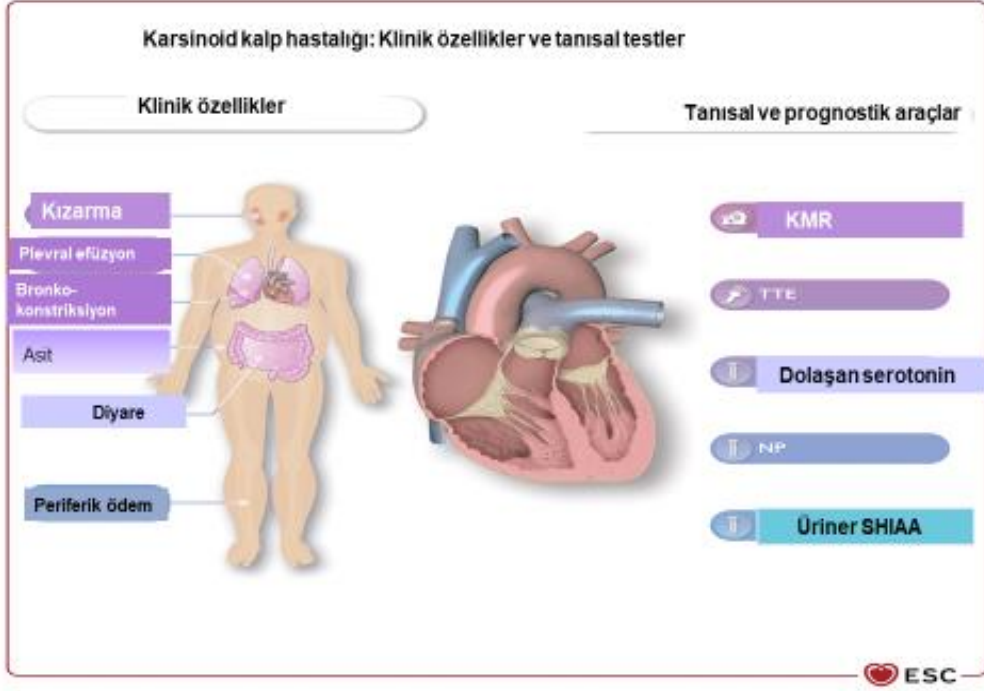
- Peri-operatif karsinoid krizini önlemek için **somatostatin analogları** (örn. oktreotid) önerilir. İnfüzyon, işlem sabahında (ameliyattan 12 saat öncesine kadar) başlamalı, işlem boyunca (ameliyat, ameliyat öncesi koroner anjiyografi, kalp pili implantasyonu) ve kapak ameliyatını takiben en az 48 saat ameliyattan sonra veya ameliyat sonrası bir karsinoid krizi tetiklenirse stabil olana kadar devam etmelidir⁷⁷².
- Mekanik kapaklar için terapötik antikoagülasyon gerektiren geniş karaciğer metastazı olan hastalarda hem hızlandırılmış biyoprostetik kapak dejenerasyonu hem de kanama riskleri arasındaki denge nedeniyle kapak protezinin optimal seçimi hâlâ tartışma konusudur^{784,785}.

Komplikasyonlar arasında, hastaların %25'inde kalp pili takılmasını gerektiren AV blok yer alır⁷⁸⁶. Sıklıkla, azalmış sağ ventrikül fonksiyonu triküspit kapak replasmanına rağmen düzelmez ve KY devam eder⁷⁸⁷.

- **Özellikle ameliyat sonrası ilk 3 ayda triküspit biyoprotez üzerinde trombüs oluşumu meydana gelebilir ve VKA ile oral antikoagülasyon düşünülebilir.**

Kalıcı serotonin yükselmesi, tekrarlayan biyoprotez kapak fibrozuna neden olabilir. Kapak içine - transkateter kapak girişimi, metastatik karsinoid kalp hastalığında biyoprotez kapak yetersizliğinde bildirilmiştir; ancak rolünü tanımlamak için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır^{783,788,789}.

Figür 42. Karsinoid kalp hastalığı: klinik özellikler ve teşhis testleri.



Figür 42- Karsinoid kalp hastalığı: klinik özellikler ve teşhis testleri.

Kısaltmalar: 5- HIAA- 5-hydroxyindoleacetic acid; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; NP- Natriüretik peptidler; TTE- Transtorasik ekokardiyografi.

Öneri Tablosu 48— Karsinoid kapak kalp hastalıkları için tavsiyeler

[(Sınıf ^a) (Düzy ^b)]

- **Ekokardiyografi ^c**, karsinoid sendromlu ve yüksek NP düzeyleri ve/veya karsinoid kalp hastalığının klinik belirtileri olan tüm hastalarda karsinoid kardiyak tutulumun saptanması için kardiyak tutulumun ciddiyetine ve klinik duruma bağlı olarak her 3 veya 6 ayda bir izlenmesi için önerilir ^{772,790,791} [I -B].
- **Natriüretik peptidler**, her 6 ayda bir karsinoid kalp hastalığının taranması ve izlemi için düşünülmelidir ⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰ [IIa -B].
- Herhangi bir invaziv veya cerrahi kardiyak prosedürden önce karsinoid krizi önlemek için optimal medial yönetim için bir MDT tartışması önerilir [I -C].
- Şiddetli karsinoid triküspit veya pulmoner KKH'si olan ve beklenen sağkalımı ≥ 12 ay olan semptomatik hastalarda ^d kapak replasman cerrahisi önerilir ^{783,785} [I -C].
- Asemptomatik ciddi karsinoid triküspit veya pulmoner KKH, ilerleyici SĞV disfonksiyonu/dilatasyon ve beklenen sağkalımı ≥ 12 ay olan hastalarda ^d **kapak replasman** cerrahisi düşünülmelidir ⁷⁷² [IIa -C].
- Ciddi karsinoid mitral veya aort KKH'si olan ve beklenen sağkalımı ≥ 12 ay olan semptomsuz hastalarda kapak replasmanı veya onarım cerrahisi önerilir ^{783,785} [I -C].

Kısaltmalar: MDT- Multidisciplinary team; NP-Natriüretik peptidler ; SĞV- Sağ ventrikül; KKH-Kalp kapak hastalığı
a-Tavsiye sınıfı. **b-** Kanıt düzeyi.
c- Patent foramen ovale'yi ekarte etmek için başlangıçta 'saline' (serum fizyolojik) ile kontrast infüzyonu dahil.
d- Kontrollü serotonin konsantrasyonları ile.

9.4. Amiloid hafif- zincirli kardiyak amiloidoz

Amiloid hafif- zincirli amiloidoz, tipik olarak PI bazlı tedavi dahil MM'de kullanılanlara çok benzer terapilerle tedavi edilen bir plazma hücre diskrazisidir⁷⁹. Miyelom ile birlikte veya bağımsız olarak hafif- zincir protein üreten bir bozukluk olarak ortaya çıkabilir. Amiloid hafif- zincirli amiloidoz sistemik bir hastalıktır ^{793,794} ve doğru tanı koymak için özel testlerin bir kombinasyonu gerektiğinden (**Figür 43**)^{290,793,795,796} kardiyak tutulum tanısı için yüksek derecede şüpheye sahip olmak önemlidir (amiloid hafif- zincirli kardiyak amiloidoz [AL-CA]).

Kardiyak serum biyomarkerleri, bu hastalar için teşhis ve prognostik değerlendirmelerde önemli bir adımdır⁷⁹⁷⁻⁷⁹⁹. AL-CA, Miyokardiyal ve Perikardiyal Hastalıklar Çalışma Grubu'nun yakın tarihli bir görüş belgesinde (*position paper from the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*) kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir²⁹⁰.

- AL-CA'nın klasik non-invaziv tanımı, klinik şüphe, biyomarkerler, TTE, KMR ve nükleer sintigrafi kriterlerine dayanmaktadır (**Figür 43**).
- Persistan troponin yükselmesi ve orantısız şekilde yüksek NT-proBNP (böbrek yetersizliği veya AF yokluğunda genellikle >300 ng/L) ile TTE'de karakteristik ventriküler fonksiyon parametreleri ('Red flag'da denen)⁸⁰⁰.
- Amiloid hafif- zincir ve transtiretin amiloidozu arasında ayırım yapmak yardımcı olmasa da, belirgin bir apikal koruma modeli ["apical sparing pattern"] SLV apikal bölgesinde korunmuş GLS değerleri) ile GLS'deki bir düşüşün kardiyak amiloidoza özgü olduğu kabul edilir⁸⁰¹.

Ek olarak, **GLS ≥ - %15, AL-CA hastalarında kötü genel sağkalımın bağımsız bir prognostik faktörü** olarak hizmet edebilir⁸⁰².

- LGE ve parametrik görüntüleme ile KMR, teşhis için invaziv olmayan yeni bir altın standart olarak ortaya çıkmıştır (**Figür 43**)^{803,804}.
- **Nükleer sintigrafi, monoklonal protein varlığı ile desteklenen AL-CA'dan transtiretin amiloidozu ayırt edebilir**²⁹⁰.
- AL-CA tutulumundan şüphelenilen hastalarda KMR tanısal değilse EMB düşünülmelidir²⁹⁰.

AL-CA ile birlikte bulunabilecek nadir bir durum, sıklıkla yaygın böbrek tutulumu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen hafif zincir depozisyon hastalığıdır⁷⁹⁹. Son zamanlarda AL-CA için bir evreleme sistemi, cTnT ve NT-proBNP düzeylerinin prognostik etkisini göstermiştir⁷⁹⁷.

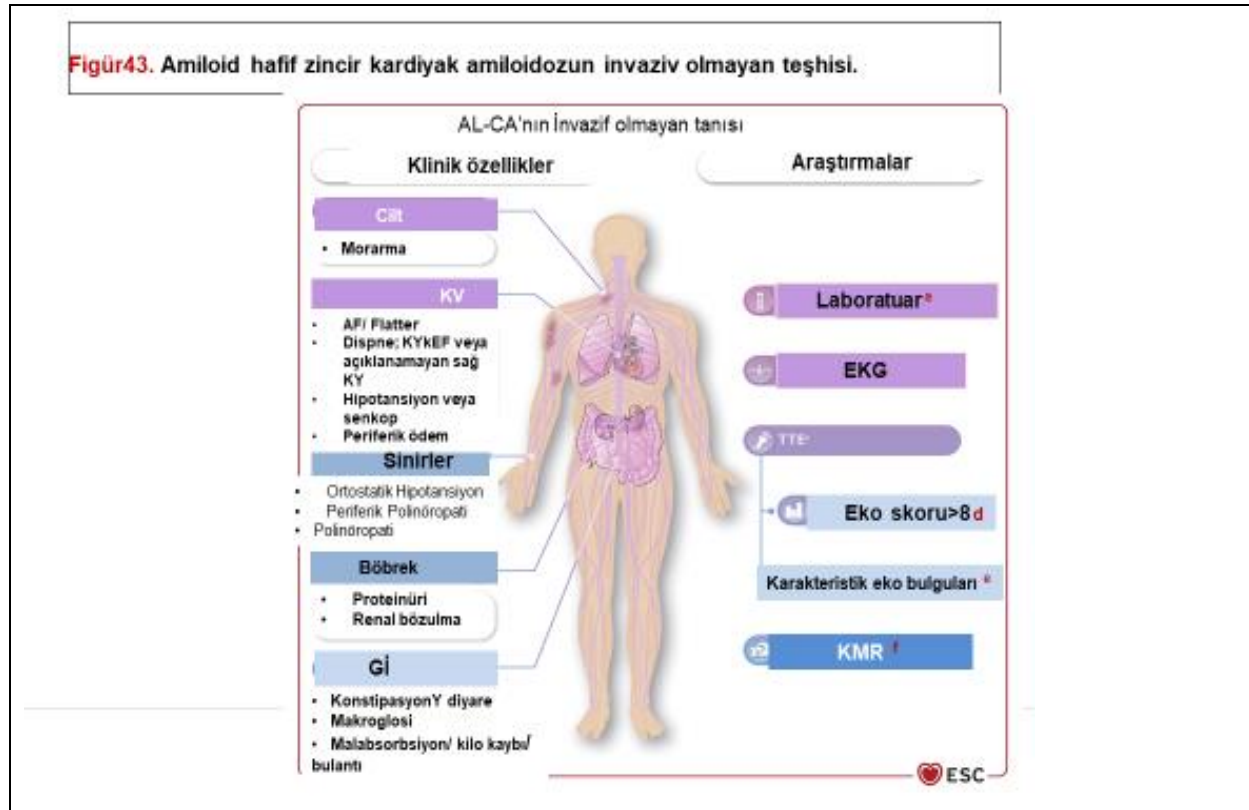
- **Kalp progresyon kriterleri:** NT-proBNP progresyonu (>%30 ve >300 ng/L artış), cTnT ilerlemesi (≥%33 artış) veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (≥%10 azalma) ile tanımlanır ⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁷.

Bununla birlikte, NT-proBNP düzeylerinde düşüş ve NYHA sınıfında düzelme kullanarak tedaviye kardiyak yanıtı değerlendirmek hala zordur.

AL-CA sıklıkla KY, majör kardiyak aritmiler, ortostatik hipotansiyon, ani kardiyak ölüm ve artmış arteriyel ve venöz tromboz riski ile sonuçlanır⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰.

- Beta blokerler, ACE-I, ARB veya anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü, hipotansiyon nedeniyle iyi tolere edilemeyebilir²⁹⁰.
- Bu popülasyonda AF yönetimi çok karmaşıktır. **Amiodaron** tercih edilen antiaritmik tedavidir ve dijital dikkatli kullanılmalıdır.
- Kontrendikasyon olmadıkça yüksek protrombotik risk nedeniyle CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız olarak AF'li tüm AL-CA hastalarında **antikoagülasyon** önerilir²⁹⁰.
- Şu anda, kalp pilleri ve ICD'ler dahil olmak üzere implante cihazlara yönelik kılavuzlar, AL-CA için özel öneriler sağlamamaktadır ve kararlar, bir MDT tartışmasından sonra bireyselleştirilmelidir⁸¹¹.

AL-CA için optimal sistemik tedavi hızla değişiyor ve belirli kombinasyon terapilerinin etkinliği gelişmeye devam ediyor^{812,813}. AL-CA için otolog HSCT evrensel olarak kullanılmaz ancak uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir⁸¹⁴. AL-CA için tedaviler gelişmektedir ve daratumumab ve PI, daha iyi sonuçlar için umut vaat etmektedir^{792,815-817}. Klinik gözlemler, (ancak RKÇ kanıtı yok), doksisiklin'in AL-CA hastalarında sağkalımı iyileştirmedeki potansiyel rolünü öne sürüyor^{818,819}.



Figür 43- Amiloid hafif zincir kardiyak amiloidozun non-invaziv tanısı.

Kısaltmalar: a'- Late diastolic velocity of mitral annulus obtained by tissue Doppler imaging; AF- atriyal fibrillasyon; AL-CA- Amyloid light-chain cardiac amyloidosis; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; KV- Kardiyovasküler; E- Mitral inflow early diastolic velocity obtained by pulsed wave; e'- Early diastolic velocity of mitral annulus obtained by tissue doppler imaging; echo- Ekokardiyografi; ECV,-Extracellular volume fraction; GI- Gastrointestinal; GLS- Global longitudinal strain; KY- Kalp yetersizliği; KYKEF- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY; IVS- İnterventricular septum; LGE- Late gadolinium enhancement; SV- Sol ventrikül; LVEDD- Left ventricular end diastolic diameter;

NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PW- Left ventricular posterior wall; s'- Systolic velocity of tricuspid annulus obtained by Doppler tissue imaging; SPEP- Serum protein electrophoresis; TAPSE- Tricuspid annular plane systolic excursion; TTE- Transthoracic echocardiography; UPEP- Urine protein electrophoresis.

Bireysel olarak, AL-CA için kardiyak testlerdeki klinik belirti ve bulgular spesifik değildir.

a- Orantısız olarak yüksek NT-proBNP; devam eden yüksek troponin seviyeleri; anormal serbest hafif zincir seviyeleri (AL-CA); pozitif SPEP ve/veya UPEP (AL-CA).

b- Orantısız şekilde düşük QRS voltajı; erken iletim sistemi hastalığı; yalancı enfarktüs paterni.

c- Açıklanamayan SV kalınlığı ≥ 12 mm+1 veya 2 karakteristik eko bulgusu veya ECHO skoru ≥ 8 ; idiyopatik perikardiyal efüzyon.

d -ECHO skoru: göreceli LV duvar kalınlığı (IVS + PW/LVEDD).0.6 (3 puan), Doppler E/e' .11 (1 puan); TAPSE ≤ 19 mm (2 puan); GLS $\geq -13\%$ (1 puan); sistolik boyuna gerinme apeksinin tabana oranı.2.9 (3 puan).

e-Karakteristik ekokardiyografi bulguları: derece ≥ 2 diyastolik disfonksiyon; azalmış s', e' ve a' hızları (< 5 cm/s); GLS'yi $\geq -15\%$ 'e düşürdü. fDiffüz subendokardiyal veya transmural LGE; yüksek doğal T1 değerleri; anormal gadolinium kinetiği (kan havuzundan önce veya kan havuzuyla çakışan miyokardiyal sıfırlanma); ECV $\geq 40\%$ (güçlü destekleyici).

Öneri Tablosu 49— Amiloid hafif zincir kardiyak amiloidoz teşhisi ve takibi için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Plazma hücre diskrazisi olan hastalarda AL-CA tanısı için ekokardiyografi, NP ve cTn önerilir ^{290,820-822} [I -B].
- AL-CA şüphesi olan hastalarda KMR önerilir ^{290,803,804} [I -A].
- AL-CA tutulumundan şüphelenilen hastalarda KMR tanısal değilse EMB düşünülmelidir ²⁹⁰ [IIa -C].
- İlk tedavi siklusları sırasında PI gerektiren AL-CA'lı yüksek riskli hastaları yatarak EKG izlemi için hastaneye kabul edilmesi düşünülmelidir ^{c, 808,811} [I -A].

Kısaltmalar: AL-CA- Amyloid light-chain cardiac amyloidosis;(amiloid hafif zincir kardiyak amiloidoz) KMR- Kardiyak manyetik rezonans; cTn- Kardiyaktroponin; EMB- Endomiyokardiyal biyopsi; HFA- Heart Failure Association; ICOS- International Cardio-Oncology Society; NPNatriüretik peptidler s; PI- Proteasome inhibitors.

9.5. Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar

RT, kalbe implante edilebilir elektronik cihaz (CIED)'lerin arızalanmasına neden olabilir ^{443,823}. RT kaynaklı CIED (*cardiac implantable electronic devices*) arızalanma (malfonksiyon) riski genellikle radyasyon dozu ile artar ^{824,825}, arızanın en güçlü göstergesi arızanın büyüklüğü olsa da --- **geleneksel olarak ışın enerjisi >10 megavolt (MV) olarak tanımlanan yüksek enerjili foton RT'den gelen nötron emisyonuna maruz kalma** ^{824,826,827}.

- Bu nedenle, CIED ⁸²⁶ olan hastalarda nötron üretmeyen tedavi tercih edilir.

RT kaynaklı CIED arızası şu şekillerde ortaya çıkabilir: (1) Yalnızca ışınlama sırasında uygunsuz tetikleme ile geçici interferens (fonksiyonuna karışmak, engelleme); (2) cihazın yeniden programlanmasıyla kurtarılabilen bir sıfırlama, yedekleme ayarlarına geri dönüş; ve nadiren (3) doğrudan CIED ışınlaması nedeniyle cihazda kalıcı hasar ^{826,827}.

Bir CIED malfonksiyonunun klinik sonuçları, pacing'in engellenmesi ve maksimum sensör hızında uygun olmayan pacingi içerir⁸²⁶. Cihaz arızasının klinik etkileri, hasta pacing'e bağımlı olduğunda en fazladır. Teorik olarak aşırı algılama, literatürde bildirilmemiş olmasına rağmen uygunsuz ICD şoklarına yol açabilir⁸²⁶. Daha yeni kayıtlar, RT'nin CIED arızası üzerinde çok az veya hiç yan etkisi olmadığını bildirmiştir^{827,828}.

- Yine de, bir RT tedavi hacmi içinde veya yakınındaki bir CIED'in davranışını tahmin etmek mümkün olmadığından, hasta riskini en aza indirmek için genel tavsiyelere uyulmalıdır (**Figür 44-46**)^{188,824,825}.

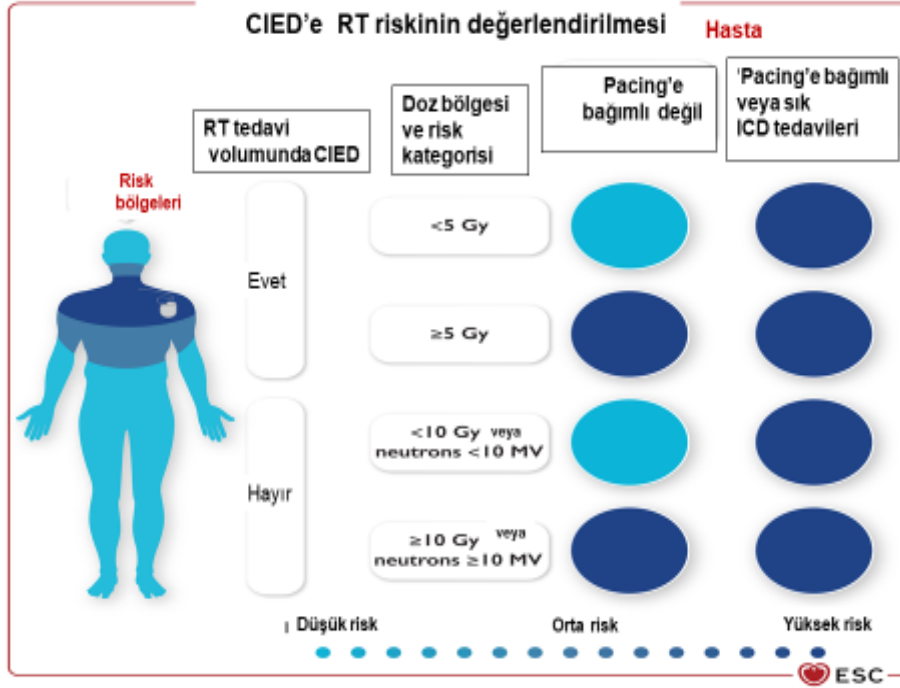
CIED'li hastalar, CIED arıza riskini değerlendirmek için kardiyologları/ elektrofizyologları tarafından gözden geçirilmeli ve hastalar RT'nin potansiyel riskleri konusunda bilgilendirilmelidir⁴⁴³.

- Hıza uyumlu (rate-adaptive) kalp pili olan hastalarda, RT sırasında sensörün geçici olarak devre dışı bırakılması düşünülmelidir.
- ICD'li hastalarda, çeşitli yayınlarda ICD'lerin yeniden programlanması veya mıknatıs uygulanması yoluyla antitaşikardi tedavilerinin inaktivasyonu tavsiye edilmesine rağmen, klinik pratikte nadiren uygulanmaktadır⁸²⁶.
- CIED'ler direk RT tedavi hacmine yerleştirilmemeli ve **kümülatif doz kalp piline 2 Gy (Gray)'yi veya ICD'ye 1 Gy'yi geçmemelidir**⁸²⁷.

CIED, planlanan radyasyon ışınının yolunda bulunuyorsa, yeterli tümör tedavisini de engelleyebilir. **Cihaz arıza/hasar riski bu eşiğin üzerinde arttığı için foton ışını enerjisi <10 MV tutulmalıdır**. Daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulursa veya CIED ışının dışında tutulamıyorsa, CIED'nin ışıdan uzaklaştırılması ve yeniden konumlandırılması düşünülmelidir, ancak bu çok nadiren gerekli olacaktır.

- Cihazın yeniden konumlandırılmasının ana nedeni, tümörün yeterli RT tedavisine izin vermektir, ancak RT'nin neden olduğu olası CIED arızası/hasarı ve sonuç olarak CIED değişimi ihtiyacı da göz önünde bulundurulmalıdır⁸². Bununla birlikte, CIED'in çıkarılması ve yeniden yerleştirme, kemoterapi alan hastalarda veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle önemli olabilecek enfeksiyon riski de dahil olmak üzere önemli riskler taşır.
- Kesin tümör tedavisi planlanan çoğu hasta için, risk/fayda oranı genellikle cihazın yerini değiştirmeyi desteklerken; palyatif RT alan veya önemli komorbiditeleri olan hastalarda yeniden yerleştirmeden kaçınılabilir⁸²⁶. Bu kararlar, hasta ile birlikte bir MDT tarafından verilmelidir.
- **Riskin göz ardı edilebilir olarak kabul edildiği, maksimum kümülatif olay dozu <5 Gy alan CIED'ler için cihazın yeniden konumlandırılması önerilmez**^{826,828}.
- Her tedavi fraksiyonu sırasında hasta ile sürekli görsel ve sesli temas olmalıdır. ICD'li hastalarda, özellikle >10 MV foton ışını enerjisi alanlarda CIED'ler periyodik olarak kontrol edilmelidir^{827,829}. Elektron demeti (electron beam) veya kV foton ışını RT alan hastalar için CIED değerlendirmesi büyük ölçüde gereksiz görünmektedir⁸²⁷. Proton ışını RT ile tedavi edilen hastalarda, CIED sıfırlanma riski potansiyel olarak önemli olduğundan, ışının nötron bileşenine özel önem verilmelidir^{824,830}. CIED, RT tedavisinin tamamlanmasından sonraki 2 hafta içinde yeniden kontrol edilmelidir. Sistemik uzaktan CIED izleme, hastanın izlemini optimize etmeye yardımcı olabilir⁸³¹.

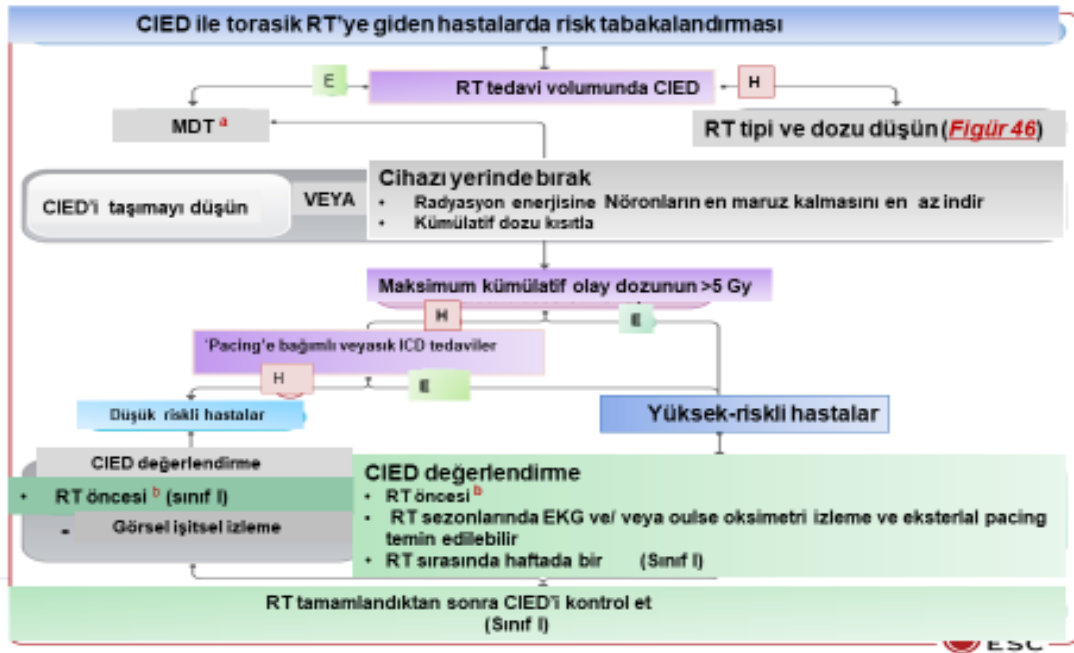
Figür 44. Radyoterapi gören, kardiyak implante edilebilir elektronik cihazı olan hastalarda risk sınıflandırması.



Figür 44- Radyoterapi gören kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlı hastalarda risk sınıflandırması.

Kısaltmalar: CIED- Cardiac implantable electronic device (Kalbe implante edilebilir elektronik cihaz); Gy, Gray; ICD- İmplantable cardioverter defibrillator; MV- Megavolt; RT- Radyoterapi.

Figür 45. Radyoterapi tedavisinde yer alan kardiyak implante edilebilir elektronik cihaza sahip hastaların yönetimi...



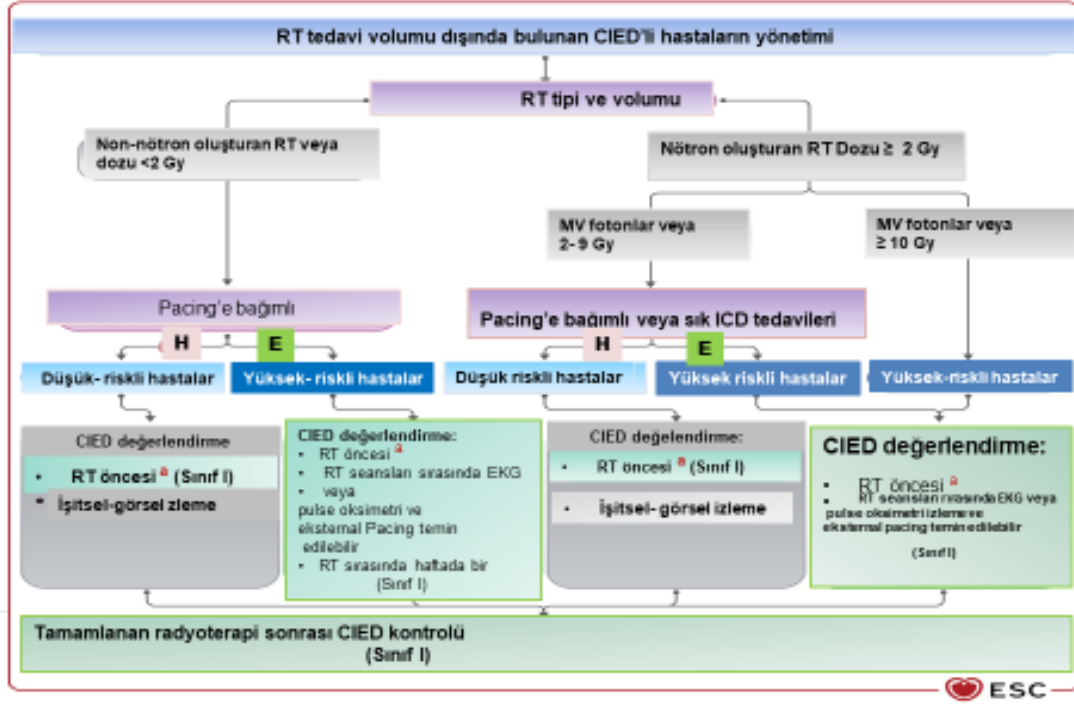
Figür 45- Radyoterapi tedavi ışın demeti içinde bulunan kardiyak implante edilebilir bir elektronik cihaza sahip hastaların yönetimi

Kısaltmalar: CIED Cardiac implantable electronic device;; Gy- Gray; ICD- İmplantable cardioverter defibrillator; MDT- Multidisciplinary team; H- Hayır; RT Radyoterapi; E- Evet.

a-Multidisipliner bir tartışma şunları dikkate almalıdır: (1) CIED'nin tümöre iletilen RT dozunu etkileyip etkilemediği;(2) RT'nin CIED fonksiyonuna müdahale edip etmediği (kalıcı kalp piline 2 Gy'yi ve ICD'ye 1 Gy'yi aşmamayı hedefleyin); (3) Taşınan CIED'inin riskleri: Enfeksiyon (özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda), prosedürel komplikasyonlar (örn.trombositopeni ile kanama); prognozu iyi olan daha genç hastalar için bir erişim bölgesini kaybetmenin (kurşun ekstraksiyonu/RT kaynaklı tromboz) uzun vadeli etkilerini göz önünde bulundurun.

b- Son CIED kontrolü >3 ay önceyse

Figür 46. Radyoterapinin dışında bulunan kardiyak implante edilebilir bir elektronik cihaza sahip hastaların yönetimi



Figür 46- Radyoterapi tedavi hacminin (ışın demeti) dışında bulunan kardiyak implante edilebilir elektronik cihazı olan hastaların yönetimi.

Kısaltmalar: CIED- Cardiac implantable electronic device; Gy- Gray; ICD- İmplantable cardioverter defibrillator; MV- Megavolt; H- Hayır; RT- Radyoterapi; E- Evet.

a- Son CIED kontrolü >3 ay önceyse.

Öneri Tablosu 50 — Radyoterapi gören kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlara sahip hastalar için risk sınıflandırması ve izleme için tavsiyeler

[Tavsiyeler (Sınıf ^a) (Düzey ^b)]

- Tedaviye başlamadan önce planlanan radyasyon tipi ve enerjisi, CIED dozu, hastanın cihaz tipi ve pacing bağımlılığını içeren risk sınıflandırması önerilir ^{824,825,827,828} [I -C].
- RT'ye giden hastalarda, bireysel riske göre RT öncesi ve sonrası ve RT sırasında tüm hastalarda CIED kontrolü önerilir ^{824,826} [I -C].
- Yüksek aritmi ve/veya cihaz disfonksiyon riski taşıyan RT'ye giden CIED'li hastalarda, her RT seansında EKG izleme ve/veya nabız oksimetresi önerilir ^{827,829,831} [I -C].

Kısaltmalar: CIED- Cardiac implantable electronic device (kalbe implante edilebilir elektronik cihaz); RT- Radyoterapi.

a- Tavsiye sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

9. Hasta bilgileri, iletişim ve öz (kendikendini) yönetim

Farklı sağlık profesyonelleri ve hastalar arasındaki işbirliği, kanser ve KVH'li hastalarının en etkin yönetimi için büyük önem taşımaktadır. Hastaların kendi durumları hakkında net ve doğru bilgiler almaları ve tedavilerinin yönetiminde aktif rol oynamalarını sağlamak için uygun dil ve iletişim kullanılmalıdır¹¹.

Bu sürecin ilk amacı, kanser sırasında veya bazı onkolojik tedavilerden sonra olası bir KVH varlığı veya gelişimi konusunda hastanın farkındalığını artırmaktır.

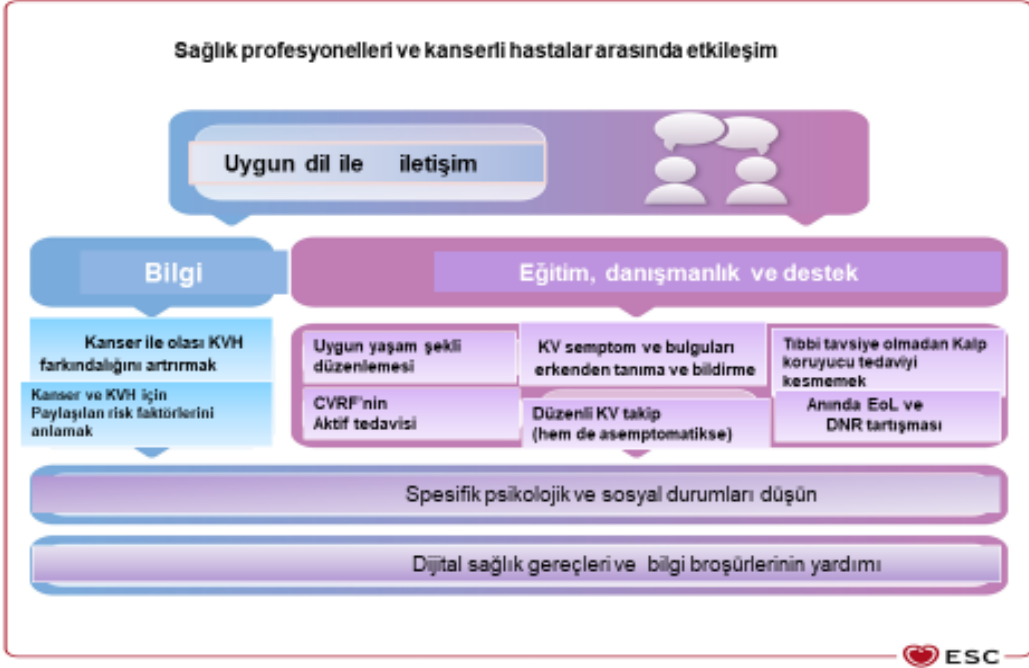
Hastalar, kanserin ve KVH'nin birçok KV risk faktörü (CVRF)'yi paylaştığını ve kanserin nüksetmesinin ve tedavisi sırasında veya sonrasında KVH gelişmesi veya kötüleşmesinin önlenmesi için riskin azaltılmasının hayati önem taşıdığını anlamalıdır. Hastalar, kemoterapinin sonunda, KV toksisitelerin potansiyel geri dönüşlü aşamalarını saptamak için kişiselleştirilmiş bir takip planı ve düzenli KV kontrollerinin gerekli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Antikanser tedavisi sırası ve sonrasında komplikasyon yükünü azaltmak için kanserli hastalara sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmeye ve değiştirilebilir CVRF'yi tedavi etmeye yönelik eğitim, danışmanlık ve destek sunulmalıdır.

Hastalar, ideal kanser tedavilerine müdahale etmeden hızlı ve etkili tedavi alabilmeleri için KVH'nin semptom ve bulgularını tanımları ve bildirmeleri konusunda rehberlik almalıdır.

- ***Hastalara ayrıca, kalp fonksiyonlarını geri kazansalar bile, kalp koruyucu tedavileri tıbbi yardım almadan kesmemeleri tavsiye edilmelidir.***

Bu karmaşık göreve yardımcı olmak için, bu bağlam için özel olarak tasarlanmış broşürler sonunda dijital araçların yardımıyla^{832,833} kullanılabilir (***Figür 47***).

Figür 47. Hasta bilgileri, iletişim ve kendi kendine yönetim.



Figür 47- Hasta bilgileri, iletişim ve kendi kendine yönetim.

Kısaltmalar: KV- Kardiyovasküler; KVH- Kardiyovasküler hastalık; CVRF- KV risk faktörleri; DNR- do not resuscitate (canlandırmayın); EoL- End of life (yaşamın sonu).

11. Tanıtım ve tanıtımda bilimsel toplulukların rolü ve modern tıpta kardiyο-onkolojinin gelişimi

Kardiyο-onkoloji, son yıllarda hemen hemen tüm ulusal ve uluslararası toplumlarda kardiyο-onkoloji çalışma gruplarının oluşmasıyla büyük gelişme ve büyüme gösteren bir alt uzmanlık dalıdır. Ayrıca, kanser ve tıp dernekleri de kardiyο-onkolojiye artan bir ilgi geliştirmiştir. Bu bilimsel toplulukların önemli rolleri klinik araştırma, eğitim ve savunuculuktur. ESC-CSO stratejik planı ve misyonu, CTR-CVT'nin önlenmesi, teşhisi, tedavisi ve yönetiminin düzeltilmesini ve kanserli hastalar için bakım standardının geliştirilmesini kapsar (**Figür 48**).

12. Önemli mesajlar

Bu, ilk ESC kardiyο-onkoloji Kılavuzudur ve 272 yeni öneri içermektedir. Bu kılavuzun ana mesajları şunlardır:

- Kardiyο-onkolojinin yol gösterici bir ilkesi entegrasyondur ve kardiyoonkoloji sağlayıcıları, kardiyoloji, onkoloji ve hematolojinin geniş kapsamı hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Farklı sağlık uzmanları arasındaki iletişim, kanser ve KVH'li hastaların bakımını optimize etmek için kritik öneme sahiptir.
- Kardiyο-onkoloji programları, kanser tedavisinin tüm sürecinde kanser tedavisinin gereksiz kesintilerini ve CTR-CVT'yi en aza indirerek kanser tedavisini kolaylaştırır. CTR-CVT gelişen hastalarda, kanser tedavisinin kesilmesinin risk/fayda dengesini sağlamak için bir MDT tartışması gereklidir.

- CTR-CVT'nin yeni bir uluslararası tanımı vardır (**Tablo 3**).

KV toksisite riski dinamik bir değişkendir. Bu kılavuz, temel KV toksisite riskine dayalı kişiselleştirilmiş bir bakım yaklaşımı sağlamak üzere yapılandırılmıştır. Potansiyel olarak kardiyotoksik antikanser tedavisi alması planlanan kanserli tüm hastalar için temel KV risk değerlendirmesi önerilir. Bu yaklaşım onkoloji ekibinin kanser tedavisi seçimleri yaparken, hastaları KV riskleri konusunda eğitirken ve KV izlemi ve takip stratejisini kişiselleştirirken KV riskin dikkate alınmasını sağlar.

- KV toksisitenin kanser tedavisinden **primer korunması**, KVH'si olmayan hastalarda CTR-CVT gelişimini önlemeyi veya en aza indirmeyi amaçlar.
- **Sekonder korunma**, önceden var olan veya yeni CTR-CVT dahil olmak üzere, önceden KVH'si olan hastalardaki girişimleri tanımlar. Kanser hastalarının kanser tedavilerini etkileyebilecek kompleks KVH'leri olduğunda bir MDT önerilir.
- Potansiyel KV komplikasyonlar için uygun bir koruma ve izleme planının tanımlanması ve uygulanması önerilir. CVRF ve önceden var olan KVH'nin optimal yönetimi, kanser tedavisini kolaylaştırmak ve hastaların prognozunu iyileştirmek için zorunludur.
- Dahil olmak üzere kanser tedavisi sırasında ayrıntılı izleme yolları
- Üç-boyutlu (3D) ekokardiyografi, GLS ve kardiyak biyobelirteçler—belirli kanser tedavilerine ve temel KV toksisite riskine dayalı olarak KV toksisiteyi tespit etmek için sağlanır.
- Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon (CTRCD) için tedavi önerileri CTRCD'nin ciddiyeti ve semptomlarına bağlıdır. Kardiyoprotektif ilaç tedavisine başlanırken asemptomatik orta dereceli CTRCD (SVEF %40-49) gelişen meme kanseri hastalarında trastuzumab'ın devamına ilişkin yeni kılavuz sağlanmaktadır.
- **TBIP** (*Thromboembolic risk, Bleeding risk, drug–drug Interactions, Patient preferences* [Tromboembolik risk, Kanama riski, ilaç-ilaç etkileşimleri, Hasta tercihleri]) **değerlendirmesini** kapsayan AF veya VTE ile başvuran kanserli hastalarda antikoagülasyon yönetimine ilişkin kararlara rehberlik edecek yapılandırılmış bir algoritmanın kullanılması teşvik edilmektedir.
- Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra, kardiyonkoloji ekibinin odak noktası, uzun süreli takibin koordinasyonuna kayar. Bu, tedaviden sonraki ilk yılda bir "tedavi sonu" değerlendirmesiyle başlar ve kardiyovasküler toksisite riskini yeniden değerlendirmek ve uzun vadeli sürveyans planlamasına rehberlik etmek için kardiyotoksik antikanser tedavileri alan kanserli hastaları gözden geçirir.
- CS'de KVC ilaçların kesilmesine rehberlik etmek için yeni bir algoritma (**Figür 37**) sağlanmıştır.
- Kanserli, CS'li hastalar ve hastanın ailesi/ bakıcıları sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmek ve KVH semptom ve bulgularını tanımak, bildirmek, kanser tedavilerine müdahale etmeden hızlı ve etkili tedavi almak için rehberlik almalıdır.
- Hastaların tedavilerini yönetmede aktif rol oynamaları, kanser ve KV tedavilerine uyumlarının artması için ihtiyaç duyulduğunda psikolojik destek almaları ve durumları hakkında açık ve doğru bilgiler almaları gerekmektedir.

Figür 48. Kardiyo-onkolojinin teşvik edilmesi ve geliştirilmesinde bilimsel cemiyetlerin rolü.



Figür 48- Kardiyo-onkolojinin teşvik edilmesi ve geliştirilmesinde bilimsel toplulukların rolü.

KVH- Kardiyoovasküler hastalık.

13. Gelecekteki ihtiyaçlar

Az sayıda özel kardiyo-onkoloji servisi vardır, çoğu hasta Avrupa'da ve dünya çapında bu hastalar genel kardiyo-onkoloji kliniklerinde incelenmektedir. Kardiyo-onkoloji bakım ağlarına ve kardiyo-onkoloji hizmetlerinin sağlanmasına yönelik stratejik yatırımlar yakın gelecekte öngörülen artan klinik talebi⁸³⁴ karşılamak ve araştırma, eğitim ve öğretim faaliyetlerini kolaylaştırmak için gerekli olacaktır. En az 1 yıllık tıp eğitimi için özel bir eğitim çekirdek müfredata acilen ihtiyaç vardır, bu eğitim şunları içerebilir: (1) kardiyo-onkoloji, onkoloji ve hematolojinin geniş kapsamı hakkında bilgi; (2) CTR-CVT (kanser tedavisine bağlı kardiyoovasküler toksisite)'nin korunma, izlemesi ve kanserli hastaların özel ayaktan hasta kardiyo-onkoloji kliniklerinde yönetimi için KV yeterlilik; (3) yatan hasta danışma hizmetleri ve (4) KV görüntüleme, KY ve vasküler kardiyo-onkolojide yeterlilik kazanmak için ayrılmış zaman.

Gelecekteki ihtiyaçları karşılamak için sağlık hizmeti sağlayıcıları, klinik ve temel araştırmacılar, sağlık hizmetleri yetkilileri, düzenleyici kurumlar, savunuculuk grupları ve hasta dernekleri arasındaki işbirliği gereklidir (*Bkz. Bölüm 11*).

Bu Kılavuz geliştirildiğinde, karar vermeye rehberlik edecek önemli bir RKÇ eksikliği olduğu ve birçok tavsiyenin kanıt düzeyi C ile desteklendiği açık hale geldi. Dinamik bu KV toksisite olasılığının arka planına karşı onkolojik yeni tedavi gelişmelerinin hızlı hareket etmesi nedeniyle karmaşık bir hal almaktadır. Bu nedenle, yeterli istatistiksel güç

ve kesin cevaplar sağlamak için çok sayıda hasta ve daha uzun takip gereklidir.

Gelecekte, aşağıdaki stratejiler ve araştırma alanları önceliklidir:

- 'Risk altındaki' kanser hasta popülasyonlarına odaklanan yeni çalışma tasarımları
- Mevcut HFA-ICOS risk değerlendirme araçlarının ve gözetim algoritmalarının doğrulanması.
- Erken CTRCD'nin saptanması için yeni teknolojilerin değerlendirilmesi, biyomarker panelinin genişletilmesi ve erken miyokard hasarındaki spesifik modellerin tanınması.
- Kanser popülasyonlarında uygulama için KV risk skorlarının (örn. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX) rafine edilmesi.
- Steroide dirençli ICI KV toksisitesinin ve ICI tedavisinin uzun vadeli KV etkilerinin optimal tedavisi.
- Aktif kanserli hastalarda modern perkütan yapısal (TAVI, Mitraclip, LAA tıkaçıcı cihazlar) ve elektrofizyolojik (ablasyon) KV girişimsel tedavilerin seçim kriterleri.
- Kanser ilaçları ile QTc uzaması için hastaya özel öngörücü algoritmalar.
- Daha spesifik CTRCD (kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon) risk tahmininde genetik profillerin değerlendirilmesi.
- Tedavi sırasında hafif veya orta şiddette CTRCD'si olan ve uzun süreli KV ilaç tedavisini güvenli bir şekilde bırakabilen kanser hastası popülasyonlarının belirlenmesi.
- Antrasiklin kemoterapisinin ve mediastinal radyasyon komplikasyonlarının için uzun süreli hayatta kalan popülasyonları taramak için en uygun modeller.
- Büyük hasta popülasyonları hakkında 'büyük veri' toplamak için büyük kardiyo-onkoloji kayıtlarının oluşturulması.
- Yapay zekanın ve diğer yeni veri analitiğinin uygulanması ile risk altındaki kanserli yeni hastaları ve CTR-CVT riskini, belirli kardiyoprotektif müdahalelere yanıtı ve kanser tedavisi sırasında başlatılan KV tedavilerini devre dışı bırakmak için uzun vadeli risk ve güvenliği tahmin edebilen yeni parametreleri tanımlar

14. Kanıtlardaki boşluklar

Kanser ve KVH, büyük ekonomik ve sosyal etkiye sahip iki önemli halk sağlığı sorunudur. Ek olarak, kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite (CTR-CVT), özellikle hastaların etkili kanser tedavilerini tamamlama yeteneğini sınırladığından hem KV hem de onkolojik mortalitenin artmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, kanser ve KVH'nin kesişmesi son zamanlarda daha geniş bir ilgi kazanmıştır ancak kanıt eksikliği olan birçok alanın gelecekteki araştırmalarda ele alınması gerekmektedir.

Kardiyo-onkoloji hizmetlerinin ve kardiyo-onkoloji bakım ağlarının rolü

- Özel kardiyo-onkoloji programlarının ve kardiyo-onkoloji rehabilitasyonunun kanserli hastaların ve hayatta kalanların prognozu üzerindeki etkisine dair sağlam kanıtlar.
- Kardiyo-onkoloji ekiplerinde farklı sağlık profesyonellerinin (hemşireler ve eczacılar dahil) rollerinin belirlenmesi.
- Kanserli hastaların yönetimini iyileştirmek ve zor vakaları tartışmak için kardiyo-onkoloji bakım ağları.
- Kardiyo-onkoloji ekibi desteği ve onkoloji çalışmalarının tasarımına katılım (hasta temsilcileri dahil).
- Kanserli hastaları kendi KV bakımlarına nasıl dahil edileceğinin öğrenilmesi (dijital araçların dahil edilmesi).

Kardiyoonkolojide araştırma, eğitim ve öğretim

- Onkoloji çalışmalarında kullanılan KV toksisite tanımları hakkında fikir birliği.
- Yeni ilaçlar klinik kullanım için onaylandığında beklenmedik KV toksisitelerden kaçınmak için onkoloji çalışmalarında KV toksisite izleme standartları tanımlanmalı.
- KV toksisitesi için yeni kanser tedavilerinin yüksek verimli taranmasına izin veren ilgili model sistemler.
- Yeni hedefli kanser tedavilerinin KV toksisite mekanizmaları ve ICI ve KV toksisitelerinin optimal tedavisi hakkında geliştirilmiş bilgi.
- Radyasyonun belirli kardiyak alt yapılara etkileri ve kardiyotoksik sistemik tedavi ile RT arasındaki etkileşimler hakkında geliştirilmiş bilgi.
- KV toksisiteye genetik yatkınlık gibi KVH ve kanseri birbirine bağlayan altta yatan mekanizmalar hakkında daha fazla araştırma.
- Kişiselleştirilmiş tıp ve büyük veri ve yapay zeka araçlarının kullanımı.

Kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırması

- Hem tedavi hem de hastayla ilgili risk faktörlerini ihtiva eden KV toksisite risk tahmin araçlarının geliştirilmesi.
- Klinik sonuçlara dayalı doğrulanmış prospektif KV toksisite risk skorları.
- KV toksisite risk sınıflandırmasında genetiğin rolü hakkında daha fazla araştırma.
- Kanserli hastalarda KV sonuçları için CPET parametrelerinin doğrulanması (geçerliliği).

CTR-CVT'nin korunma, teşhis ve yönetimi

CTR-CVT riskini azaltmak için kanserli hastalarda KV riski en aza indirmenin yararları konusunda farkındalığı artırmak.

- Erken (henüz başlangıç durumunda) KV toksisitesinin tespiti için yeni teknolojiler (biyomarkerler, gelişmiş ekokardiyografi, KMR, vb.) ve genetik profiller hakkında daha fazla veri.
- Erken CTR-CVT tanı ve tedavisinin sonuçları ve/veya yaşam kalitesi (ve kırılabilirliği/'frailty') üzerindeki etkisini gösteren prospektif çalışmalar.
- Kardiyoprotektif ilaçların hastaların sonuçlarını ne zaman iyileştirdiğini belirlemek için prospektif RKÇ'lerden daha fazla kanıt.
- Aerobik egzersizin CTR-CVT'yi azaltma potansiyeli hakkında daha fazla araştırma.
- Farklı CTR-CVT tiplerine sahip hastalarda (yeni) KV tedavilerin RKÇ'leri.

Uzun vadeli kanser sağkalım programları

- Kanser tedavisinden sonra optimal KV takip programlarının geliştirilmesi (risk sınıflandırması, etkinlik ve tarama protokollerinin sıklığı üzerine araştırma).
- RT kaynaklı KAH için en iyi tarama stratejileri
- Uzun vadeli CS için KV önleyici stratejiler hakkında daha fazla araştırma

15. Kılavuzlardan 'ne yapılmalı' ve 'ne yapılmamalı' mesajları

[Tavsiieler (sınıf^a) (Düzey^b)]

Kardiyovasküler toksisite risk sınıflandırmasına genel bir yaklaşım için tavsiye

Tablo 1.

- Kanserli tüm hastalarda potansiyel olarak kardiyotoksik antikanser tedavisine başlamadan önce KV toksisite risk sınıflandırması önerilir[I -B].
- KV toksisite riskin değerlendirilen sonuçlarının hasta ve diğer uygun sağlık uzmanlarına iletilmesi önerilir [I -C].
- Düşük KV toksisite riski olarak sınıflandırılan hastaların gecikmeden antikanser tedavisine devam etmesi önerilir [I -C].
- Antikanser tedavisinden önce yüksek riskli ve çok yüksek riskli hastaların kardiyolojiye sevk edilmesi önerilir [I -C].
- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda kardiyotoksik antikanser tedavinin risk/fayda dengesinin tedaviye başlamadan önce multidisipliner bir yaklaşımla tartışılması önerilir [I -C].
- Kardiyolojiye sevk, potansiyel olarak kardiyotoksik antikanser tedavi gerektiren kanserli ve önceden KVH'si olan veya başlangıçtaki KV toksisite risk değerlendirmesinde anormal bulguları olan hastalar için önerilir [I -C].

Elektrokardiyogram başlangıç değerlendirmesi için tavsiye

Tablosu 2.

- Başlangıç KV risk değerlendirmesinin bir parçası olarak kanser tedavisine başlayan tüm hastalara bir EKG önerilir[I -C].
- Başlangıç EKG'si anormal olan hastaların bir kardiyologa sevk edilmesi önerilir [I -C].

Potansiyel kardiyotoksik tedavilerden önce kardiyak biyomarker değerlendirmesi için tavsiye

Tablo 3.

- CTRCD'yi saptamak için tedavi sırasında bu biyomarkerler ölçülecekse, CTRCD riski taşıyan tüm kanser hastalarında NP ve/veya cTn'nin başlangıçta bazal ölçümünün yapılması önerilir [I -C].

Kanserli hastalarda kardiyak görüntüleme modaliteleri için tavsiye

Tablo 4.

Genel

- Ekokardiyografi, kanserli hastalarda kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi için birinci basamak yöntem olarak önerilmektedir [I -C].

- 3D ekokardiyografi, SVEF'yi ölçmek için tercih edilen ekokardiyografik model olarak önerilmektedir [I -B].
- Eğer mümkünse ekokardiyografisi olan tüm kanser hastalarına GLS önerilir [I -C].

Potansiyel kardiyotoksik tedavilerden önce temel kardiyak görüntüleme

- Antikanser tedavisine başlamadan önce yüksek risk ve çok yüksek KV toksisite riski taşıyan kanserli tüm hastalarda başlangıçta kapsamlı TTE önerilir [I -C].

Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin primer korunması için tavsiye

Tablo 5.

- Klinik uygulamada KVH korumasına ilişkin 2021 ESC Kılavuzlarına göre KVRF yönetiminin, kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanması önerilir [I -C].

Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisitenin sekonder korunması için tavsiye

Tablo 6.

- Geçerli ESC kılavuzlarına göre KVH yönetiminin, kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanması önerilir [I -C].

Antrasiklin kemoterapisi sırasında ve tedaviden sonraki ilk 12 ayda başlangıç risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 7.

TTE.

- Tüm kanserli hastalarda antrasiklin kemoterapisinden öncebaşlangıçta bazal ekokardiyografi önerilir [I -B].
- Antrasiklin kemoterapisi alan tüm erişkinlerde, tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde bir ekokardiyogram önerilir [I -B].
- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ekokardiyografi her iki siklusta bir ve tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde önerilir [I -C].

Kardiyak serum biyomarkerleri.

- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisinden önce NP ve cTn'nin başlangıçta bazal ölçümü önerilir [I -B].
- Antrasiklin kemoterapisi sırasında her sikludan önce ve yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda tedavinin tamamlanmasından 3 ve 12 ay sonra cTn ve NP izlemesi önerilir [I -B].

HER2 hedefli tedaviler sırasında ve tedaviden sonraki ilk 12 ayda başlangıçta bazal risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 8.

TTE.

- Tüm hastalarda HER2 hedefli tedavilerden önce başlangıçta bazal ekokardiyografi önerilir [I -B].

- Neoadjuvan veya adjuvan HER2 hedefli tedavi alan hastalarda ekokardiyografi her 3 ayda bir ve tedavi tamamlandıktan sonraki 12 ay içinde önerilir [I -B].
- Metastatik HER2 + Hastalıkta, ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ekokardiyografi önerilir; eğer hasta KV toksisite olmaksızın asemptomatik kalırsa, sonraki tedavi sırasında izleme her 6 ayda bir düşürülebilir [I -C].

Kardiyak biyomarkerler.

- Anti-HER2 hedefli tedavilerden önce yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda başlangıçta NP ve cTn ölçümü önerilir [I -C].

Floropirimidin tedavisi sırasında temel risk değerlendirme ve izleme için tavsiye

Tablo 9.

- Floropirimidinlere başlamadan önce kan basıncı (KB) ölçümü, EKG, lipid profili, HbA1c ölçümü ve SCORE2/SCORE2-OP veya eşdeğerini ihtiva eden başlangıç KV risk değerlendirmesi ve incelemesi önerilir [I -C].
- Floropirimidinlere başlamadan önce semptomatik KVH öyküsü olan hastalarda başlangıçta bazal ekokardiyogram önerilir [I -C].

VEGFi sırasında temel risk değerlendirme ve izlemesi için tavsiye

Tablo 10.

KB takibi

- VEGFi, bevacizumab veya ramucirumab ile tedavi edilen hastalarda her klinik ziyarette kan basıncı ölçümü önerilir [I -C].
- VEGFi ile tedavi edilen hastalarda ilk kür sırasında, VEGFi dozundaki her artıştan sonra ve bundan sonra her 2-3 haftada bir evde kan basıncının günlük olarak izlenmesi önerilir [I -C].

EKG takibi.

- VEGFi ile tedavi edilen ve QTc uzaması açısından orta veya yüksek risk taşıyan hastalarda, QTc izlemenin ilk 3 ay boyunca ayda bir ve sonrasında her 3-6 ayda bir yapılması önerilir [I -C].

Ekokardiyografi

- VEGFi veya bevacizumab ile tedavi edilen yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda temel ekokardiyografi önerilir [I -C].

İkinci ve üçüncü nesil BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri sırasında başlangıç risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 11.

- İkinci veya üçüncü kuşak BCR-ABL TKI'ye ihtiyaç duyan hastalarda başlangıç KV risk değerlendirmesi önerilir [I -C].
- Nilotinib veya ponatinib ile tedavi edilen hastalarda, ilk yıl boyunca her 3 ayda bir ve sonrasında her 6-12 ayda bir KV risk değerlendirmesi önerilir [I -C].
- Dasatinib alması planlanan hastalarda başlangıç ekokardiyografisi önerilir [I -C].

Başlangıç risk değerlendirmesi ve Bruton tirozin kinaz inhibitörü tedavisinin izlenmesi için tavsiye

Tablo 12.

KB izleme ve yönetimi.

- BTK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda her klinik ziyarette kan basıncı ölçümü önerilir [I -B].

Ekokardiyografi.

- BTK inhibitörleri alması planlanan yüksek riskli hastalarda bazal ekokardiyografi önerilir [I -C].
- BTK inhibitörü tedavisi sırasında AF gelişen tüm hastalarda TTE önerilir [I -C].

AF.

- BTK inhibitörü tedavisi sırasında her klinik ziyarette nabız kontrolü veya EKG ritim kaydı ile AF için fırsatçı tarama yapılması önerilir [I -C].

Multipl miyelom tedavileri sırasında temel risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 13.

KB takibi.

- PI ile tedavi edilen hastalar için her klinik ziyarette kan basıncı ölçümü önerilir [I -C].

Kardiyak serum biyomarkerler.

- Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda PI'den önce NP ölçümü önerilir [I -C].
- AL-CA hastalarında başlangıçta ve her 3-6 ayda bir NP ve cTn ölçümleri önerilir [I -B].

TTE.

- PI alması planlanan tüm MM hastalarında AL-CA değerlendirmesi de dahil olmak üzere başlangıç ekokardiyografisi önerilir [I -C].

VTE profilaksisi.

- Daha önce VTE geçirmiş MM'li hastalarda terapötik DMAH dozları önerilir [I -B].
- VTE ile ilişkili risk faktörleri (önceki VTE hariç) olan MM hastalarında en az tedavinin ilk 6 ayı boyunca profilaktik DMAH dozları önerilir [I -A].

Kombine RAF ve MEK inhibitörü tedavisi sırasında temel risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 14.

- Kan basıncının her klinik ziyarette ve tedavinin ilk 3 ayı boyunca haftalık ve sonrasında da aylık ayakta hastada izlenmesi önerilir [I -C].
- Kobimetinib/vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin başlangıcından 2 ve 4 hafta sonra ve sonrasında her 3 ayda bir EKG önerilir [I -C].
- Kombine RAF ve MEK inhibitörleri alması planlanan tüm yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda temel ekokardiyografi önerilir [I -C].

Temel risk değerlendirmesi ve immünoterapi sırasında izleme için tavsiye

Tablo 15

- ICI tedavisine başlamadan önce tüm hastalarda EKG, NP ve cTn ölçümlerinin yapılması önerilir [I -A].
- Yüksek riskli hastalarda ICI tedavisine başlamadan önce temel ekokardiyografi önerilir [I -A].
- Uzun süreli (0,12 ay) ICI tedavisi gerektiren yüksek riskli hastalarda her 6-12 ayda bir KV değerlendirmesi önerilir [I -A].

Prostat kanseri için androjen yoksunluğu tedavisi sırasında temel risk değerlendirmesi ve izleme için

Tablo 16.

- Önceden KVH'si olmayan ADT ile tedavi edilen yatan hastalarda SCORE2 veya SCORE2-OP ile başlangıç KV risk değerlendirmesi ve 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riskinin tahmini önerilir [I -B].
- ADT tedavisi sırasında QTc uzaması riski taşıyan hastalarda başlangıç ve seri EKG'ler önerilir [I -B].
- ADT sırasında yıllık KV risk değerlendirmesi önerilir [I -B].

Meme kanseri için endokrin tedavisi sırasında başlangıç risk değerlendirmesi ve izleme için tavsiye

Tablo 17.

- Önceden mevcut KVH olmaksızın endokrin tedavi alan meme kanseri hastalarındaBaşlangıç KV risk değerlendirmesi ve SCORE2 veya SCORE2-OP ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riski tahmini önerilir (I -C).
- SCORE2/SCORE2-OP'ye göre 10 yıllık KV olay riski (ölümcül ve ölümcül olmayan) yüksek olan MK hastalarında endokrin tedavisi sırasında yıllık KV risk değerlendirmesi önerilir (I -C).

Sikline bağımlı kinaz 4/6 inhibitör tedavisi sırasında başlangıçta risk değerlendirme ve izleme için tavsiye

Tablo 18.

- Ribosiklib alan kanserli tüm hastalarda başlangıçta ve 14. ve 28. günlerde QTc izlemesi önerilir [I -A].
- Ribosiclib ile tedavi edilen hastalarda QTC izleme, her doz artışında önerilir [I -B].

ALK ve EGFR inhibitörleri sırasında başlangıçta risk değerlendirme ve izleme için tavsiye

Tablo 19.

- ALK inhibitörleri ve EGFR inhibitörlerinden önce hastalarda başlangıçta KV risk değerlendirmesi önerilir [I -C].
- Osimertinib tedavisine başlamadan önce kanserli tüm hastalarda temel ekokardiyografi önerilir [I -B].

Şimerik antijen reseptörü T hücresi ve tümör infiltre edici lenfosit tedavileri alan hastalarda bazal risk değerlendirme ve izleme için tavsiye
Tablo 20.

- Tüm kanser hastalarında CAR-T ve TIL tedavilerine başlamadan önce temel EKG, NP ve cTn önerilir [I -C].
- CAR-T ve TIL tedavilerine başlamadan önce geçmişte KVH'si olan hastalarda başlangıçta ekokardiyografi önerilir [I -C].
- ASTCT $\geq$ 2 KRS gelişen hastalarda NP, cTn ölçümü ve ekokardiyografi önerilir [I -C].

Kalp dahil bir hacme radyoterapi öncesi hastaların temel risk değerlendirmesi için tavsiye
Tablo 21.

- Başlangıçta KV risk değerlendirmesi ve SCORE2 veya SCORE2-OP ile 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH riskin tahmin edilmesi önerilir (I -B).

Hematopoietik kök hücre nakli hastalarında temel risk değerlendirmesi için tavsiye
Tablosu 22.

- HSCT hastalarında KB ölçümü, EKG, lipid ölçümü ve HbA1c dahil olmak üzere başlangıçta bazal ve seri KV risk değerlendirmesi (3 ve 12 ay, ardından yıllık) önerilir [I -C].
- Tüm hastalara HSCT öncesi ekokardiyografi önerilir [I -C].

KV hastalık ve yatarak antikanser tedavi gören hastalarda, kanser tedavisine bağlı KV toksisitenin yönetimi
Tablo 23.

- Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında yeni KV toksisite gösteren kanser hastalarının optimal teşhis çalışması ve yönetimi için uzman bir KV değerlendirilme önerilir [I -C].

Antrasiklin kemoterapisi sırasında kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyonun yönetimi için tavsiye
Tablo 24.

Antrasiklin kemoterapisinin neden olduğu semptomatik CTRCD.

- Antrasiklin kemoterapisi sırasında semptomatik CTRCD gelişen hastalar için KY tedavisi önerilir [I -B].
- Semptomatik şiddetli CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin kesilmesi önerilir [I -C].
- Semptomatik orta dereceli CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi ve yeniden başlama kararı için de multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I -C].
- Hafif semptomatik CTRCD gelişen hastalarda antrasilin kesintisi ve devamı ile ilgili multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir [I -C].

Antrasiklin kemoterapisinin neden olduğu asemptomatik CTRCD.

- Asemptomatik orta veya şiddetli CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisine geçici olarak ara verilmesi ve KY tedavisine başlanması önerilir [I -C].

- Orta veya şiddetli asemptomatik CTRCD'si olan tüm hastalarda kemoterapinin ne zaman yeniden başlanacağı kararı ile ilgili multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I -C].
- SVEF $\geq$ %50 olan ve GLS'de önemli bir düşüş veya normalin üst sınırı üzerine (>NÜS) bir troponin veya bir NP yüksekliği olan asemptomatik hastalarda antrasiklin kemoterapisine devam edilmesi önerilir [I -C].

HER2 hedefli tedavileri sırasında kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyonun yönetimi için TAVSİYE **Tablo 25.**

HER2 hedefli tedaviye bağlı semptomatik CTRCD

- HER2-hedefli tedavi sırasında SVEF <%50 ile semptomatik orta-şiddetli CTRCD gelişen hastalar için KY tedavisi önerilir [I -B].
- Orta veya şiddetli semptomatik BTRCD gelişen hastalarda HER2-hedefli tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilir ve yeniden başlama kararı, SV fonksiyonunda iyileşme ve semptomlar düzeldikten sonra multidisipliner bir yaklaşıma dayanmalıdır. [I -C].
- Hafif semptomatik BTRCD gelişen hastalarda, KY tedavisi ve HER2-hedefli tedaviye devam etmeye karşı / veya kesme kararına ilişkin multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I -C].

HER2 hedefli tedaviye bağlı asemptomatik CTRCD.

- Asemptomatik şiddetli CTRCD gelişen hastalarda HER2-hedefli tedavinin geçici olarak kesilmesi ve KY tedavisinin başlatılması önerilir [I -C].
- Şiddetli asemptomatik CTRCD'li hastalarda HER2 hedefli tedaviye yeniden başlama kararı ile ilgili multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I-C].
- Daha sık kardiyak izleme ile asemptomatik hafif (SVEF $\geq$ %50) CTRCD ^c gelişen hastalarda HER2-hedefli tedaviye devam edilmesi önerilir [I-C].
- ACE-I/ARB ve Beta-blokerler, HER 2-hedefli tedavi sırasında asemptomatik orta (SVEF%40-49) CTRCD ^c geliştiren hastalarda önerilir [I -C].

İmmün kontrol noktası inhibitörü ile ilişkili miyokarditin tanı ve yönetimi için Öneri **Tablo 26.**

- ICI ile ilişkili miyokarditi teşhis etmek için cTn, EKG ve KV görüntüleme (ekokardiyografi ve KMR) önerilir [I-B].
- ICI ile ilişkili miyokardit şüphesi olan hastalarda, tanı doğrulanana veya reddedilene kadar ICI tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir [I -C].
- ICI ile ilişkili doğrulanmış miyokarditi olan hastalarda ICI tedavisine ara verilmesi önerilir [I -C].
- ICI ile ilişkili semptomatik miyokarditi olan tüm hastalarda akut faz sırasında yeni gelişen AV bloğu ve taşiaritmileri değerlendirmek için sürekli EKG ile izleme önerilir [I -C].
- Kanserli ve doğrulanmış ICI ile ilişkili miyokarditli hastalarda erken yüksek doz kortikosteroidler önerilir [I -C].

- ICI ile ilişkili miyokarditin tedavisinde semptomlar düzelene, SV sistolik disfonksiyonuna, iletim anormalliklerine ve belirgin cTn düşüşüne kadar yüksek doz kortikosteroidlere devam edilmesi önerilir. [I -C].
- Yoğun bakıma kabul (seviye 3), ICI ile ilişkili fulminan miyokarditi olan hastalar için iv. metilprednizolon ve mekanik desteği (endikasyon halinde) içeren optimal KV tedavi önerilir [I -C].
- Önceden komplike olmayan ICI ile ilişkili miyokarditi olan seçilmiş hastalarda ICI tedavisine yeniden başlamadan önce multidisipliner bir tartışma önerilir [I -C].

Kanserli hastalarda Takotsubo sendromunun teşhisi ve yönetimi için tavsiye **Tablo 27.**

- AKS'yi dışlamak için koroner anjiyografi (invaziv veya CCTA) önerilir[I -C].
- Miyokardit ve Mİ'yi dışlamak için KMR önerilir [I -B].
- Akut Takotsubo sendromu (TTS) fazında QT uzatıcı ilaçlar önerilmemektedir [III -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda akut koroner sendromların yönetimi için tavsiye **Tablo 28.**

- Yaşam beklentisi ≥ 6 ay olan STEMI veya yüksek riskli NSTEMI-ACS ile başvuran kanserli hastalarda invaziv bir strateji önerilir [I -B].
- Kanser tedavisinin katkıda bulunan bir neden olduğu şüphelenilen hastalarda kanser tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir [I -C].
- Kanser, trombositopeni ve AKS hastalarında trombosit sayısı $<10\ 000/\mu\text{L}$ ise aspirin önerilmemektedir [III -C].
- Kanser, trombositopeni ve AKS hastalarında trombosit sayısı $<30\ 000/\mu\text{L}$ ise klopidoğrel ve trombositler $<50\ 000/\mu\text{L}$ ise prasugrel veya tikagrelor önerilmez [III -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda kronik koroner sendromların yönetimi için tavsiye **Tablo 29.**

- Kronik koroner sendromlu kanser hastalarında, revaskülarizasyonu takiben, trombotik/iskemik ve kanama riski, kanserin türü ve evresi ve mevcut kanser tedavisine dayalı olarak bireyselleştirilmiş DAPT kullanım süresi önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda kalp kapak hastalığının yönetimi için Öneri **Tablo 30.**

- Kanserli ve önceden şiddetli kalp kapak hastalığı (KKH)'si olan hastalara, kanser prognozu ve hasta tercihleri göz önünde bulundurularak KKH'nin yönetimine yönelik 2021 ESC/EACTS Kılavuzuna göre tedavi önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında yeni KKH gelişen kanser hastaların 2021 ESC/EACTS Kılavuzlarına göre, kanser prognozu ve hasta komorbiditeleri de dikkate alınarak KKH yönetimi önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda atriyal fibrilasyonun yönetimi için Öneri **Tablo 31.**

- Atriyal fibrilasyonun tanı ve tedavisine yönelik 2020 ESC Kılavuzuna göre CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 (erkekler) veya ≥ 3 (kadınlar) olan AF'li kanser hastalarında inme/sistemik tromboemboli önleme için uzun süreli antikoagülasyon önerilir [I -C].
- AF'li kanserli hastalarda takip sırasında tromboembolik ve kanama riskinin yeniden değerlendirilmesi önerilir [I -C].
- Kanserli AF'de inme veya sistemik tromboemboli kornması için antitrombosit tedavi veya profilaktik DMAH önerilmemektedir [III -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda uzun QTc ve ventriküler aritmilerin yönetimi için tavsiye **Tablo 32.**

Kanserli hastalarda QTc uzaması nasıl yönetilir?

- Tedavi sırasında TdP veya sürekli ventriküler taşiaritmi gelişen hastalarda QTc uzatan kanser tedavisinin kesilmesi önerilir [I -C].
- Asemptomatik QTcF ≥ 500 ms gelişen hastalarda QTc uzatan kanser tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir ve QTcF uzaması düzelene kadar her 24 saatte bir EKG tekrarlanmalıdır [I -C].
- QTcF ≥ 500 ms gelişen kanserli hastalarda, rahatsız edici herhangi bir ilacın derhal kesilmesi ve elektrolit anormalliklerinin ve diğer risk faktörlerinin düzeltilmesi önerilir [I -C].
- QTc uzatan kanser tedavisi ile tedavi edilen QTcF 480-500 ms olan asemptomatik kanserli hastalarda haftalık EKG izlemesi önerilir [I -C].
- QTc'yi uzatan kanser tedavisinin her bir doz artışından sonra 12 derivasyonlu bir EKG önerilir [I -C].

QTc uzatan kanser tedavisine yeniden başlamak.

- Alternatif kanser tedavilerini tartışmak için önemli QTcF uzaması gelişen hastalarda QTc uzatan ilaçlara yeniden başlamadan önce multidisipliner bir tartışma önerilir [I -C].
- QTc uzatan kanser tedavisine yeniden başladıktan sonra kanserli hastalarda ilk 4-6 hafta boyunca haftalık ve ardından aylık olarak EKG izlemesi önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda arteriyel hipertansiyonun yönetimi için tavsiye **Tablo 33.**

Genel.

- Kanser tedavisinin kesintiye uğramasını ve KV komplikasyonları önlemek için kanser tedavisine bağlı arteriyel hipertansiyonun etkin tedavisi önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında KB hedefi <140 mmHg sistolik ve <90 mmHg diyastolik önerilir [I -C].
- Sistolik KB ≥ 180 mmHg veya diyastolik KB ≥ 110 mmHg ise rakip kanser ve KV risk değerlendirmesi önerilir ve hipertansiyon ile ilişkili herhangi bir kanser tedavisi KB <160 mmHg(sistolik) ve <100 mmHg (diyastolik) değerlerine kontrol edilene kadar. geçici olarak ertelenmeli veya durdurulmalıdır [I -C].

Kanser tedavisine bağı arteriyel hipertansiyonun tedavisi.

- ACE-I veya ARB, kanser hastalarında KB yönetimi için önerilen birinci basamak antihipertansif ilaçlardır [I -B].
- Dihidropiridin KKB, kontrolsüz kan basıncına sahip kanserli hastalar için ikinci basamak antihipertansif ilaçlar olarak önerilmektedir [I -C].
- Sistolik KB ≥ 160 mmHg ve diyastolik KB ≥ 100 mmHg olan kanserli hastalarda ACE-I veya ARB ve dihidropiridin KKB ile kombinasyon tedavisi önerilir [I -C].
- Diltiazem ve verapamil, ilaç-ilac etkileşimleri nedeniyle kanserli hastalarda arteriyel hipertansiyonu tedavi etmek için önerilmemektedir [III -C].

Antikanser tedavisi alan hastalarda venöz tromboembolizmin yönetimi için tavsiye Tablo 34.

- Apixaban, edoxaban veya rivaroxaban, kontrendikasyonu olmayan kanserli hastalarda semptomatik veya rastlantısal VTE'nin tedavisi için önerilir [I -A].
- Trombosit sayısı $>50\ 000/\mu\text{L}$ olan kanserli hastalarda semptomatik veya rastlantısal VTE'nin tedavisi için DMAH önerilir [I -A].

Kateter ilişkili VTE

- Kateterle ilişkili VTE'si olan kanserli hastalarda antikoagülasyon süresinin en az 3 ay olması ve kateter yerinde kalırsa daha uzun süre devam etmesi önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi sırasında venöz tromboembolizm profilaksisi için tavsiye Tablo 35.

- Düşük kanama riski ve yüksek VTE riski ile majör açık veya laparoskopik karın veya pelvik cerrahi geçiren kanserli hastalar için ameliyattan sonra 4 hafta boyunca DMAH ile uzatılmış profilaksi önerilir [I -B].
- VTE'nin birincil korunması için profilaktik DMAH; hastanede yatan kanserli hastalarda veya uzun süreli yatak istirahatinde veya kanama veya diğer kontrendikasyonların yokluğunda hareket kısıtlılığı olan hastalarda endikedir [I B].
- VTE'nin primer korunması için profilaktik antikoagülasyondan önce hastayla ilgili faydalar ve zararlar, kanser prognozu, ilaç maliyeti ve tedavi süresi hakkında bir tartışma önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi sırasında periferik arter hastalığının yönetimi için tavsiye Tablo 36.

- Yeni semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) gelişen hastalarda, suçlu kanser tedavisine devam etme veya kesme kararına ilişkin multidisipliner bir yaklaşım önerilir [I -C].

Antikanser tedavisi sırasında pulmoner hipertansiyonun yönetimi için tavsiye **Tablo 37.**

- Zirve TRV'de 3,4 m/sn üzerinde semptomatik veya asemptomatik artış gelişen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ve dasatinib tedavisinin kesilmesi önerilir [I -C].
- Doğrulanmış dasatinib kaynaklı PAH veya yeni asemptomatik zirve TRV >3,4 m/s olan hastalarda, zirve TRV düzelmesi <2,8 m/s'ye ulaştıktan sonra alternatif bir BCR-ABL inhibitörü önerilir [I -C].

Antikanser tedavi alan hastalarda perikardiyal hastalıkların yönetimi için tavsiye **Tablo 38**

Genel

- Kanserli hastalarda akut perikarditin tanı ve tedavisi Perikardiyal hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik 2015 ESC Kılavuzuna dayalı olarak önerilir ve kanser tedavisine ara verilmeden önce multidisipliner bir tartışma gerekir [I -C].

ICI ile ilişkili perikarditin teşhisi ve yönetimi

- Teşhisi doğrulamak, perikardiyal hastalığın hemodinamik sonuçlarını değerlendirmek ve ilişkili miyokarditi dışlamak için multimodalite KV görüntüleme (ekokardiyografi, CMR+CT), EKG ve kardiyak biyomarkerlerin ölçümü önerilir [I -C].
- ICI ile ilişkili perikarditli hastalarda prednizolon ve kolşisin önerilir [I -C].
- Orta-şiddetli perikardiyal efüzyonlu, ICI ile ilişkili olduğu doğrulanmış perikarditi olan hastalarda ICI tedavisine ara verilmesi önerilir [I -C].
- ICI tedavisine yeniden başlamadan önce multidisipliner bir tartışma önerilir [I -C].

Kanser tedavisi sonunda kardiyovasküler risk değerlendirmesi için tavsiye **Tablo 39.**

- Kanserli hastaların uygun sağlıklı yaşam tarzı seçimleri yapmaları için eğitilmesi ve desteklenmesi önerilir [I -C].
- KVH'nin erken belirti ve semptom ve bulgularının tanınması konusunda kanser hastalarına eğitim verilmesi önerilir [I -C].
- CVRF değerlendirmesi, kanser tedavisinden sonraki ilk yıl boyunca ve sonrasında klinik uygulama için KVH'nin korunmasına ilişkin 2021 ESC Kılavuzu önerilir [[I -B].
- Asemptomatik yüksek riskli hastalarda, kanser tedavisinin tamamlanmasından 3 ve 12 ay sonra ekokardiyografi ve kardiyak serum biyomarkerleribeli önerilir [I -B].
- Tedavi değerlendirmesinin sonunda ekokardiyografide ve/veya kardiyak serum biyobelirteçlerinde yeni kardiyak semptomlar veya yeni asemptomatik anormallikler olan kanserli hastaların kardiyolojiye sevkı önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında şiddetli CTRCD gelişen hastalarda uzun süreli kardiyak ilaç tedavisine devam edilmesi önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında TKI aracılı hipertansiyon gelişen hastalarda KV takip ve tedavi optimizasyonu önerilir [I -C].

- Kanser tedavisi sırasında vasküler toksisite gelişen hastanede yatan hastalarda KV takip ve tedavi optimizasyonu önerilir [I -C].
- Kanser tedavisi sırasında QT uzaması veya uzun QT sendromu (UQTS) gelişen hastalarda EKG takibi önerilir [I -C].

Çocukluk ve ergenlik döneminde kanserden kurtulan asemptomatik yetişkinlerde kardiyovasküler izleme için tavsiye **Tablo 40.**

- Antrasiklinler, mitoksantron ve/veya Kalbi dahil eden bir hacme kadar RT ile tedavi edilen çocukluk ve ergenlik çağındaki kanserden kurtulan (CS) erişkinlerin ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının artmış KV riskleri konusunda eğitilmesi önerilir [I -B].
- Kalp dahil bir hacme kadar antrasiklinler, mitoksantron ve/veya RT ile tedavi edilen çocukluk ve adolesan CS'li erişkinlerde değiştirilebilir KVRf için yıllık tarama önerilir [I -C].
- Kadın çocukluk ve adolesan CS'de gebelikten önce veya ilk trimesterde KV değerlendirmesi önerilir [I -C].

Asemptomatik erişkin kanser hastalarında kardiyovasküler izleme için tavsiye **Tablo 41.**

- Potansiyel olarak kardiyotoksik bir kanser ilacı veya RT ile tedavi edilen kanserden kurtulanlar (CS)'da EKG ve NP dahil olmak üzere yıllık KV risk değerlendirmesi ve KVRf yönetimi önerilir [I -B].
- Tedaviden 5 yıl sonra, uzun süreli takibi organize etmek için KV toksisite riskinin yeniden değerlendirilmesi önerilir [I -C].

Kardiyotoksik kanser tedavisinden sonra kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon gelişen erişkin kanserden kurtulanlar için tavsiye **Tablo 42.**

- ACE-I/ARB ve/veya beta-blokerler, orta derecede asemptomatik CTRCD'li erişkin CS'de önerilir [I -C].

Koroner arter hastalığı olan kanserden kurtulan erişkinler için tavsiye **Tablo 43.**

Gözetim sırasında asemptomatik radyasyona bağlı KAH aranır

- İskemiye yönelik yönetimi yönlendirmek için CCTA'da yeni orta veya şiddetli radyasyona bağlı KAH saptanan asemptomatik CS'de invaziv olmayan stres testi önerilir [I -C].
- Radyasyona bağlı KAH ve indüklenebilir iskemisi veya ciddi sol ana KAH'ı olan yatan hastalarda klinik karar verme aşamasında bir MDT tartışması önerilir [I -C].

Semptomatik KAH.

- KABG'nin düşünüldüğü radyasyona bağlı KAH'lı CS'de LIMA ve RIMA 'canlılığı', venöz erişim ve sternal yara iyileşmesinin ameliyat öncesi değerlendirmesi önerilir [I -C].

Kalp kapak hastası kanserden kurtulan erişkinler için tavsiye Tablo 44.

- Şiddetli kalp kapak hastası (KKH) CS'de cerrahi riski tartışmak ve tanımlamak için bir MDT yaklaşımı önerilir [I -C].

Hamilelik sırasında kanserden kurtulanlarda kardiyovasküler izleme için tavsiye Tablo 46.

- Yüksek riskli kadın CS'nin gebelik öncesi danışmanlık ve gebelik sırasında ve doğum sırasında multidisipliner bir gebelik kalp ekibi tarafından yönetimi önerilir [I -C].
- CTRCD hikayesi olan ve gebelik düşünen kadın CS'de hikaye, fizik muayene, EKG, NP ve ekokardiyografiyi içeren bir başlangıç KV değerlendirme önerilir [I -C].
- Kadın CS'de, yüksek riskli veya potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavisi almış ve temel KV değerlendirmesi olmayan kişilerin gebeliğin 12. haftasında ekokardiyografiyi içeren bir KV değerlendirmesi önerilir [I -C].

Kanserli hamile kadınların kardiyovasküler değerlendirmesi ve izlenmesi için tavsiye Tablo 47.

- Kardiyotoksik kanser tedavisi gerektiren kanserli hamile kadınlar için uzman bir merkezde uzman bir MDT (gebelik kalp ekibi) tarafından yönetim önerilir [I -C].
- Hamile kadınlarda kardiyotoksik kanser tedavisinden önce kardiyak ve klinik öykü, fizik muayene, EKG ve ekokardiyografiden oluşan değerlendirme önerilir [I -C].

Karsinoid kapak kalp hastalıkları için tavsiye Tablo 48.

- Ekokardiyografi, karsinoid sendromlu ve yüksek NP düzeyleri ve/veya karsinoid kalp hastalığının klinik bulguları olan tüm hastalarda karsinoid kardiyak tutulumun saptanması ve kardiyak tutulumun ciddiyetine ve klinik duruma bağlı olarak 3 veya 6 ayda bir izleme önerilir [I -B].
- Herhangi bir invaziv veya cerrahi kardiyak prosedürden önce karsinoid krizi önlemek için optimal medial yönetim için bir MDT tartışması önerilir [I -C].
- Şiddetli karsinoid triküspit veya pulmoner kalp kapak hastalığı (KKH) olan ve beklenen sağkalımı ≥ 12 ay olan semptomatik hastalarda kapak replasman cerrahisi önerilir [I -C].
- Şiddetli karsinoid mitral veya aort KKH'si olan ve beklenen sağkalımı ≥ 12 ay olan semptomatik hastalarda kapak replasman veya tamir cerrahisi önerilir [I -C].

Amiloid hafif zincir kardiyak amiloidoz teşhis ve takibi için tavsiye Tablo 49.

- Plazma hücre diskrazisi olan hastalarda AL-CA tanısı için ekokardiyografi, NP ve cTn önerilir [I -B].
- AL-CA şüphesi olan hastalarda KMR önerilir [I -A].

Radyasyon tedavisi gören kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlara sahip hastalar için risk sınıflandırma ve izleme için tavsiye **Tablosu 50.**

- Tedaviye başlamadan önce planlanan radyasyon tipi ve enerjisi, CIED dozu, hastanın cihaz tipi ve pacing bağımlılığını içeren risk sınıflandırması önerilir [I -C].
- RT uygulanan hastalarda, bireysel riske göre RT öncesi ve sonrası ve RT sırasında tüm hastalarda CIED kontrolü önerilir [I -C].
- Yüksek aritmi ve/veya cihaz fonksiyon bozukluğu riski taşıyan RT uygulanan CIED'li hastalarda, her RT seansında EKG izleme ve/veya nabız oksimetresi önerilir [I -C].

Kaynaklar

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, Birmer-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1540–1549.
 17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, 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, Vandenbergh J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003264.
 21. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893–911.
 22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–190.
 23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:534–544.
 24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up 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. *Ecancermedicallscience* 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.
- 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 Auñón 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, Kossenkova AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, et al. Baseline immunoglobulin E levels as a marker of doxorubicin- and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;119:1135–1144.

72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. 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, Afzalpoor A, 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 cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1615–1633.
 87. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673–1680.
 88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test–retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;108:355–365.
 89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmaeilzadeh M, Nolan M, et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2020;106:817–823.
 90. Thavendiranathan P, Negishi T, Côté 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. Esmailzadeh 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 noncardiac 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 multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003954.
135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC 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 betablockers 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, Bianchini JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;15:1333–1340.
167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD003917.
168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;24:903–920.
169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949–960.
170. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:13.
171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;7:924–932.
172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16:216–227.
173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergrom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC 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 trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score [?]matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018393.
177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol* 2019;35:153–159.
178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384–2390.
179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015;31:302–307.
180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021;32:1395–1405.
181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:3731.
182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, Luo S, Wang TF, Moskowitz G, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34:4008–4014.
183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:e937–e943.
184. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized,

- single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233–241.
185. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, et al. Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2021;156:142–145.
 186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69:279–285.
 187. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e10875.
 188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev 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 Biol* 2001;2:127–137.

216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1271–H1280.

217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1021–1038.

218. de Azambuja E, 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 Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e6–e33.
235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140.
236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;23:104–113.
237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
238. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295–316.
239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120–127.
240. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;5:7.
241. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension.

Circulation 2011;124:1687–1691.

242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719843435.

243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95–97.

244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311–319.

245. 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 populationbased cohort study. *J Clin Oncol* 2021;39:3453–3462.

269. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441–3452.

270. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

271. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022;107:1335–1346.

272. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;24:979–1005.

273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.

274. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124:3829–3830.

275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2914–2916.

276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:548–567.

277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122–1128.

278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;368:455–464.

279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.

280. Chari A, Keith Stewart A, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;2:1633–1644.

281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:e174519.

282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;37:378–385.

283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;838:85–90.

284. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753–1761.
285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:677–686.
286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;126:808–813.
287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–2426.
288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, Napolitano M, Siragusa S. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma* 2018;59:1764–1766.
289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. ‘Real-life’ experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma—analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol* 2016;97:25–32.
290. 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, Kavalierchik 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, Mandalá M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;119:97–106.
315. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17:487–493.
316. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854–868.
317. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–168.
318. Drobní ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;142:2299–2311.
319. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739–1747.
320. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, 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, Domp Martin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964–4977.
 324. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-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: longterm 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, Courtilot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, et al. Hypogonadism as a reversible cause of Torsades de Pointes in men. *Circulation* 2018;138:110–113.
 346. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;167:38–47.
 347. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic effects on ventricular repolarization a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140:1070–1080.
 348. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, et al. Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017267.
 349. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:E41–E55.
 350. Olsson H, Petri N, Erichsen L, Malmberg A, Grundemar L. Effect of degarelix, a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for the treatment of prostate cancer, on cardiac repolarisation in a randomised, placebo and active comparator controlled thorough QT/QTc trial in healthy men. *Clin Drug Investig* 2017;37: 873–879.
 351. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131–2139.
 352. ARIMIDEX® (anastrozole). Highlights of Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.
 353. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747–2757.
 354. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299–1309.
 355. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:31–39.
 356. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019;24:e1034–e1043.
 357. KISQALI (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, phase 3. *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 retrospective 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 Giacomini 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, doubleblind, 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, Zerrouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001887.
449. Dolladille C, Ederhy S, 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, Wongsasengsak 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 Cardiologia 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. Ilescu 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, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;140:240–261.
499. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:53.
500. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *J Am Med Assoc* 2003;290:2831–2837.
501. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2017;35:3837–3843.
502. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;23:897–902.
503. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, et al. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2019;10:37–42.
504. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016;118:572–577.
505. Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, et al. Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case 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: underprescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019;59:27–33.
515. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc* 2016;91:81–83.
516. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;189:89–103.
517. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, et al. Practical management of 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, Albin 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 postsurgery 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](https://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, Tadini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535–1542.

555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:384–390.e3.

556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1128–1133.

557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, Kaymakalan MD, 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 diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405–2409.
589. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90–96.
590. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028–1035.
591. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25–e197.
592. Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;12:1167.
593. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:2970–2981.
594. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566–e581.
595. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–980.
596. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–4907.
597. 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, Tagalakakis 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, Hadzijušević 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, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;185:356–371.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J* 2021;57:2002208.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.

620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618–3731.
621. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260–2270.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;106:569–574.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1551–1561.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002771.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3041–3053.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil 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, Głównczyńska R, Jegier A, Niedożytko P, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol* 2019;77:730–756.
636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;36:2297–2304.
637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:115–124.
638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, et al. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;29:e13267.

639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:710–714.
640. Adams SC, Delorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 2018;118:1313–1321.
641. Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, et al. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;13:244–256.
642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sport Med - Open* 2021;7:49.
643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739–2746.
644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, 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 EURO CARE-5—a populationbased 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 longterm 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, Mickel 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 riskfactors 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 singlecenter 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 chestdirected radiation therapy. *JACC CardioOncology* 2021;3:397–407.

695. Guha A, Dey AK, Omer S, Abraham WT, Attizzani G, Jneid H, et al. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;125:1355–1360.

696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2658–2666.

697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation

- therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-Oncology* 2020;6:8.
698. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hoermann G, Grebien F, Eisenwort G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;31:2388–2397.
699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:2229–2238.
700. Stelwagen J, Lubberts S, Steggink LC, Steursma G, Kruijff LM, Donkerbroek JW, et al. Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2020;123:1599–1607.
701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Fata F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:616–627.
702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;30:1045–1051.
703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;80:9–15.
704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:97.
705. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10–18.
706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:70–79.
707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707–714.
708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: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, Griffin B. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2016;83:914–922.
711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, 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. Pekmezci DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* 2011;50:167–178.
718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management.

J Clin Oncol 2002;20:1128–1143.

719. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–635.

720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4066–4073.

721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109:675–684.

722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control* 2010;17:52–57.

723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:1370–1378.

724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;26:4109–4115.

725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:9295–9303.

726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:919–926.

727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *J Am Med Assoc* 2007;298:754–764.

728. Yang J, Li C, Shen Y, Zhou H, Shao Y, Zhu W, et al. Impact of statin use on cancerspecific 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, LiN, LiuQ, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, et al. Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1352–1358.

736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242–274.

737. CDC. Cancer Data and Statistics | Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. 2013.

738. Thompson KA, Hildebrandt MAT, Ater JL. Cardiac outcomes with pregnancy after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:594–595.

739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA,

et al. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology* 2020;2:153–162.

740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, Herschtal A, Wheeler GC, Dwyer MK, et al. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1046.

741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, 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. TravisWD, 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. Beroukhi RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, et al. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1044–1054.

752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;53:856–863.

753. 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. Szmít S, Zagrodzka M, Kurzyńska M, Opolski G, Szczylik C. Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* 2009;114:67–71.

757. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi160–70.

758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1054–1066.

759. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16:545–557.

760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus

meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601–1612.

761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136:2118–2124.

762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, 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, Jurcuț R, Giuscă 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, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;103:1065–1072.
801. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:833–844.
802. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC 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, Sancherawala 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. Kastiris 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, Kastiris 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. Kastiris 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, Sancherawala 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, Folli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;87:465–471.
822. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–3757.
823. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LæB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343–356.
824. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: a report of

- the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;46:e757–e788.
825. Hurkmans CW, Knegijens 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, Sogaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;18:479–491.
828. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;1:624–632.
829. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiol (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;255:175–183.
830. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:570–575.
831. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, et al. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;128:196–201.
832. Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, et al. Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e6.
833. Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;29:169–177.
834. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;41:205–206.
835. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4–13.
836. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948–957.
837. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263.
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. Kastiris 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 Cardiosstimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;255:175–183.
 830. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence

and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:570–575.

831. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, et al. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;128:196–201.

832. Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, et al. Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e6.

833. Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;29:169–177.

834. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;41:205–206.

835. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4–13.

836. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948–957.

837. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263.