

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Il profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti
sottoposti a trapianto di cellule staminali
ematopoietiche: uno studio di coorte**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore:

Dott. Paolo Spallarossa

Candidata:

Ylenia Azzanelli

Anno accademico 2021-2022

*“Non puoi raggiungere la perfezione, ma puoi credere in un asintoto
verso il quale tendere all'infinito.”*

(Paul Kalanithi)

Sommario

ABSTRACT	7
1. INTRODUZIONE	8
1.1 IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE	8
INQUADRAMENTO GENERALE	8
IL TRAPIANTO ALLOGENICO: RUOLO DEL SISTEMA HLA NELLA COMPATIBILITA' RICEVENTE-DONATORE	10
1.2 EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA PROCEDURA TRAPIANTOLOGICA	12
LE COMPLICANZE POST-TRAPIANTO E LA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD)	12
INDICI DI COMORBIDITA' E ANDAMENTO DELLA <i>NON-RELAPSE-MORTALITY (NRM)</i>	15
EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI	16
LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOTOSSICO	17
ARITMIE	19
VERSAMENTO PERICARDICO	19
DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA E CARDIOPATIA ISCHEMICA	19
ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ELETTROLITICO: IPOKALIEMIA	20
1.3 IL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE	22
RAZIONALE DEL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE	22
LA VALUTAZIONE STRUMENTALE CARDIOLOGICA	23
INDICAZIONI E PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI NELLA CARDIOTOSSICITA' HSCT-RELATA	24
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	26

3. MATERIALI E METODI	27
3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO	29
4.RISULTATI	30
4.1 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DELLA COORTE	30
5.CONCLUSIONI	36
RINGRAZIAMENTI	39
BIBLIOGRAFIA	42

ABSTRACT

Background

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important therapeutic strategy for many haematological diseases. Patients have to deal with a difficult balancing act, where the immunological reactions that occur between donor and recipient may result in Graft-Versus-Host-Disease (GVHD). Cardiovascular events that occur globally in these phases are not frequent (<10%), and GVHD currently does not appear to be associated with a risk of major cardiovascular events or heart failure.

Objectives

To provide an update of cardiovascular issues in the population of patients undergoing HSCT.

To evaluate two HSCT-related biological phenomena, Graft-Versus-Host-Disease and the presence of hypokalaemia, and their possible association with cardiovascular issues.

Subjects and methods

The study cohort included 122 patients undergoing allogeneic HSCT. The presence of pre-existing and incidental cardiovascular comorbidity was assessed, establishing the endpoint of myocardial toxicity (LVEF 50%). The incidence of GVHD was collected and patients with hypokalaemia were identified.

Results

Overall, 11% of HSCT patients manifested a cardiovascular problem, particularly myocardial dysfunction was evident in 6%. GVHD occurred in 43% and severe hypokalaemia (2.5 mEq/l) in 12%. The latter showed an association with the presence of myocardial dysfunction, and thus with the endpoint under analysis

Conclusions

The post-transplant cardiovascular events we found, are in line with findings in the haematology literature. The finding of a possible non-random association between hypokalaemia and left ventricular dysfunction would need to be better defined and explained; if this association was confirmed, it would be possible to hypothesize a role for aldosterone and a possible cardio-protective target.

1. INTRODUZIONE

1.1 IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

INQUADRAMENTO GENERALE

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) trova le sue basi nel 1950 quando studi osservazionali in modelli murini mostrarono che l'infusione di componenti midollari sani nel contesto di immunosoppressione midollare, poteva andare a ricostituire la funzione fisiologica. (1) Questi studi trovarono successivamente applicazione in un paziente affetto da leucemia acuta sottoposto a trapianto singenico come riportato da *Thomas et.al* nel 1959 (2), mentre nel 1968 in seguito all'identificazione e alla tipizzazione del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), venne eseguito con successo il primo trapianto allogenico in un paziente pediatrico con una immunodeficienza combinata grave, da allora la procedura trapiantologia si diffuse in tutto il mondo.(3,4)

Il trapianto trova indicazione nella patologia ematologica, rappresentando inoltre, una strategia terapeutica anche in disordini di natura immunologica. (Tabella 1)

In particolare, esso prevede la completa sostituzione del tessuto midollare del ricevente con cellule staminali ematopoietiche (HSCs) del donatore, previa completa eradicazione dell'ematopoiesi dell'ospite stesso attraverso un regime massimale di chemioterapia e/o radioterapia, noto come condizionamento. (4-6)

	Trapianto Autologo	Trapianto Allogenico
Tumori	<i>Mieloma multiplo</i> <i>Linfoma</i> <i>Hodgkin/Non-Hodgkin</i> <i>Leucemia mieloide acuta</i> <i>Tumore ovarico</i>	<i>Leucemia mieloide acuta/cronica</i> <i>Leucemia linfocitica acuta/cronica</i> <i>Sindromi mielodisplastiche</i> <i>Disordini mieloproliferativi</i> <i>Linfoma Hodgkin/Non-Hodgkin</i> <i>Mieloma multiplo</i>
Altre patologie	<i>Disordini autoimmuni</i> <i>Amiloidosi</i>	<i>Anemia aplastica, di Fanconi, falciforme</i> <i>Talassemia</i> <i>Immunodeficienza severa combinata</i> <i>Disordini del metabolismo</i>

Tabella 1 - Patologie trattate con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche
Fonte: Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2006;14.

I regimi di condizionamento rappresentano un passaggio fondamentale della procedura trapiantologica, consentendo l'eliminazione di cellule maligne residue e l'induzione della tolleranza immunitaria, per ottenere così un attecchimento ottimale delle cellule trasfuse. Quest'ultimo si verifica nel momento in cui granulociti e piastrine vengono a ritrovarsi nel sangue periferico, in media richiede 2-3 settimane, periodo variabile a seconda del numero di cellule infuse, dalla fonte di staminali e dell'utilizzo o meno di fattori di crescita; mentre il recupero della popolazione linfocitaria può richiedere fino a 1-2 anni. (5,7)

La scelta del regime più adeguato tiene conto della malattia da trattare, delle comorbidity presenti e dell'eventuale esposizione precedente a radiazioni; infatti, ad oggi sono stati introdotti nella pratica clinica regimi di condizionamento ad intensità ridotta (*Reduced-Intensity Conditioning, RIC*) con l'obiettivo di aprire la possibilità del trapianto a pazienti clinicamente complessi. I vantaggi di questo approccio includono una minor richiesta di misure correttive per le possibili complicanze conseguenti ai trattamenti effettuati; inoltre, questi regimi risultano meglio tollerati dai pazienti a discapito di un tasso di ricadute superiore rispetto al protocollo standard. (6,8)

Le possibili fonti di HSCs sono:

- *Midollo osseo*
- *Sangue periferico*
- *Cordone ombelicale*

Ognuna di queste prevede che la procedura venga riadattata per poter ricavare un numero adeguato di HSCs, in quanto la quantità di cellule prelevata impatta notevolmente sull'efficacia a lungo termine del trattamento e sulla mortalità trapianto-relata. (9) Ad esempio la mobilitazione di staminali da sangue periferico prevede l'utilizzo di G-CSF che aumenta il rilascio di serin-proteasi da parte dei neutrofili, portando alla rottura delle molecole di adesione vascolare, e l'impiego di bloccanti il recettore delle chemochine CXC di tipo 4 (CXCR4) come il *Plerixafor*, il quale blocca il legame tra la chemochina CXCL12 e il recettore stesso. Una volta prelevate, le cellule vengono identificate attraverso il marcatore CD34+. Il trattamento combinato ha dimostrato una netta superiorità nella mobilitazione cellulare rispetto al solo utilizzo di G-CSF, lo studio di *Flomenberg et al.* ha riportato un aumento giornaliero di oltre il 50% nell'84% della popolazione presa in esame. (6,10,11)

Sulla base del tipo di donatore si distinguono:

- HSCT *singeno*: il donatore è un gemello monovulare con il vantaggio di annullare il rischio di *Graft Versus Host Disease* (GVHD) e quindi di rigetto ma i pazienti che possono disporne sono esigui.
- HSCT *autologo*: il donatore è il paziente stesso, il rischio di GVHD viene azzerato a discapito di un certo tasso di ricaduta per l'eventuale presenza di cellule tumorali, limitando in questo modo l'applicazione a soli determinati casi.
- HSCT *aploidentico*: il donatore è un familiare che condivide un intero aplotipo con il ricevente.
- HSCT *allogeno*: il donatore può essere un familiare oppure un non familiare reclutato dalla banca di donatori volontari.

IL TRAPIANTO ALLOGENICO: RUOLO DEL SISTEMA HLA NELLA COMPATIBILITA' RICEVENTE-DONATORE

Il trapianto allogenico (allo-HSCT) che vede nel familiare o nel volontario il suo donatore, utilizza cellule staminali provenienti da midollo osseo, sangue periferico o cordone ombelicale, che una volta infuse vanno a colonizzare il microambiente midollare (fenomeno di *homing*) grazie all'interazione sia della citochina CXCL12 e del recettore CXCR4 che al legame tra selectine e integrine (VLA4) presenti sulla superficie delle HSCs, andando così a ricostituire la funzione ematopoietica fisiologica.(5)

L'allo-HSCT è stato reso possibile grazie all'identificazione del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (*Major Histocompatibility Complex, MHC*), definito nell'uomo sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*) localizzato a livello del cromosoma 6; esso comprende una serie di geni che codificano per tre importanti classi di molecole designate rispettivamente come *antigeni di classe I* (HLA-A, HLA-B, HLA-C) e *antigeni di classe II* (HLA-DR, DQ, DP).

Gli *antigeni HLA di classe I* sono espressi costituzionalmente in quasi tutte le cellule nucleate dell'organismo e sono le responsabili della presentazione di antigeni *self* o *non self* alle cellule T-CD8+ citotossiche ed è evidente che siano cruciali nelle reazioni di rigetto, nella GVHD e nell'effetto del trapianto contro la neoplasia (GvT) infatti *Horowitz et al.* riportano come il tasso più basso di ricadute venga osservato in pazienti sottoposti a trapianto non T-depleto e in coloro che avevano sviluppato GVHD, rispetto a pazienti sottoposti ad un trapianto T-depleto o singeno e che non avevano sviluppato GHVD.

Al contrario gli antigeni HLA di classe II hanno distribuzione assai più ristretta ritrovandosi su linfociti B, T, monociti e cellule del sistema reticolo-endoteliale. (4,5,12,13)

Essendo caratterizzati da un estremo polimorfismo la tipizzazione del sistema HLA attraverso metodiche di alta risoluzione come PCR e NGS (*Next Generation Sequencing*) è determinate nell'identificare il miglior donatore possibile, migliorando la *overall survival*, infatti un singolo *mismatched* per HLA-A, -B, -C e DRB1 (7/8 *match*) vede una *1-year survival* del 43% rispetto al 52% del 8/8 *match*, il quale risulta essere il minimo livello di corrispondenza dei sopracitati HLA, associata alla sopravvivenza più alta (14). Nonostante le reazioni avverse più significative avvengano quando tra donatore e ricevente vi è *mismatched* del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), anche gli antigeni minori di istocompatibilità (HY, HA3, HA-1, HA-2), che vengono codificati da geni posti sul cromosoma Y, partecipano a questa alloreattività tra ricevente e donatore.(4,15)

1.2 EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA PROCEDURA TRAPIANTOLOGICA

LE COMPLICANZE POST-TRAPIANTO E LA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD)

Dopo il trapianto, tra donatore e ricevente si instaurano reazioni immunologiche bidirezionali, responsabili sia delle principali complicanze del trapianto ma anche, nel caso di patologie oncologiche, del vantaggioso effetto del trapianto contro la neoplasia.

Le complicanze sono fortemente dipendenti da *età*, *performance status*, *fonte delle HSCs*, *tipologia e intensità del regime di condizionamento*, e possono essere suddivise in:

- Acute- nei primi 90 giorni dal trapianto
- Croniche - trascorsi 90 giorni dal trapianto

Tra le più precoci, dipendenti dalla chemio e/o radio tossicità e dall'intensità dei regimi di condizionamento ritroviamo la pancitopenia, le mucositi orofaringee e intestinali, le polmoniti idiopatiche e la sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS) che risulta potenzialmente fatale per il coinvolgimento renale e respiratorio; la profonda neutropenia che si riscontra nel paziente allo-trapiantato, lo pone inoltre ad elevato rischio infettivo batterico, fungino e virale, rendendo necessaria una ottimizzazione della profilassi e della terapia delle infezioni anche a lungo termine; inoltre adottando un approccio RIC pre-trapianto si è ottenuto un tasso più basso di infezioni precoci, rispetto ai regimi mieloablativi. (Figura 1) E' importante poi ricordare che, questi pazienti presentano un rischio maggiore di sviluppare una seconda neoplasia soprattutto a livello di cute e mucose, sistema nervoso, tiroide e osso.(4,5,16)

La Graft-versus-Host Disease (GVHD) rappresenta la causa maggiore di morbidità e mortalità dopo allo-trapianto.

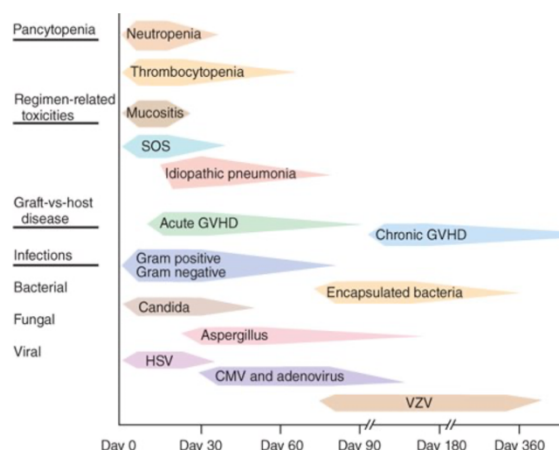


Figura 1 - Rappresentazione degli eventi più frequenti post-trapianto che complicano la gestione del paziente

Fonte: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition

Si tratta di un disordine immunologico causata dalla reazione dei linfociti T presenti nell'inoculo contro antigeni dell'ospite, il processo viene alimentato dall'attivazione di citochine e chemochine infiammatorie (TNF α , IFN- γ , IL1, IL2) che vengono prodotte anche dai tessuti da tempo danneggiati dalla malattia sottostante, dalle infezioni e dai regimi di condizionamento a cui il paziente viene sottoposto. (Figura 2)

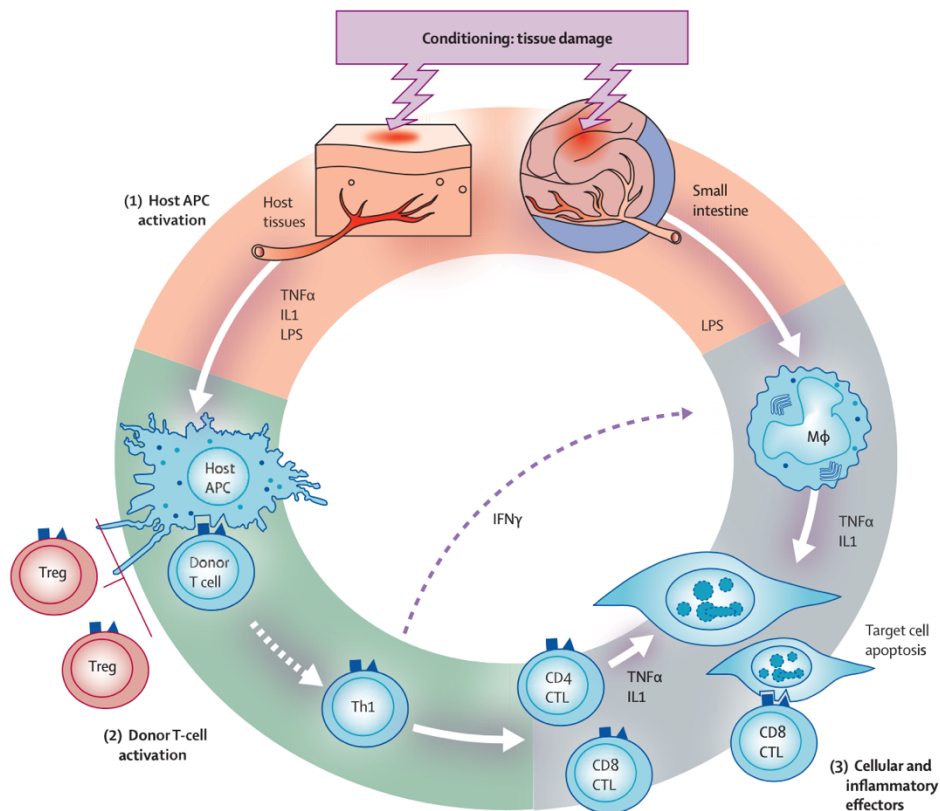


Figura 2 - Fisiopatologia della GVHD

Fonte: Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009 May 2;373(9674):1550-61

È possibile riconoscere una forma *acuta* e una *cronica*, in passato questa distinzione veniva fatta solo sulla base del tempo di insorgenza delle manifestazioni cliniche, con un limite temporale di 100 giorni dall'infusione delle HSCs, risultando però incompleta per la presenza di forme *acute late-onset*" (< 100 giorni) e di sindromi *overlap* con caratteristiche intermedie; anche la forma cronica che insorge tipicamente da 3 mesi fino a 2 anni dal trapianto, può presentarsi come un *continuum* della forma acuta, o manifestarsi dopo un periodo di quiescenza oppure insorgere *de novo*.

Le manifestazioni cliniche coinvolgono diversi organi ed apparati, in particolare ai fini classificativi si pone particolare attenzione a cute, fegato e tratto gastrointestinale ma è possibile ritrovare quadri restrittivi e ostruttivi polmonari, versamenti pleurici, pericarditi e compromissione midollare con anemia, neutropenia e trombocitopenia. La severità della GVHD acuta viene stabilita valutando il coinvolgimento di tre organi target (cute, fegato, intestino) e definendo 4 gradi che trovano poi un riscontro in termini di prognosi con una *5-years survival* del 25% per il III grado e del 5% per il IV, i quali rappresentano le condizioni più severe.

In termini di frequenza, la GVHD acuta si attesta intorno al 30% per i trapianti da donatore familiare ed aumenta parallelamente al grado di *mismatch* tra le proteine HLA, in particolare per HLA-A, B, C e DRB1 (8/8 match) e in minor misura per differenze genetiche riferite agli antigeni minori di istocompatibilità; la GVHD cronica presenta una frequenza variabile dal 20 al 50% con fattori di rischio importanti come *l'età avanzata* del ricevente e la presenza in anamnesi di una pregressa *GVHD acuta*; la diagnosi viene raggiunta utilizzando *score clinici* come quello proposto dal *NIH Working Group* che tiene in considerazione: *numero di organi o siti coinvolti e la gravità*, eventualmente supportata dal dato istologico, così da identificare 3 classi (lieve, moderata, severa)(17); la sua valutazione ripetuta periodicamente durante il decorso descrive meglio la gravità corrente della malattia.(5,6,15,18-20)

Visto l'impatto in termini di sopravvivenza, negli ultimi anni sono state elaborate diverse strategie di prevenzione e trattamento della GVHD.

L'utilizzo di regimi di condizionamento ad intensità ridotta (RIC), comportano un minor danno tissutale e di conseguenza una ridotta liberazione di citochine pro-infiammatorie, mostrando una riduzione della frequenza di GVHD severa rispetto al trattamento standard e un *onset* tardivo della forma acuta, configurando un quadro *overlap* tra forma acuta e cronica. (21-25)

Per quanto riguarda il trattamento della forma *acuta* la *terapia steroidea*, con il suo effetto antinfiammatorio, rappresenta il gold standard; esistono ulteriori strategie terapeutiche che prevedono l'utilizzo di:

- *Farmaci immunosoppressori (Ciclosporina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetile)*
- *Agenti alchilanti (Ciclofosfamide)*
- *Globulina Anti-Timociti (ATG)*
- *Anticorpi diretti contro citochine e recettori cellulari (Alemtuzumab)*

- *Fotoferesi*
- *Infusione di cellule staminali mesenchimali*
- *Inibitori TNFa*

Al contrario della forma *acuta* di cui si conosce la fisiopatologia, per la forma *cronica* vi è la necessità di proseguire lo studio relativo ai fenomeni patogenetici, al fine di individuare nuovi potenziali target terapeutici, a riguardo la terapia si basa ugualmente sull'utilizzo di steroidi e immunosoppressori. (15,26,27)

INDICI DI COMORBIDITA' E ANDAMENTO DELLA *NON-RELAPSE-MORTALITY (NRM)*

Grazie all'ottimizzazione della terapia antineoplastica e di supporto, gli *outcomes* clinici sono nettamente migliorati negli anni. Lo studio comparativo di *McDonald et al* ha confrontato due coorti di pazienti sottoposti a trapianto allogenico (2003-2007 vs 2013-2017) documentando una riduzione del 34% in termini di *overall mortality* per la coorte 2013-2017 rispetto alla coorte 2003-2007, sia nei pazienti che avevano ricevuto un condizionamento mieloablativo o RIC, che nei trapianti da donatore familiare o volontario. La ragione di questi risultati sta sia nella diminuzione dei tassi di ricadute e progressioni di malattia ma soprattutto della day-200 NRM (*non-mortality-relapse*) che risulta essere specchio del danno d'organo che si verifica in seguito ai regimi di condizionamento, allo stato di immunocompromissione, e ad una più severa GVHD acuta.(28) Per poter studiare adeguatamente l'impatto delle comorbidità sulla NRM a 2 anni e la sopravvivenza dei pazienti è stato proposto nello studio di *Sorrer et al.* l'utilizzo del "Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI)" che ha identificato 3 classi di rischio per la NRM: 0 (rischio basso) 1-2 (rischio intermedio) >3 (rischio alto); le comorbidità, tra cui quelle cardiovascolari sono inoltre stata ridefinite, rispetto al Charlson Comorbidity Index (CCI), attribuendo uno score di maggiore di 0 alle seguenti condizioni cardiovascolari:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Frazione di eiezione < 50%
- Infarto acuto del miocardio
- Cardiopatia coronarica
- Aritmie
- Valvulopatie

In questo modo il HCT-CI ha individuando nuove comorbidità, ha modificato il peso dello score prognostico per alcune categorie, ampliando di conseguenza il numero di pazienti che presentano un indice positivo. Quest'ultimo è riuscito infatti ad individuare nel campione in esame un 62% di pazienti con score maggiore di 0 rispetto al 12% del Charlson Comorbidity Index (CCI) permettendo di conseguenza l'ottimizzazione della gestione delle comorbidità.

EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

Le complicanze di natura cardiovascolare sono definite in letteratura complessivamente rare, presentandosi in meno del 10% dei pazienti sottoposti a (allo)-HSCT. Nonostante ciò, impattano considerevolmente in termini di qualità di vita e di sopravvivenza a lungo termine. (29)

Il rischio di sviluppare cardiotossicità non è analogo per tutti i pazienti ma dipende da:

- Fattori correlati al trattamento antineoplastico
 - *Tipologia e dose* di farmaco utilizzato
 - *Precedente esposizione* a trattamenti chemio o radioterapici
- Fattori correlati al paziente
 - Fattori di rischio cardiovascolare (FRCV): *età, fumo, consumo di alcolici, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, insufficienza renale*
 - Malattie cardiovascolari preesistenti: *disfunzione ventricolare sinistra, malattia coronarica, valvulopatie, cardiomiopatie, aritmie*

Gli effetti avversi possono avere timing di manifestazione differente, per cui è possibile suddividerli secondo questa in eventi ad insorgenza:

- *Acuta*: quando si manifesta immediatamente dopo il trattamento
- *Subacuta*: entro due settimane dal trattamento antineoplastico
- *Cronica a insorgenza precoce*: entro un anno
- *Cronica a insorgenza tardiva*: oltre l'anno

Tra i più rilevanti è possibile citare: *disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, aritmie, malattie del pericardio, sindromi coronariche acute, valvulopatie, tromboembolismo arterioso e venoso, aumentato rischio di stroke e arteriopatia obliterante periferica*. (30)

LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOTOSSICO

La valutazione pre-trapiantologica, per tutti i riceventi di HSCT, deve includere l'indagine sull'esposizione alla chemioterapia pre-trapianto e alla radioterapia del torace e del collo, nonché la valutazione delle condizioni cardiovascolari preesistenti.

Particolare attenzione viene posta alle antracicline, esse rappresentano la classe di farmaci che più frequentemente mostrano cardiotossicità per un meccanismo di produzione di ROS (*Reactive Oxygen Species*) che danneggiano la funzione mitocondriale e i *pathways* di riparazione del DNA; il rischio per lo sviluppo di cardiomiopatia è dose-dipendente, in particolare per dosi cumulative indicate da ASCO (*The American Society of Clinical Oncology*) ≥ 250 mg/m² per doxorubicina e ≥ 600 mg/m² per epirubicina;(31) la maggiore suscettibilità la si ha quando è già presente una disfunzione ventricolare sinistra, quindi tanto più questa risulta diminuita tanto maggiore è il rischio, per cui viene consigliato un monitoraggio della funzionalità miocardica con follow-up più o meno stretti a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente. (32,33)

La radioterapia mediastinica pre-HSCT può produrre infiammazione e fibrosi di tutte le strutture del cuore, risultando in una cardiomiopatia restrittiva con sviluppo di *aritmie* e *disfunzione autonoma*, nonché *difetti valvolari*, con inspessimento e rigurgito valvolare. (29)

Per gli eventi cerebrovascolari, i pazienti trapiantati e in particolare quelli sottoposti a trapianto allogenico, mostrano un rischio più elevato di sviluppo di questi ultimi, a sostegno dell'ipotesi che le reazioni bidirezionali che si stabiliscono tra ricevente e donatore possano essere coinvolte nel processo aterosclerotico. (29)

Sebbene manchino studi a supporto di linee guida *evidence-based*, la prevenzione e il trattamento precoce dei fattori di rischio cardiovascolare permettono di ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari tardive dopo l'HSCT.

Il rischio cardiovascolare generale viene valutato facendo riferimento alle linee guida sulla Prevenzione Cardiovascolare dell'ESC che suddivide i pazienti in 4 classi (rischio *basso*, *moderato*, *alto* e *molto alto*) sulla base della presenza/assenza di FDRC e malattie cardiovascolari pre-esistenti, per poter stabilire obiettivi di trattamento volto al raggiungimento del controllo ottimale dei fattori di rischio (34); nonostante ciò secondo un recente documento congiunto dell' *European Heart Failure, European Association of*

Cardiovascular Imaging e del *Cardio-Oncology Council* dell'ESC è altresì importante stratificare il rischio di tossicità cardiovascolare in base non solo alle caratteristiche del paziente ma anche al trattamento antineoplastico effettuato e pianificato, in quanto i farmaci presenti nei protocolli presentano tossicità cardiovascolari ben precise, permettendo così una migliore strategia preventiva. (32,33,35-37)

	Fattori correlati al trattamento antineoplastico	Fattori correlati al paziente
Basso Rischio	Basse dosi di antracicline (es. doxorubicina <200 mg/m ² , epirubicina <300 mg/m ²), formulazioni liposomiali	Età compresa tra 18-50 anni
Rischio Intermedio	Dosi moderate di antracicline (doxorubicina 200-400mg/m ² and epirubicina 300-600 mg/m ²) Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF Inibitori delle tirosin-kinasi anti Bcr-Abl di seconda e terza generazione Inibitori del proteosoma Immunocheckpoint inibitori in combinazione	Età compresa tra 50-64 anni 1-2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, insulino resistenza, fumo
Rischio elevato	Alte dosi di antracicline (doxorubicina ≥400 mg/m ² o epirubicina ≥600 mg/m ²) Dosi modeste di antracicline più radioterapia del torace sinistro Alte dosi di radioterapia ≥30 Gy coinvolgente la regione cardiaca Trattamento con Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF dopo precedente terapia con antracicline	Età ≥ 65 anni > 2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo, diabete Patologia cardiaca concomitante: cardiopia ischemica, arteriopatia periferica, cardiomiopatia, valvulopatia severa, scompenso cardiaco Frazione di eiezione ridotta o ai limiti inferiori (50-54%) prima del trattamento Precedente trattamento antineoplastico

Tabella 2 (modificata) - Valutazione del rischio di sviluppare cardiotossicità

Fonte: J 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.* settembre 2020;22(9):1504-24.

ARITMIE

Le aritmie come *fibrillazione atriale, flutter atriale e aritmie sopraventricolari*, rappresentano l'evento cardiaco acuto più comune, nello studio retrospettivo di *Tonorezos et. al* l'incidenza che viene riportata è del 5%, con una prevalenza del fenomeno nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico rispetto a trapianto autologo (8% vs 4%); in questo studio gli autori hanno riscontrato che lo sviluppo di aritmia nel post-trapianto correlava maggiormente con un'ospedalizzazione prolungata e un aumentato rischio di morte ad 1 anno dalla procedura. (38) In termini di tempistica di insorgenza due studi su larga scala stimano l'incidenza a 9,4% e 3,9% con una mediana nell'*onset* di 9 e 6 giorni rispettivamente.(39,40)

VERSAMENTO PERICARDICO

Il versamento pericardico viene definito in letteratura come una complicanza complessivamente rara, con un'incidenza del 1%. Può svilupparsi precocemente, nei primi 100 giorni dal trapianto oppure più tardivamente. Per le forme *early onset* (<100 giorni) è ben riconosciuto il ruolo della ciclofosfamide e della TBI (*Total Body Irradiation*)

utilizzate nei regimi di condizionamento, mentre per la forma *late-onset* (> 100 giorni) multipli fattori di rischio sembrano avere un ruolo, come *l'età >50 anni, trapianti multipli e la GVHD cronica*. (41,42)

Può presentarsi in modo asintomatico, infatti se lieve, può essere sospettato quando è presente cardiomegalia alla RX oppure in seguito a segni e sintomi come *ipotensione, toni cardiaci ovattati e distensione delle vene giugulari*, che indirizzano verso una condizione di tamponamento pericardico.

La diagnosi viene poi confermata a livello strumentale con l'ecocardiogramma, definendo un quadro *lieve* (<10 mm) *moderato* (10-20 mm) *severo* (>20 mm), e l'eventuale presenza di tamponamento suggerita dal collasso atriale e/o ventricolare destro.

Il trattamento più efficace si basa sul riconoscimento precoce, l'inizio di una terapia immunosoppressiva eventualmente associata a pericardiocentesi. (43)

DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA E CARDIOPATIA ISCHEMICA

La disfunzione ventricolare sinistra rappresenta una delle complicanze più temibili dei trattamenti antineoplastici in quanto impatta negativamente sulla sopravvivenza del paziente.(44) Viene definita significativa in termini di cardiotossicità quando vi è un decremento della frazione di eiezione (FE) del 10% al di sotto del valore di normalità,

stabilito dalla *Società Europea di Cardiologia* (ESC) al 50%. La letteratura ha condotto studi prevalentemente sulla popolazione sottoposta a trapianto autologo, *Armenian et al.* riportano un'incidenza del 4,8% e 9,1% a 5 e 15 anni dal trapianto rispettivamente, confermando che l'esposizione ad una dose di antracicline ≥ 250 mg/m² poneva i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, (45) mentre nello studio prospettico *Armenian et al.* vengono identificati ulteriori fattori di rischio come *l'età, ipertensione, diabete, fumo e radioterapia toracica* (≥ 30 Gy). (46) In questi termini diventa importante stabilire se una ridotta frazione di eiezione persistente (<50%) correli con una maggiore probabilità di incorrere poi in insufficienza cardiaca, purtroppo studi effettuati a riguardo portano dati discordanti, *Qazilbash et al.* non trovano sostanziali differenze tra i due gruppi, mentre *Hurley et al.* nel confronto tra pazienti con valori iniziali di LVEF < 50% e di LVEF $\geq 50\%$ indicano un'incidenza rispettivamente del 8% e 4% come manifestazione lieve, mentre del 2% e 0% come manifestazione severa richiedente ventilazione meccanica. (47,48)

Tra gli eventi tardivi viene citata anche la cardiopatia ischemica, lo studio comparativo di *Chow et al.* riporta un'incidenza minore rispetto alla popolazione generale per questa tipologia di evento nei pazienti trapiantati e ancora vivi dopo un anno dal trapianto, ma probabilmente questo risultato paradossale è da attribuire al fatto che i soggetti ad elevato rischio cardiovascolare vengono generalmente esclusi dalla procedura. Invece un altro studio che ha preso in analisi una popolazione di 1379 pazienti, mostra un'incidenza cumulativa a 10 anni del 3,8% (49,50)

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ELETTROLITICO: IPOKALIEMIA

Le alterazioni elettrolitiche che comprendono disordini del *sodio, potassio, calcio, magnesio e fosforo*, sono facilmente riscontrabili nel paziente ematologico, sebbene la letteratura abbia condotto studi centrati prevalentemente su pazienti sottoposti a trapianto autologo, queste anomalie, che si presentano con quadri di gravità da *lieve a severo*, si ritrovano di frequente anche nella popolazione sottoposta a trapianto allogenico, che di contro vede pazienti complessi sia per il quadro clinico di base che per le conseguenze dei molteplici trattamenti a cui vengono sottoposti, rendendo difficoltosa la definizione della fisiopatologia, probabilmente multifattoriale.

A tal riguardo lo studio di *Lee et al.* ha osservato un'incidenza del 86,5% di almeno una alterazione elettrolitica severa a 100 giorni dall'esecuzione di allo-HSCT, identificando come frequenti fattori di rischio la SOS e una GVHD acuta di grado III-IV; ha definito poi l'impatto di queste in termini di NRM a 100 giorni e di *overall survival* a 5 anni, riscontrando un

peggioramento degli *outcomes* clinici in esame, in modo direttamente proporzionale al numero di elettroliti coinvolti. (51)

Il potassio rappresenta uno degli elettroliti che più frequentemente troviamo alterati, nello studio attuale si è posta l'attenzione sulla condizione di ipokaliemia che può essere definita come *lieve* (3-3,5 mEq/l) oppure *severa* (< 2,5 mEq/l), i meccanismi che generalmente ne stanno alla base possono essere ricondotti alle seguenti condizioni:

- Riduzione *nell'assunzione*
- Alterata *redistribuzione*
- Aumento delle *perdite*

Focalizzando l'analisi sulla popolazione sottoposta ad HSCT il meccanismo risulta essere in parte iatrogeno ma questa condizione è probabilmente legata alle perdite renali e gastrointestinali che si verificano nell'utilizzo di antibiotici come *aminoglicosidi*, *antifungini*, l'impiego di *regimi chemioterapici* contenenti *derivati del platino*, e di *immunosoppressori*, nonché alterazioni di altri elettroliti come il *magnesio*.

Guardando a questo specifico ione, lo studio sopracitato condotto da *Lee et al.* su allo-HSCT ha osservato lo sviluppo di ipokaliemia nel 47,9% dei pazienti nei primi 100 giorni post-trapianto, mentre lo studio di *Philibert et al.* osservando sempre la popolazione sottoposta ad auto-HSCT riporta un'incidenza complessiva di ipokaliemia (< 3,5 mEq/l) nei primi 60 giorni post-trapianto del 81% di cui il 77% ha richiesto successivamente un reintegro dello ione stesso. (51-53)

Una delle possibili implicazioni è l'aumentato rischio di insorgenza di eventi aritmici, come la fibrillazione atriale (FA), che, come illustrato precedentemente (sezione: 1.2 *Eventi avversi correlati alla procedura trapiantologica*, paragrafo: *Eventi avversi cardiovascolari*, sottoparagrafo: *Aritmie*) rappresenta una delle condizioni più frequentemente riscontrate nel *setting* trapiantologico. Numerosi studi hanno identificato potenziali fattori di rischio sia dipendenti dal paziente come *l'età*, *elevati livelli di creatinina sierica*, *anamnesi cardiovascolare positiva per aritmia*, *disfunzione ventricolare sinistra*, che fattori correlati ai trattamenti chemioterapici come l'utilizzo di *antracicline* o *agenti alchilanti*. (54)

Sebbene bassi livelli di potassio e magnesio siano già ritenuti responsabili dell'insorgenza di aritmie nella popolazione generale, i pazienti sottoposti a HSCT vengono indicati come ad elevato rischio di FA, proprio per la frequenza con cui presentano anomalie metaboliche. I dati in letteratura suggeriscono come tempistica di insorgenza, un intervallo compreso tra 8-10 giorni post-HSCT, tempo in cui è stato identificato anche il nadir elettrolitico. (52,55-57) Lo studio condotto da *Schulze et al* trova concordanza con altri studi riportando un'incidenza di nuova diagnosi di FA del 10,2% con un *onset* medio di insorgenza ad 8 giorni ed un'età di 66 anni. Di questi per il 53% a cui è stato programmato un follow-up ad 1 anno, è stata riscontrata una FA persistente nel 46,6%. Nonostante la limitazione di questi studi, di natura prevalentemente prospettica, i risultati mostrano come via sia la necessità di istituire in primo luogo studi che meglio andrebbero a studiare l'impatto di queste anomalie elettrolitiche in termini di eventi cardiovascolari, in secondo luogo quella di istituire protocolli specifici di monitoraggio e trattamento in questa popolazione che risulta essere clinicamente complessa nella gestione delle complicanze post trapiantologiche.

1.3 IL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

RAZIONALE DEL MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE

Sebbene gli eventi avversi cardiovascolari che insorgono nei pazienti sottoposti a HSCT siano riportati in letteratura con un'incidenza estremamente variabile e probabilmente sottostimata, questi possono avere un impatto notevole in termini di prosecuzione della cura oncologica e di sopravvivenza. Un ulteriore aspetto oggi non più trascurabile è dato dal fatto che, l'utilizzo di terapie potenzialmente cardiotossiche, l'inclusione di pazienti di età più avanzata e come precedentemente illustrato (sezione: *eventi avversi correlati alla procedura trapiantologica*, paragrafo: *indici di comorbidità e andamento della non-relapse-mortality*) il miglioramento della *overall survival*, ha portato sempre più all'osservazione del clinico eventi cardiovascolari anche a distanza di tempo dalla conclusione della terapia, a tal riguardo lo studio retrospettivo di *Tichelli et al.* ha riportato un'incidenza cumulativa del 7,5% a 15 anni e del 22% a 25 anni dal trapianto.(58)

In questo *setting* di pazienti, in particolare nel trapianto allogenico, è stata riportata un'alta prevalenza di sindrome metabolica, trigliceridi elevati, pressione arteriosa elevata, obesità addominale e diabete; il trattamento immunosoppressivo prolungato e intensificato, la disfunzione endocrina post-trapianto e la resistenza all'insulina e/o alla leptina potrebbero essere alcune delle possibili cause.(29). Nel management del paziente oncologico si rende quindi necessaria una stretta collaborazione tra le diverse specialità.

La finalità è quella di inserire il paziente, correttamente informato sulla possibilità eventi avversi, in un percorso di sorveglianza, al fine di mettere in atto le misure più appropriate per prevenire o, quanto meno, rilevare precocemente quest'ultimi che potrebbero avere prognosi infausta. (33)

LA VALUTAZIONE STRUMENTALE CARDIOLOGICA

Nell'attuale contesto, la valutazione basale include una visita cardiologica e un ECG a riposo. A seconda del profilo di rischio del paziente, della terapia effettuata e dell'eventuale sintomatologia, possono essere richiesti ulteriori accertamenti, in accordo con il cardiologo, come un ecocardiogramma, il dosaggio di marcatori cardiaci (*troponine*, *NT-proBNP*), test provocativi da sforzo ed ECG Holter.

Per quanto riguarda l'ECG, esame non invasivo, poco costoso e di facile esecuzione, esso è parte integrante della visita. La valutazione basale ed il monitoraggio del tracciato è ritenuta indispensabile nei pazienti candidati a chemioterapia con farmaci che possono predisporre ad aritmie, insufficienza cardiaca oppure ischemia miocardica.

All'ecocardiogramma la valutazione basale della LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) risulta essere un indice di funzione sistolica e ci permette di definire se la chemioterapia può essere intrapresa con sicurezza o meno; un valore >50% non trova indicazioni per specifici provvedimenti terapeutici, al contrario un valore <40% richiede una terapia cardioprotettiva ed eventualmente un regime chemioterapico alternativo non cardiotossico. Nel caso in cui si ritrovi a controlli successivi, una diminuzione nella LVEF >10% rispetto ai valori basali oppure una LVEF <50% la possibilità di sospendere momentaneamente il trattamento deve essere presa in considerazione. (31,33) Sulla base delle evidenze disponibili in letteratura la misurazione della GLS (*Global Longitudinal Strain*) è in grado rilevare la deformazione delle fibre miocardiche sul piano longitudinale, intercettando alterazioni a carico delle fibre subendocardiche che si verificano precocemente, quando ancora la frazione di eiezione non è modificata, ragionevolmente

sarebbe in grado di stimare il rischio di disfunzione cardiaca; in quest'ottica viene identificata come soglia predittiva di cardiotoxicità, una riduzione del 10-15% nella GLS. (59-61)

I biomarker come NT-proBNP e troponine possono offrire ulteriori informazioni nell'inquadramento diagnostico del paziente, in particolare nel *setting* trapiantologico *Snowden et.al* indicano che valori elevati di BNP potrebbero essere predittivi di disfunzione ventricolare, così come *Roziakova et al.* mostrano come valori persistentemente elevati oltre 14 giorni dopo la procedura di troponina T e NT-proBNP precedano la presentazione clinica. (62,63)

INDICAZIONI E PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI NELLA CARDIOTOSSICITA' HSCT-RELATA

Le raccomandazioni per la gestione del paziente trapiantato che vengono suggerite dal documento congiunto elaborato dalle società internazionali tra cui *European Group for Bone Marrow Transplant (EBMT)* e *American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)* sono:

1. *Valutazione clinica di routine e dei fattori di rischio cardiovascolare* per tutti i riceventi di HSCT a 1 anno dal trapianto e successivamente ogni anno. Controlli più stringenti e, se clinicamente appropriate, valutazioni cardiache estese (ad esempio, *elettrocardiogramma*, *ecocardiogramma*) possono essere indicate nei pazienti ad alto rischio di complicanze cardiache (ad esempio, pazienti con *linfoma di Hodgkin* che hanno ricevuto una radioterapia mediastinica, pazienti con *amiloidosi* e pazienti con *anomalie cardiache e vascolari* preesistenti).
2. *Educazione e consulenza su uno stile di vita "sano"* (esercizio fisico regolare, divieto di fumo, consulenza dietetica) per tutti i riceventi di HSCT.
3. *Trattamento adeguato dei fattori di rischio cardiovascolare* come diabete, ipertensione e dislipidemia per tutti i pazienti che ricevono l'HSCT. Tra i pazienti che iniziano una terapia farmacologica per la dislipidemia, il follow-up prevede generalmente il *pannello lipidico* (LDL-C, HDL-C, trigliceridi) a digiuno ogni 6-8 settimane fino al raggiungimento dell'obiettivo e poi ogni 4-6 mesi, e la *glicemia a digiuno*.

Per quanto concerne la gestione terapeutica degli eventi cardiovascolari HSCT-relati non vi sono approcci strettamente specifici ma vengono attuate quelle che sono le strategie di trattamento per la cardiotoxicità chemioterapia-indotta che prevedono l'utilizzo di *ACE inibitori, sartani, calcio-antagonisti e beta-bloccanti*. Dal punto di vista della cardiotoxicità antracicline-indotta sembra emergere un nuovo farmaco promettente, il Dexrazoxane, un chelante del ferro che inibisce la formazione di radicali liberi, svolgendo un'azione protettiva. A sostegno dell'efficacia, che verosimilmente è di natura preventiva e non terapeutica, numerosi studi in letteratura hanno mostrato gli effetti benefici sulla disfunzione ventricolare nei pazienti trattati con schemi chemioterapici contenente questa tipologia di farmaci. (64,65)

Infine, sulla base delle considerazioni fatte (sezione: 1.2 *Eventi avversi correlati alla procedura trapiantologica*, paragrafo: *Eventi avversi cardiovascolari*, sottoparagrafo: *Alterazioni dell'equilibrio elettrolitico: ipokaliemia*) l'eventuale riscontro di alterazioni elettrolitiche agli esami di laboratorio, necessita di strategie terapeutiche che ne migliorino i livelli e di conseguenza diminuiscano la probabilità di insorgenza di eventi aritmici. L'utilizzo di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi come lo *spironolattone* che vanno ad agire, mediante un'inibizione competitiva dell'aldosterone, sulla metà distale del tubulo convoluto e sulla porzione corticale del dotto collettore, bloccando lo scambio tra sodio e K⁺ e idrogeno, possono trovare un razionale sia nella prevenzione dell'ipokaliemia indotta da farmaci come antifungini, che nel post trapianto.(66)

L'importanza del monitoraggio dei livelli di potassio (K⁺), soprattutto nelle prime 2-3 settimane dopo il trapianto è suggerita anche dal fabbisogno suppletivo che questi pazienti presentano, arrivando fino a 150-200 mEq/l/giorno; in quest'ottica in letteratura sono stati investigati gli effetti dello *spironolattone* (100 mg per due volte al giorno, per 15 giorni) potente antagonista dell'aldosterone, sulle perdite di K⁺. Per via della stretta associazione fra ipokaliemia e ipomagnesemia (67) anche i livelli di quest'ultimo sono stati seguiti nel follow-up, cercando di ottenere livelli target di K⁺ e Mg⁺ $\geq 3,5$ mEq/l e $\geq 1,5$ mEq/l rispettivamente. I risultati hanno mostrato come l'utilizzo post-trapianto dello spironolattone ha significativamente diminuito le perdite renali di potassio, in seguito alla tossicità platino-indotta, e di conseguenza il supplemento giornaliero di cui questi necessitavano.(68)

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio è stato condotto per fornire un aggiornamento della problematica cardiovascolare nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

In primo luogo, è stata posta particolare attenzione al profilo di rischio cardiovascolare e alla comorbilità cardiovascolare preesistente e come essa era trattata e ottimizzata. I trattamenti ematologici salvavita incluso il trapianto sono negli ultimi anni offerti a pazienti sempre più comorbidi e “anziani” ed è necessario ri-descrivere dal punto di vista cardiovascolare la popolazione sottoposta a trapianto.

Oltre ai comuni fattori di rischio sono stati indagati come peculiari in questo tipo di pazienti la *Graft-Versus-Host-Disease* e la presenza di ipokaliemia.

In secondo luogo, abbiamo voluto valutare l’incidenza di problematiche cardiovascolari nella popolazione in oggetto e se questa differisse da quanto riportato in letteratura.

Abbiamo quindi valutato se alcune delle condizioni paziente-relate (fattori di rischio e malattie cardiovascolari preesistenti) o HSCT-relate fossero associate a insorgenza di problemi cardiovascolari.

3. MATERIALI E METODI

Nel presente studio retrospettivo sono stati inclusi 122 pazienti onco-ematologici, seguiti presso l'U.O. Ematologia dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino nel periodo 2017-2019.

Come criteri di inclusione troviamo:

1. Diagnosi di *neoplasia ematologica*
2. Trapianto *allogenico* di cellule staminali ematopoietiche, da donatore familiare o da banca
3. *Almeno due visite* disponibili nell'archivio dell'ambulatorio di cardio-oncologia

Nei pazienti selezionati, consultando il database ematologico e i sistemi informatici *Trackcare* e *Labweb* abbiamo raccolto retrospettivamente i dati seguenti.

- Dati *anagrafici*
- *Sopravvivenza* al 8/2019
- Dati *ematologici*: la patologia ematologica, la presenza di GVHD, la recidiva di malattia (se avvenuta) il trattamento chemioterapico somministrato (con particolare riferimento a farmaci potenzialmente cardiotossici) e se siano state eseguite altre terapie oncologiche in precedenza (radioterapia e/o chemioterapia).
- *Fattori di rischio cardiovascolari*: se presenti in anamnesi o riscontrati in visita presso il nostro ambulatorio come: ipertensione, diabete, tabagismo, dislipidemia e familiarità per malattie cardiovascolari.
- *Comorbidità* quali: malattia coronarica cronica, valvulopatie, aritmie ventricolari o sopraventricolari, malattia del pericardio, arteriopatia periferica (AOCP).

- Sono stati segnalati *eventi di natura cardiovascolare* come infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra (LVD), trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare. Per questi sono stati poi riportati eventuali accertamenti o procedure effettuate a scopo terapeutico.
- A livello strumentale si è andati a riportare la presenza di eventuali *alterazioni all'ECG* (blocco di branca sinistra, allungamento del QT, alterazioni del tratto ST) e i dati dell'*ecocardiogramma* effettuato (se richiesto) come la frazione di eiezione, presenza di ipertrofia o dilatazione, vizi valvolari significativi (di grado moderato/severo per la valvola mitrale e di grado lieve/moderato/severo per la valvola aortica), e la presenza di versamento pericardico.
- È stato inoltre definito come *endpoint di tossicità miocardica* il riscontro di $LVEF \leq 50\% + \Delta \geq 5\%$
- Valori di *potassio (K+)*: abbiamo registrato i valori più bassi osservati nel mese precedente la procedura, poi a 10 giorni, 1 mese, 6 mesi e 1 anno dal trapianto, definendo ipokaliemia *moderata* valori $\leq 3,0$ mEq/l, ipokaliemia *severa* valori $\leq 2,5$ mEq/l, *persistente* valori $\leq 3,0$ mEq/l in più di tre esami di laboratorio non necessariamente consecutivi.
- *Trattamento cardiologico*: ACE-inibitori, antagonisti del recettore per angiotensina II, anti-aldosteronici, diuretici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, statine e ipolipemizzanti, anti-aggreganti, anticoagulanti e antiaritmici.
- Abbiamo valutato la presenza di eventuali *richieste di visite specialistiche cardiologiche*, da parte dell'oncologo di riferimento, dando rilevanza al motivo della richiesta, alle tempistiche di esecuzione e all'eventuale indicazione ad un follow-up più stringente.

3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

La popolazione analizzata era composta da 160 pazienti nel database ematologico, di questi 30 pazienti non avevano una valutazione cardiologica recuperabile presso il nostro centro.

Dei restanti 130 pazienti sono stati esclusi dall'analisi 8 pazienti con dati clinici e laboratoristici fortemente incompleti. Per quanto a disposizione, non erano segnalati per questi pazienti esclusi, eventi cardiovascolari o problematiche cardiologiche significative.

La coorte di studio è stata quindi composta da 122 pazienti.

4. RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DELLA COORTE

Nella seguente tabella vengono riportate le caratteristiche anamnestiche della coorte di pazienti analizzata. ([Tabella 1](#))

CARATTERISTICHE	PAZIENTI, N= 122	N (%)
Età		
<i>Mediana (range)</i>	52 (39-63)	
Sesso		
<i>Maschi</i>	74	61%
<i>Femmine</i>	48	39%
Ipertensione	23	19%
Dislipidemia	17	14%
DM2	3	2%
Fumatori		
<i>Attivi</i>	17	14%
<i>Ex-Fumatori</i>	44	36%
<i>Non fumatori</i>	61	50%
Familiarità	14	11%
FA	3	2%
TEP/TVP	2	2%
VHD	1	1%
Pazienti con ≥ 2 fdr cardiovascolare	27	22%

Tabella 1 – Caratteristiche della coorte di pazienti arruolati

Abbreviazioni: DM1= diabete mellito di tipo 1; DM2= diabete mellito di tipo 2; FA= fibrillazione atriale; TEP/TVP= tromboembolia polmonare, trombosi venosa profonda; VHD= valvulopatia; fdr= fattori di rischio

I pazienti arruolati in questo studio presentano un'età mediana 52 anni (range 39-63), di cui il 61% (n= 74) di sesso maschile e il 39% (n= 48) di sesso femminile.

La prevalenza di fattori di FDR è stata bassa, in anamnesi erano principalmente riferiti quadri di *ipertensione, dislipidemia e diabete mellito di tipo 2*, rispettivamente, nel 19% (n=23), 14% (n=17) e 2% (n=3); il 22% (n=27) ne presentava almeno due. Il 14% (n=17)

ha dichiarato di essere fumatore *attivo*, il 36% (n=44) risultava essere *ex-fumatore* e il 50% (n=61) *non fumatore*. Nel 11% dei casi (n=14) si è riscontrata familiarità per eventi cardiovascolari. Molto rari i pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare come la fibrillazione atriale (2%, n=3), TEP/TVP (2%, n=2) e valvulopatie emodinamicamente rilevanti (1%, n=1).

In Tabella 2 si può vedere come la neoplasia prevalente nella popolazione studiata sia la *leucemia mieloide acuta*, presente nel 43% dei pazienti (n=52), il 15% (n= 18) ha ricevuto una diagnosi di *leucemia linfoblastica acuta*, il 13% (n=16) di *mielodisplasia*, il 9% (n=11) di *linfoma non Hodgkin a cellule B*, il 4% (n=6) di *linfoma di Hodgkin* e il 3% (n=4) di *mieloma multiplo*. Le tipologie di neoplasie meno frequenti che abbiamo riscontrato, con un'incidenza del 2% (n=2) sono la *leucemia linfatica cronica*, la *leucemia mieloide cronica* e il *linfoma non-Hodgkin a cellule T*.

NEOPLASIA	PAZIENTI, N=122	N (%)
<i>Leucemia mieloide acuta</i>	52	43 %
<i>Leucemia linfoblastica acuta</i>	18	15 %
<i>MDS</i>	16	13 %
<i>NHLB</i>	11	9 %
<i>Linfoma di Hodgkin</i>	6	4 %
<i>Mieloma multiplo</i>	4	3 %
<i>NHLT</i>	2	2 %
<i>Leucemia linfatica cronica</i>	2	2 %
<i>Leucemia mieloide cronica</i>	2	2 %
<i>Altro</i>	9	7 %

Tabella 2 – Tipologia di neoplasia

Abbreviazioni: NHLB= linfoma non-Hodgkin a cellule B; NHLT= linfoma non-Hodgkin a cellule T; MDS= mielodisplasia

Per quanto concerne la terapia cardiologica all'avvio del trapianto allogenico (Tabella 3),

tra i farmaci maggiormente presenti nei regimi terapeutici i farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (*ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina*), assunti dal 12% (n=15) dei pazienti. I *diuretici, dell'ansa e tiazidici* vengono utilizzati rispettivamente nel 2% (n=2) e nel 5% (n=6), mentre *betabloccanti* e *calcio-antagonisti* nel 6% (n=7) e nel 5% (n=6). Il 2% (n=3; n=2) inoltre, assume altri antipertensivi, non rientranti nelle suddette categorie e *antiaritmici*. Anticoagulanti come *EBPM* e antiaggreganti come *acido acetil-salicilico* e *statine* sono comprese nella terapia del 2% (n=3), del 6% (n=7) e del 2% (n=2) dei soggetti.

FARMACI	PAZIENTI, N=122	N (%)
ACEi/ARB	15	12 %
Betabloccante	7	6 %
CCB	6	5 %
Diuretico		
<i>Dell'ansa</i>	2	2 %
<i>Tiazidici</i>	6	5 %
Altri anti-IPT	3	2 %
Antiaritmici	2	2 %
Anticoagulanti		
<i>EBPM</i>	3	2 %
Antiaggregante		
<i>ASA</i>	7	6 %
Statine	2	2 %

Tabella 3 - Terapia cardiologia pre-trapianto

Abbreviazioni: ACEi/ARB= ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina; CCB= calcio-antagonisti; IPT= ipertensione; EBPM= eparina a basso peso molecolare, ASA= acido acetil-salicilico

La Tabella 4 mostra la terapia cardiologica impostata in sede di visita, presso il nostro ambulatorio. La classe di farmaci maggiormente prescritta (16%, n=20) è stata quella dei *betabloccanti*. *ACE inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina* sono presenti nei regimi terapeutici del 9% (n=12), calcio-antagonisti nel 10% (n=13). I *diuretici dell'ansa* sono stati aggiunti alla terapia nel 6% (n=7) dei pazienti, i *tiazidici* nel 2% (n=2) e gli *antagonisti del recettore per l'aldosterone* nel 6% (n=8).

FARMACI	PAZIENTI, N=122	N (%)
Betabloccante	20	16 %
ACEi/ARB	12	9 %
CCB	13	10 %
Diuretico		
<i>Dell'ansa</i>	7	6 %
<i>Tiazidici</i>	2	2 %
<i>Altro</i>	1	1 %
MRA	8	6 %
Anticoagulanti		
<i>OAC</i>	2	2 %
Ezetimibe	2	2 %
Statine	7	6 %

Tabella 4- Terapia cardiologica impostata durante il periodo di osservazione

Abbreviazioni: ACEi/ARB= ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina; CCB= calcio-antagonisti; MRA= antagonisti del

Gli *anticoagulanti* e *l'ezetimibe* sono stati introdotti nel 2% (n=2) dei soggetti, e infine le *statine* nel 6% (n=7).

Complessivamente l'11% (n=13) dei pazienti ha manifestato un problema cardiovascolare con dati di follow-up mediano di 17 mesi dal trapianto. (Tabella 5).

La *disfunzione ventricolare sinistra* subclinica con FE \leq 50% si è presentata nel 5% dei pazienti (n=6), a seguire il *versamento pericardico* subclinico nel 2% dei

pazienti (n=3) così come la *tromboembolia polmonare* (n=2), mentre la *disfunzione ventricolare sinistra* con *scompenso* in un solo paziente, così anche *l'infarto miocardico acuto* e la *fibrillazione atriale*.

Complessivamente abbiamo potuto definire 2 eventi cardiovascolari maggiori, mentre il 6% (n=7) ha raggiunto l'endpoint di tossicità miocardica. Tra i comuni fattori di rischio cardiovascolari, non è stata trovata associazione con il nostro

endpoint, eccetto che per l'età > 50 anni, anche se modesta (Figura 1). Nessuno di questi aveva una anamnesi positiva per patologia cardiovascolare e in termini di mortalità, tra i pazienti che risultano deceduti nel periodo di studio (15%, n=19) del database ematologico, a nessuno è ascrivibile uno di questi eventi.

EVENTO CARDIOVASCOLARE	PAZIENTI, N=122	N (%)
IMA	1	1%
HF	1	1%
LVD40	1	1%
LVD50	6	5%
FA	1	1%
TEP	2	2%
Versamento pericardico	3	2%
Pazienti con eventi CV	13	11%

Tabella 5 – Eventi avversi cardiovascolari post-trapianto

Abbreviazioni: IMA= infarto miocardico acuto; HF= scompenso cardiaco; LVD40= disfunzione ventricolare sinistra (FE< 40%); LVD50= disfunzione ventricolare sinistra (FE<50%); FA= fibrillazione atriale; TEP= tromboembolia polmonare; CV= cardiovascolari

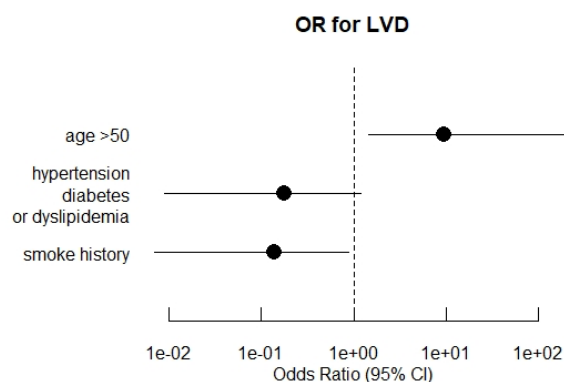


Figura 1 – Associazione tra LVD e fattori di rischio cardiovascolare

Tra i fenomeni biologici peculiari della popolazione sottoposta a trapianto, la GVHD acuta si è verificata nel 48% (n=59) mentre la cronica si nel 43% (n=52); l'ipokaliemia ($\leq 3,5$ mEq/l) si è riscontrata nella quasi totalità della coorte (96% n=117) con quadri di ipokaliemia moderata ($\leq 3,0$ mEq/l) nel 50% (n=61) persistente ($\leq 3,0$ mEq/l), in più di misurazioni di laboratorio, non necessariamente consecutive) nel 22% dei pazienti (n=27) e ipokaliemia severa ($\leq 2,5$ mEq/l) nel 12% (n=15). (Figura 2). Nessuno dei suddetti pazienti ha manifestato alterazioni all'elettrocardiogramma potenzialmente correlati alla disionia in questione come allungamento del QT.

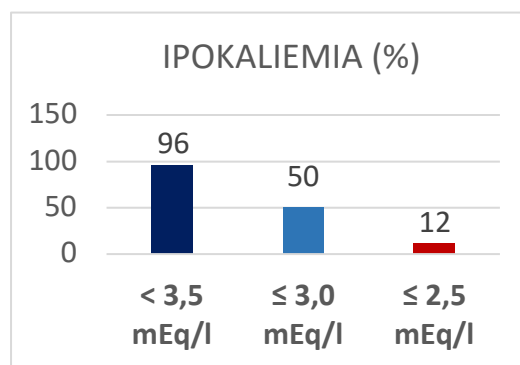


Figura 2 - Incidenza di ipokaliemia lieve, moderata e severa della popolazione in studio

Nell'analisi da noi condotta l'ipokaliemia severa ha mostrato una associazione con la disfunzione miocardica (OR>2; p < 0,01) e quindi con l'endpoint in analisi, così non è stato per l'ipokaliemia moderata e la GVHD (Figura 3)

ANALISI	OR
UNIVARIATA	
<u>IpoK severa</u>	>2 (p < 0.01)
<u>IpoK moderata</u>	NS
<u>GVHD cronica</u>	NS

Figura 3 - Associazione tra GVHD, ipokaliemia severa e moderata, con lo sviluppo di LVD

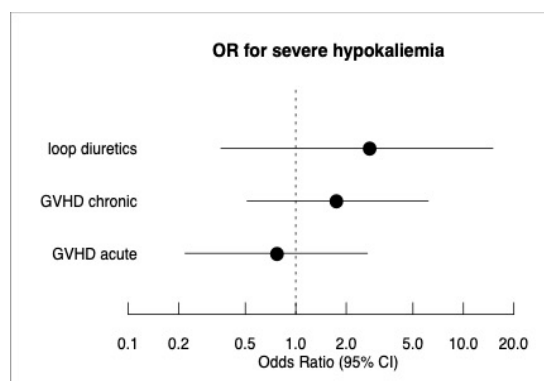


Figura 4 - Associazione tra diuretici dell'ansa e GVHD con l'ipokaliemia severa

In Figura 4 si è andati a valutare se la presenza di ipokaliemia severa fosse influenzata alla presenza di GVHD acuta, GVHD cronica o da diuretici dell'ansa ma nonostante questi siano fattori che potrebbero indurre questo tipo di disionia, non creano un effetto statisticamente rilevabile con l'attuale numero campionario. Infatti, i due pazienti che assumevano diuretici dell'ansa non hanno poi manifestato forme di ipokaliemia severa o persistente.

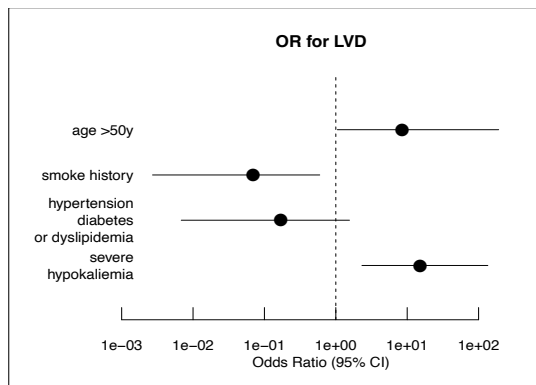


Figura 5 – ipokaliemia e LVD, analisi multivariata

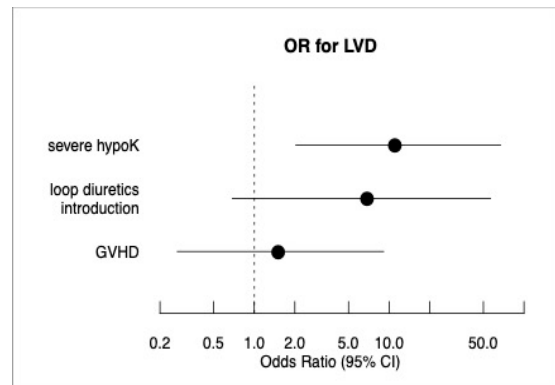


Figura 6 – Ipokaliemia e LVD, analisi multivariata

Forzando poi diverse altre variabili, in analisi multivariata, tra cui FDR cardiovascolari (ipertensione, diabete, dislipidemia), e fattori potenzialmente confondenti di natura HSCT-relata come l'uso di diuretici dell'ansa e GVHD, tale associazione non veniva modificata. (Figura 5-6)

5. CONCLUSIONI

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta un'importante strategia terapeutica per molte patologie ematologiche a prognosi altrimenti infausta, per questo è accettato un discreto tasso di eventi avversi seri e una mortalità trapianto-relata non trascurabile.

Dopo le chemioterapie per la malattia di base che spesso includono le antracicline, i pazienti attraversano una fase di induzione al trapianto seguito da settimane/mesi di difficile equilibrio tra il ripristino della funzione midollare e le reazioni immunologiche che si instaurano tra ricevente e donatore, e che possono sfociare nella *Graft-Versus-Host-Disease* (GVHD). Tale fenomeno può coinvolgere diversi organi e apparati e ad oggi – con la sola eccezione delle sierositi con pericardite- la GVHD non pare associarsi a rischio di MACE (eventi cardiovascolari maggiori) o scompenso cardiaco, con i limiti di una letteratura cardiologica scarsa.

Considerando inoltre che, ad oggi le terapie ematologiche vengono offerte a pazienti sempre più comorbidi e “anziani”, la coorte oggetto del nostro studio, è una popolazione giovane e con un rischio cardiovascolare relativamente basso.

Gli eventi cardiovascolari post-trapianto che abbiamo rilevato sono in linea, se non inferiori (considerando i soli eventi clinicamente manifesti) a quanto emerge in letteratura ematologica, dove vengono riportati come non frequenti (<10%) (32,35). È verosimile che i pazienti a maggior rischio cardiovascolare (es. cardiopatici) vengano raramente candidati a HSCT poiché dalle casistiche ematologiche è stato stimato che i fattori di rischio (FDR) e le comorbidità cardiologiche preesistenti aumentino significativamente la mortalità trapianto-relata. È possibile, tuttavia, che il danno cardiovascolare subito dai pazienti a basso rischio nelle fasi precoci (es. 1 anno da trapianto) sia associato a fattori HSCT-relati più che al profilo “cardiovascolare”.

L'evento cardiovascolare più frequente, del presente studio, risulta essere la disfunzione ventricolare sinistra con FE $\leq 50\%$, peraltro asintomatica. Nonostante ciò, il danno miocardico subclinico, evidenziabile per esempio come calo minore ma precoce della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) non è da sottovalutare, malgrado spesso sia una condizione sottostimata, in quanto potenzialmente significativa di cardiotossicità, soprattutto in pazienti giovani.

Tra le manifestazioni biologiche trapianto-relate, è descritta l'ipopotassiemia, benché questa popolazione venga sottoposta ad una stretta sorveglianza da parte dell'ematologo, , la quasi totalità della popolazione (96%), presentava valori di $K^+ \leq 3,5$ mEq/l, con quadri di ipokaliemia moderata ($\leq 3,0$ mEq/l) e severa ($\leq 2,5$ mEq/l) rispettivamente nel 50% e nel 12%, questo potrebbe essere spiegato dalla presenza di un iperaldosteronismo latente, probabile specchio del danno d'organo mediato da GVHD o da farmaci potenzialmente tossici a livello renale come chemioterapia a base di derivati del platino, antifungini, antibiotici e immunosoppressori come la ciclosporina.

Pertanto, nella valutazione delle condizioni peculiari del paziente trapiantato come la GVHD e l'ipokaliemia e l'eventuale associazione di queste ultime con problematiche cardiovascolari, i risultati ci mostra come ci sia una certa significatività tra il riscontro di ipokaliemia e la disfunzione ventricolare sinistra, non modificata da eventuali fattori confondenti come GVHD, uso di diuretici e FDR cardiovascolare.

Essendo questa disonia una problematica trasversale della popolazione ematologica, anche in letteratura ci si è chiesti se sia razionale a limitarsi a fornire un supplemento per la pura correzione elettrolitica oppure prendere in considerazione l'utilizzo di antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), che potenzialmente andrebbero ad agire sulla fisiopatologia, se questa fosse confermata. (68) Nella nostra coorte sono stati introdotti in soli 8 pazienti, a fronte di una ipokaliemia ampiamente presente.

Nonostante questi siano poco utilizzati nella pratica clinica, a nostro parere sono farmaci che in questo *setting* andrebbero presi in considerazione, prestando attenzione alla posologia, per le possibili complicanze che questi potrebbero dare come *ginecomastia*, *iperkaliemia* e peggioramento della funzione renale, con *aumento della creatinina*. Mentre l'iperkaliemia risulta essere rara, la funzione renale va preservata, in quanto riveste un ruolo importante durante il percorso ematologico, soprattutto in corso di GVHD, dove l'organismo necessita di un rene performante, per poter superare questa fase critica. La possibile associazione non casuale tra ipokaliemia e disfunzione ventricolare sinistra è interessante; andrebbe meglio definita e spiegata. È opportuno precisare che il presente studio di natura esplorativa, ha una ridotta dimensione del campione, gli endpoint sono stati pochi e il follow-up limitato; non vuole quindi trarre conclusioni bensì porre le basi per approfondimenti futuri. Se tale associazione fosse confermata sarebbe possibile ipotizzare un ruolo dell'aldosterone e un possibile target di cardio-protezione.

RINGRAZIAMENTI

Prima di tutto desidero ringraziare il *Prof. Italo Porto* per avermi dato l'opportunità di svolgere la tesi di laurea presso il reparto di Cardiologia e il *Dott. Paolo Spallarossa* per la sua gentilezza e disponibilità.

Ringrazio inoltre il *Dott. Matteo Sarocchi* che mi ha accompagnato in questo percorso, avvicinandomi al mondo della cardioncologia. Grazie per avermi sempre offerto spunti di approfondimento e di confronto.

Alle *Prof.sse Cattaneo e Gravante* del Liceo Scientifico Aselli, che hanno sempre creduto in me, anche più di me. Grazie per aver contribuito a farmi crescere come persona e per il sostegno che anche a distanza di anni avete saputo darmi.

Ai miei genitori, che hanno affrontato la sfida più grande, quella di vedermi partire per questa avventura lontano da casa. Grazie per avermi permesso di percorrere questo cammino, per la vostra immensa pazienza, per rispettato i miei silenzi, per aver gioito con me delle vittorie e consolato nelle sconfitte, spronandomi a dare il massimo.

Grazie *mamma*, perché mi hai trasmesso la tua passione, condividendo con me le tue esperienze umane e professionali. Portandomi nel tuo mondo, mi hai insegnato quanto sia importante rispettare la fragilità e la dignità di ognuno ...ne farò tesoro per il futuro.

Grazie *papà*, per tutto quello sei e per come mi guardi con orgoglio. Mi hai insegnato a combattere per i miei obiettivi e per la mia felicità, perché volevi che diventassi una donna forte e indipendente. Quello che sono oggi è anche merito tuo.

Ad entrambi, semplicemente grazie per essere il mio punto di riferimento costante.

Grazie alla mia *famiglia* e alle *persone care*, per l'affetto che non mi hanno mai fatto mancare, e per essersi sempre mostrati orgogliosi di me, sin dall'inizio.

A nonna Giuseppina, a nonno Giuseppe ed a tutti quelli che oggi non sono qui con me fisicamente ma che in un altro modo e in un'altra forma, continuano a vivere al mio fianco, vi ho sempre sentiti vicini e spero di avervi reso fieri di me.

A Eleonora, che sei parte di me da una vita e sorella per scelta.

Grazie perché mi hai dimostrato che la distanza è davvero solo un numero, eri sempre lì per me, nonostante la lontananza. Grazie per essere stata un'amica a volte schietta ma sempre sincera. Abbiamo condiviso ogni passo fino ad ora e spero che sarà così anche in futuro.

Alle mie amiche e future colleghe *Silvia, Fabiana, Federica e Chiara*, mi sento così fortunata ad avervi incontrate. Insieme abbiamo affrontato avventure e sventure, festeggiando ogni vittoria e rialzandoci ogni volta più forti di prima. Le nostre risate rimarranno sempre nel cuore. So che anche se saremo lontane, un qualcosa di speciale ci unirà per sempre.

A Valentina, dal primo giorno che ti ho conosciuta ho capito che persona speciale fossi, mi piace pensare che qualcuno abbia fatto in modo ci incontrassimo a chilometri di distanza da casa per condividere questo percorso che ci ha dato tanto ma che ci ha richiesto anche tanti sacrifici. Chi avrebbe mai pensato che avremmo non solo iniziato ma anche concluso insieme questo percorso, il saperti vicina a me in questo giorno mi ha dato la forza di affrontare l'ultima corsa verso il traguardo. Grazie perché sei stata il nostro uragano e nei momenti un po' più bui la nostra luce, strappandoci sempre un sorriso.

A Camilla, sei entrata nelle nostre vite in punta di piedi ma in un attimo siamo diventate famiglia.

Grazie per essere stata una spalla nei momenti di sconforto e sempre in prima linea nel supportare le nostre folli idee. Grazie perché le tue piccole ossessioni riuscivano a mettere ordine nel disordine e per la tua inesauribile ironia che alleggeriva le nostre giornate.

Grazie ragazze, perché mi avete presa per mano quando mi sentivo persa, aiutandomi a ritrovare me stessa. Grazie per essere state al mio fianco, giorno dopo giorno, perché insieme si cambia, insieme ci si migliora, insieme si affronta meglio la vita e noi ne siamo la dimostrazione.

La mia vittoria è anche la vostra.

E infine a *Genova*, non è stato amore a prima vista, qualche anno fa ... anzi. Mi hai conquistata lentamente ed ora sei casa. Mi hai donato delle amiche meravigliose, mi hai vista crescere, come nessun'altra città al mondo, permettendomi di lasciare alle spalle le mie incertezze e insicurezze.

Grazie per essere stata il mio "giorno zero". Un momento in cui non si vince, non si perde, ma si riparte.

Si chiama giorno zero perché quello che segue lo zero è sempre un inizio e negli inizi non si conosce la sconfitta.

BIBLIOGRAFIA

1. BARNES DW, CORP MJ, LOUTIT JF, NEAL FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 15 settembre 1956;2(4993):626–7.
2. THOMAS ED, LOCHTE HLJ, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 12 settembre 1957;257(11):491–6.
3. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet Lond Engl*. 28 dicembre 1968;2(7583):1366–9.
4. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2006;14.
5. Appelbaum FR. Hematopoietic Cell Transplantation. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, curatori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Disponibile su: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1156755410
6. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 18 gennaio 2001;344(3):175–81.
8. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 settembre 2007;25(27):4246–54.
9. Dominietto A, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1 dicembre 2002;100(12):3930–4.
10. Keating GM. Plerixafor: A Review of its Use in Stem-Cell Mobilization in Patients with Lymphoma or Multiple Myeloma. *Drugs*. agosto 2011;71(12):1623–47.
11. Flomenberg N, Devine SM, Dippersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 1 settembre 2005;106(5):1867–74.
12. Nepom GT. The Major Histocompatibility Complex. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, curatori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Disponibile su: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1157019465
13. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1 febbraio 1990;75(3):555–62.

14. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 15 dicembre 2007;110(13):4576–83.
15. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl*. 2 maggio 2009;373(9674):1550–61.
16. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 27 marzo 1997;336(13):897–904.
17. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 5 gennaio 2017;129(1):30–7.
18. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 15 agosto 2005;106(4):1495–500.
19. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. agosto 2007;13(8):965–74.
20. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. dicembre 2005;11(12):945–56.
21. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 15 settembre 2000;96(6):2062–8.
22. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. marzo 2004;10(3):178–85.
23. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 15 agosto 2004;104(4):961–8.
24. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, Brunet S, Urbano A, Caballero MD, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol*. agosto 2005;130(3):394–403.
25. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 15 luglio 2003;102(2):756–62.

26. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 15 febbraio 2008;111(4):2470–5.
27. Ram R, Storb R. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leuk Lymphoma*. agosto 2013;54(8):1591–601.
28. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, Sorrow M, Pergam SA, Cheng GS, et al. Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003–2007 Versus 2013–2017 Cohorts. *Ann Intern Med*. 18 febbraio 2020;172(4):229.
29. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. marzo 2012;18(3):348–71.
30. Russo A, Novo G, Lancellotti P, Giordano A, Pinto FJ, curatori. Cardiovascular complications in cancer therapy. Cham, Switzerland: Humana Press; 2019. 224 pag. (Current clinical pathology).
31. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 marzo 2017;35(8):893–911.
32. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. novembre 2021;56(11):2637–43.
33. LINEE GUIDA CARDIONCOLOGIA [Internet]. AIOM. 2021. Disponibile su: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-cardioncologia/>
34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 1 agosto 2016;37(29):2315–81.
35. Tuzovic M, Mead M, Young PA, Schiller G, Yang EH. Cardiac Complications in the Adult Bone Marrow Transplant Patient. *Curr Oncol Rep*. marzo 2019;21(3):28.
36. Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. aprile 2016;18(4):25.
37. 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*. settembre 2020;22(9):1504–24.
38. 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*. settembre 2015;50(9):1212–6.

39. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. agosto 2013;19(8):1233–7.
40. Hidalgo JD, Krone R, Rich MW, Blum K, Adkins D, Fan MY, et al. Supraventricular tachyarrhythmias after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. ottobre 2004;34(7):615–9.
41. Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. *Bone Marrow Transplant*. agosto 2001;28(3):283–7.
42. Liu YC, Gau JP, Hong YC, Yu YB, Hsiao LT, Liu JH, et al. Large pericardial effusion as a life-threatening complication after hematopoietic stem cell transplantation-association with chronic GVHD in late-onset adult patients. *Ann Hematol*. dicembre 2012;91(12):1953–8.
43. Liu YC, Chien SH, Fan NW, Hu MH, Gau JP, Liu CJ, et al. Risk factors for pericardial effusion in adult patients receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. giugno 2015;169(5):737–45.
44. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong FL, et al. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 dicembre 2008;26(34):5537–43.
45. Armenian SH, Sun CL, Shannon T, Mills G, Francisco L, Venkataraman K, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 1 dicembre 2011;118(23):6023–9.
46. 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*. 24 luglio 2018;2(14):1756–64.
47. Hurley P, Konety S, Cao Q, Weisdorf D, Blaes A. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with systolic dysfunction: can it be done? *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. febbraio 2015;21(2):300–4.
48. Qazilbash MH, Amjad AI, Qureshi S, Qureshi SR, Saliba RM, Khan ZU, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with low left ventricular ejection fraction. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. ottobre 2009;15(10):1265–70.
49. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers MED, Friedman DL, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. giugno 2014;20(6):794–800.
50. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, Flowers MED, Cushing-Haugen KL, Inamoto Y, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 gennaio 2014;32(3):191–8.
51. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Seol M, Lee YS, et al. Severe metabolic abnormalities after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1 gennaio 2005;35(1):63–9.

52. Philibert D, Desmeules S, Filion A, Poirier M, Agharazii M. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 17 agosto 2007;23(1):359–63.
53. Berardi R, Torniai M, Lenci E, Pecci F, Morgese F, Rinaldi S. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. *J Cancer Metastasis Treat* [Internet]. 9 dicembre 2019 [citato 3 maggio 2022];2019. Disponibile su: <https://jcmtjournal.com/article/view/3279>
54. Schulze N, LaPorte K, Breikreutz C, Meissner T, Parameswaran RV, Raj R, et al. Electrolyte Abnormalities and the Associated Risk for Atrial Fibrillation After Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplant. 2021;11(1):6.
55. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, Sun JX, Levy D, Vasan RS, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1 gennaio 2013;127(1):33–8.
56. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Wittteman JCM, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 15 ottobre 2013;168(6):5411–5.
57. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. aprile 2018;32(2):197–212.
58. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 1 novembre 2007;110(9):3463–71.
59. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. Vol. 11. United States; 2018.
60. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. Vol. 11. 2018.
61. 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*. 1 luglio 2014;63(25 Pt A):2751–68.
62. 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*. agosto 2000;26(3):309–13.
63. Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M, Dubrava J, Gergel J, Lenkova N, et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 9 febbraio 2012;31(1):13.

64. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 giugno 2011;2011(6):CD003917.
65. Asselin BL, Devidas M, Chen L, Franco VI, Pullen J, Borowitz MJ, et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 marzo 2016;34(8):854–62.
66. Ural UA, Avcu F, Cetin T, Beyan C, Kaptan K, Nazaroğlu KN, et al. Spironolactone: is it a novel drug for the prevention of amphotericin B-related hypokalemia in cancer patients? *Eur J Clin Pharmacol.* gennaio 2002;57(11):771–3.
67. Rodriguez M, Solanki DL, Whang R. Refractory potassium repletion due to cisplatin-induced magnesium depletion. *Arch Intern Med.* novembre 1989;149(11):2592–4.
68. Demirer T, Ayli M, Dagli M, Fen T, Haznedar R, Ustael N, et al. The effect of post-transplant spironolactone on daily potassium requirements in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1° novembre 2002;30(10):703–4.