



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

IMPATTO DELLE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI IN
SEGUITO AL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI
EMATOPOIETICHE

IMPACT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ON
SURVIVAL FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION

Relatore:

Prof. Federico Guerra

Tesi di Laurea di:

Ali El Meslmani

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1.	ABSTRACT.....	5
2.	INTRODUZIONE	7
2.1.	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	7
2.2.	Indicazioni al trapianto	8
2.3.	Tipologie di trapianto.....	9
2.3.1.	Trapianto autologo.....	9
2.3.2.	Trapianto Allogenico	9
2.4.	Epidemiologia, sopravvivenza e nuove problematiche cliniche.....	10
2.5.	Regime di condizionamento e cardiotossicità	11
2.6.	La Cardio-Oncologia nel paziente sottoposto a HSCT.....	13
2.7.	Complicanze Cardiovascolari Associate al Trapianto	16
2.7.1.	Manifestazioni Acute	18
2.7.2.	Manifestazioni Croniche.....	19
2.8.	GVHD e complicanze cardiovascolari	21
2.9.	Stratificazione e monitoraggio del rischio cardiovascolare	23
3.	RAZIONALE DELLO STUDIO	25
4.	OBIETTIVO DELLO STUDIO	27
5.	MATERIALI E METODI	28
5.1.	Disegno dello studio	28
5.2.	Criteri di inclusione	28
5.3.	Criteri di esclusione	28
5.4.	Popolazione dello studio.....	28
5.5.	Raccolta dei dati.....	30
5.6.	Endpoint.....	31

5.7.	Valutazione degli endpoint	31
5.8.	Analisi statistica	32
6.	RISULTATI	34
6.1.	Caratteristiche della popolazione in studio	34
6.2.	Tipologia e frequenza degli eventi cardiovascolari nel follow-up.....	36
6.3.	Fattori associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari	37
6.4.	Predittori di mortalità globale	39
6.5.	Analisi esplorativa dei profili prognostici integrati	41
7.	DISCUSSIONE	44
7.1.	Principali risultati dello studio	44
7.2.	Tipologia degli eventi cardiovascolari osservati dopo HSCT	45
7.3.	Trapianto allogenico e rischio di eventi cardiovascolari	46
7.4.	Funzione ventricolare sinistra basale e mortalità globale	48
7.5.	Profili prognostici integrati	49
7.6.	Limiti dello studio.....	50
7.7.	Implicazioni cliniche e prospettive future	52
8.	BIBLIOGRAFIA	54

1. ABSTRACT

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) rappresenta un'opzione terapeutica consolidata per numerose patologie onco-ematologiche. Il miglioramento della sopravvivenza ha tuttavia accresciuto la rilevanza clinica delle complicanze cardiovascolari post-trapianto. Il presente studio di coorte osservazionale longitudinale ha valutato l'incidenza e la tipologia degli eventi cardiovascolari avversi dopo HSCT, i fattori associati alla loro comparsa e il loro impatto sulla sopravvivenza globale.

Sono stati inclusi 160 pazienti adulti sottoposti a HSCT e seguiti presso l'Ambulatorio di Cardio-Oncologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche tra luglio 2008 e gennaio 2026. La popolazione era prevalentemente maschile (64,4%), con età media di $54,8 \pm 12,6$ anni e follow-up mediano di 2,7 anni. Nel corso del follow-up, 65 pazienti (40,6%) hanno sviluppato almeno un evento cardiovascolare. Le complicanze più frequenti erano la trombosi venosa profonda, la fibrillazione o il flutter atriale e l'arteriopatia periferica.

Nel modello di regressione logistica multivariata, il trapianto allogenico è risultato indipendentemente associato a un maggiore rischio di eventi cardiovascolari rispetto al trapianto autologo (OR 3,16; IC95% 1,09–9,18; $p=0,035$). Nei modelli di Cox, una maggiore frazione di eiezione ventricolare sinistra basale (FEVS) si è associata a una migliore sopravvivenza globale (HR 0,95; IC95% 0,91–1,00; $p=0,037$). La comparsa di eventi cardiovascolari, analizzata come covariata tempo-dipendente, non ha invece mostrato un'associazione indipendente con la mortalità. Le analisi esplorative hanno inoltre evidenziato una prognosi peggiore nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico in presenza di specifici fattori di vulnerabilità basale, quali età avanzata, FEVS $\leq 60\%$ o incremento della troponina I ad alta sensibilità.

I risultati sottolineano l'importanza di una valutazione cardiovascolare pre-trapianto accurata e di un follow-up cardio-oncologico strutturato, con particolare attenzione ai pazienti candidati a trapianto allogenico.

2. INTRODUZIONE

2.1. Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Il Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è una procedura terapeutica che consiste nell' infusione di cellule staminali ematopoietiche (HSC), di origine autologa o allogenica, con l'obiettivo di ripristinare la normale funzione midollare in pazienti affetti da patologie ematologiche, neoplastiche o immunologiche in cui il midollo osseo risulta irreversibilmente compromesso. L'infusione di cellule staminali ematopoietiche è solitamente preceduta da un regime di preparazione al trapianto, definito regime di condizionamento, basato sull' impiego di chemioterapici associati in alcune condizioni al trattamento radiante. Questo processo è volto a eradicare la malattia residua e a sopprimere il sistema immunitario del ricevente, al fine di favorire l'insediamento e la ricostituzione funzionale del sistema ematopoietico trapiantato.

2.2. Indicazioni al trapianto

Le indicazioni al trapianto di cellule staminali ematopoietiche si sono progressivamente ampliate negli ultimi anni, grazie ai miglioramenti nelle strategie terapeutiche e nella gestione delle complicanze.

Esso rappresenta oggi un'opzione consolidata in numerose patologie, non solo in ambito ematologico maligno, ma anche in condizioni non neoplastiche e disordini immunitari.

Nelle neoplasie ematologiche, il trapianto riveste un ruolo centrale soprattutto nei pazienti con malattia ad alto rischio o refrattaria ai trattamenti convenzionali, quali Leucemie Acute (AML, ALL), Sindromi Mielodisplastiche (MDS), Neoplasie Mieloproliferative, Linfomi (Hodgkin e Non-Hodgkin) e Mieloma Multiplo. In questo contesto, il trapianto allogenico mantiene un intento potenzialmente curativo grazie all'effetto immunologico del "Graft-versus-Leukemia", mentre il trapianto autologo trova largo impiego come strategia di consolidamento. L'utilizzo del trapianto ha contribuito in maniera significativa al miglioramento della sopravvivenza, determinando un progressivo aumento del numero di pazienti lungo-sopravvivenenti.

Accanto alle indicazioni oncologiche, il trapianto trova spazio anche in diverse patologie non maligne. In particolare, rappresenta una terapia potenzialmente risolutiva in alcune malattie ematologiche benigne, come le anemie aplastiche severe e le emoglobinopatie, e viene sempre più considerato anche in specifici disordini immunitari e malattie autoimmuni severe, laddove le terapie convenzionali risultino inefficaci. Nel complesso, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche rappresenta oggi uno strumento terapeutico fondamentale, il cui utilizzo si inserisce in un approccio sempre più personalizzato. Tuttavia, proprio l'aumento della sopravvivenza ha portato all'emergere di nuove problematiche cliniche, tra cui le complicanze cardiovascolari, che assumono un ruolo sempre più rilevante nella gestione a lungo termine di questi pazienti. (1)

2.3. Tipologie di trapianto

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è distinto a seconda della provenienza delle cellule e delle modalità di esecuzione in diverse tipologie.

Le principali sono il trapianto autologo e il trapianto allogenico, che differiscono sia per modalità di raccolta e infusione delle cellule staminali, oltre che per le indicazioni cliniche, rischi e complicanze.

2.3.1. Trapianto autologo

Nel trapianto autologo, le cellule staminali del paziente vengono prelevate dallo stesso soggetto, solitamente dal sangue periferico previa mobilizzazione (afèresi) o da midollo osseo (aspirazione midollare)(2).

Successivamente le cellule staminali ematopoietiche autologhe vengono reinfuse dopo un trattamento di condizionamento ad alte dosi.

Questa tipologia di trapianto è indicata principalmente per il trattamento di Mieloma Multiplo (plasma cell dyscrasias, circa il 58% dei casi), linfomi non-Hodgkin e Hodgkin (complessivamente circa 32%), e, seppur in misura minore, in alcuni tumori solidi selezionati, tra cui il neuroblastoma e alcuni sarcomi, come il sarcoma di Ewing e il rabdomiosarcoma.(1,3)

Tra i principali vantaggi del trapianto autologo si annoverano la minor incidenza di complicanze immunologiche, in particolare la GVHD (Graft Versus Host Disease), completamente assente, e una mortalità trapiantologica più bassa rispetto all' allogenico.

Tra gli svantaggi principali figurano la necessità di raccogliere un numero sufficiente di cellule staminali e il maggior rischio di recidiva, correlato verosimilmente all' assenza dell'effetto immunologico "Graft Versus Leukemia/Tumor"(2)

2.3.2. Trapianto Allogenico

Nel trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, le cellule infuse derivano da un donatore compatibile, che può essere familiare o non consanguineo; in situazioni particolari si ricorre anche a donatori aploidentici o a sangue cordonale. A differenza del trapianto autologo, il sistema ematopoietico ricostituito è quindi geneticamente distinto da quello del ricevente.(2)

Questo aspetto rappresenta il presupposto dell'effetto immunologico noto come graft-versus-leukemia (o graft-versus-tumor), attraverso il quale le cellule immunocompetenti del donatore contribuiscono all'eradicazione della malattia residua. Proprio tale meccanismo costituisce il principale razionale terapeutico del trapianto allogenico nelle neoplasie ematologiche ad alto rischio.

Le principali indicazioni comprendono le leucemie acute ad alto rischio o in fase di recidiva, sia mieloidi che linfoblastiche, le sindromi mielodisplastiche a rischio elevato, la leucemia mieloide cronica refrattaria alle terapie target e diverse patologie linfoproliferative resistenti ai trattamenti convenzionali. In casi selezionati, il trapianto allogenico trova inoltre impiego anche in patologie non neoplastiche, come l'anemia aplastica severa e alcune immunodeficienze congenite.(1,3)

2.4. Epidemiologia, sopravvivenza e nuove problematiche cliniche

L'HSCT rappresenta oggi una delle procedure terapeutiche più consolidate in ematologia. I dati del registro EBMT documentano una crescita costante dell'attività trapiantologica europea nel corso degli ultimi tre decenni: dai 4.234 trapianti riportati da 143 centri nel 1990, si è giunti a oltre 47.700 procedure eseguite in circa 44.000 pazienti nel 2023, con la partecipazione di 696 centri distribuiti in tutta Europa, per un totale cumulativo che si avvicina al milione di trapianti eseguiti. (3). Parallelamente si osserva una modifica sostanziale delle indicazioni: negli ultimi anni è aumentato l'utilizzo del trapianto allogenico, in particolare nelle neoplasie mieloidi (60,7% delle indicazioni nel 2023), mentre il ricorso al trapianto autologo tende a ridursi, anche in relazione alla crescente diffusione delle terapie cellulari avanzate, come le CAR-T, il cui utilizzo ha registrato un incremento del 52,5% tra il 2022 e il 2023(3). Questo cambiamento riflette una maggiore efficacia delle strategie immuno-mediate e una migliore capacità di controllo della malattia di base.

Negli ultimi decenni si è assistito a un significativo miglioramento della sopravvivenza, a seguito di progressi paralleli nella selezione dei candidati, nell'ottimizzazione dei regimi di condizionamento, nel supporto infettivologico e nella gestione delle complicanze precoci. Studi longitudinali di coorte hanno

dimostrato che i guadagni in sopravvivenza a lungo termine dopo trapianto allogenico sono principalmente attribuibili alla riduzione della mortalità non correlata a recidiva (non-relapse mortality, NRM), grazie a un miglior controllo delle infezioni, a una gestione più efficace della graft-versus-host disease (GVHD) e a un'ottimizzazione del follow-up post-trapianto(4). La mortalità entro i primi 100 giorni si attesta attualmente all'11% per il trapianto allogenico e al 4% per l'autologo, rispetto al 15% e al 7% registrati prima del 1991(4).

Tuttavia, questo miglioramento della sopravvivenza ha determinato l'emergere di nuove problematiche cliniche, in particolare nel lungo termine. Tra queste assumono un ruolo centrale le complicanze cardiovascolari, che rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità tardiva nei sopravvissuti. L'esposizione cumulativa a chemioterapia ad alte dosi, radioterapia e immunosoppressione, insieme alla persistenza di uno stato pro-infiammatorio e disfunzione endoteliale cronica, contribuisce allo sviluppo di un aumentato rischio cardiovascolare, che si manifesta con un ampio spettro di condizioni, tra cui cardiomiopatia, aritmie - in particolare fibrillazione atriale - malattia coronarica e sindromi vascolari(5,6). Inoltre, le complicanze endoteliali precoci del trapianto, come la sindrome da danno endoteliale, sembrano rappresentare un continuum fisiopatologico che può predisporre a eventi cardiovascolari tardivi.

In questo contesto, la crescente popolazione di lungo-sopravvissuti impone un cambiamento di paradigma, passando da una gestione focalizzata sulla fase acuta del trapianto a un approccio integrato e multidisciplinare orientato alla sorveglianza e alla prevenzione delle complicanze croniche, con particolare attenzione al rischio cardiovascolare. (5,6)

2.5. Regime di condizionamento e cardiotossicità

Il regime di condizionamento rappresenta una delle principali cause di tossicità cardiovascolare nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Sebbene il suo obiettivo sia quello di ottenere un'adeguata immunosoppressione e favorire l'attecchimento del graft, l'intensità dei trattamenti impiegati espone il sistema cardiovascolare a un importante danno tossico e infiammatorio, responsabile di complicanze sia acute sia croniche.(6,7)

Con il progressivo miglioramento della sopravvivenza post-trapianto, le complicanze cardiovascolari hanno assunto un ruolo sempre più rilevante nella prognosi dei pazienti sottoposti a HSCT. Il rischio cardiologico non dipende esclusivamente dalla procedura trapiantologica, ma dal carico cumulativo di trattamenti cardiotossici ricevuti nel corso della malattia, inclusi antracicline, radioterapia e chemioterapici ad alte dosi utilizzati nella fase di condizionamento.(6,7)

I regimi mieloablativi (MAC) sono generalmente associati a una tossicità cardiovascolare maggiore rispetto ai protocolli a intensità ridotta (RIC), soprattutto per l'utilizzo di farmaci ad alte dosi e, in alcuni casi, della total body irradiation (TBI). Tra gli agenti maggiormente implicati vi è la ciclofosfamide ad alte dosi, storicamente correlata a miocardite tossica, disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e versamento pericardico. Tali complicanze possono manifestarsi precocemente dopo il trattamento e risultano favorite dalla presenza di precedenti esposizioni cardiotossiche e di fattori di rischio cardiovascolare preesistenti.(6,7)

Anche la TBI contribuisce al danno cardiovascolare, soprattutto nel lungo termine, attraverso meccanismi di infiammazione cronica, fibrosi e disfunzione endoteliale. Nei pazienti sottoposti a HSCT è stato osservato un aumento del rischio di cardiopatia ischemica precoce, valvulopatie, malattia pericardica e alterazioni della funzione ventricolare. Inoltre, la tossicità endoteliale associata al trapianto favorisce lo sviluppo di ipertensione arteriosa, microangiopatia trombotica e danno vascolare accelerato.(6,7)

La valutazione cardiovascolare pre-trapianto assume quindi un ruolo centrale nell'identificazione dei pazienti a maggior rischio di complicanze cardiache. Un'accurata stratificazione del rischio consente infatti di ottimizzare il trattamento delle comorbidità cardiovascolari, modulare l'intensità del condizionamento e pianificare un adeguato follow-up cardio-oncologico.(6)

L'introduzione dei regimi RIC ha permesso di ridurre la tossicità sistemica del trapianto e di estendere l'accesso alla procedura anche a pazienti più anziani o fragili. Tuttavia, il rischio cardiovascolare non risulta completamente eliminato, poiché il danno cardiaco nel paziente trapiantato è spesso il risultato di un

processo multifattoriale e cumulativo, sostenuto dall'interazione tra trattamenti oncologici precedenti, infiammazione cronica, disfunzione endoteliale e complicanze immunologiche post-trapianto.(6,7)

2.6. La Cardio-Oncologia nel paziente sottoposto a HSCT

Nel contesto del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), il progressivo miglioramento degli outcome e l'ampliamento delle indicazioni terapeutiche hanno determinato un'evoluzione significativa del profilo clinico dei pazienti, rendendo sempre più rilevante l'integrazione di un approccio cardio-oncologico strutturato. In questo scenario, la cardio-oncologia non si limita alla gestione delle complicanze cardiovascolari manifeste, ma si configura come una disciplina trasversale e dinamica, finalizzata alla prevenzione, identificazione precoce e trattamento delle alterazioni cardiovascolari lungo l'intero continuum assistenziale, dalla fase pre-trapianto fino alla sopravvivenza a lungo termine.

Nella fase pre-trapianto, la valutazione cardiovascolare rappresenta un passaggio cruciale, con l'obiettivo di definire il rischio individuale del paziente e ottimizzare le condizioni cliniche prima dell'esposizione a terapie potenzialmente cardiotossiche. Tale valutazione include un'accurata anamnesi cardiovascolare, la ricerca di fattori di rischio tradizionali (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, abitudine al fumo), nonché la documentazione di pregresse esposizioni a trattamenti oncologici cardiotossici, in particolare antracicline e radioterapia mediastinica. Dal punto di vista strumentale, l'ecocardiografia rappresenta il cardine della valutazione basale, con particolare attenzione alla funzione ventricolare sinistra e, ove indicato, all'analisi di parametri più sensibili di disfunzione subclinica, come lo strain longitudinale globale (GLS). In specifici contesti clinici, possono essere integrati biomarkers cardiaci (troponina e peptidi natriuretici), utili sia nella stratificazione del rischio sia come riferimento per il monitoraggio dinamico nelle fasi successive. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio consente non solo una pianificazione più attenta del percorso terapeutico, ma anche l'eventuale introduzione di strategie cardioprotettive e di un follow-up più intensivo.

Durante la fase peri-trapianto, il paziente è esposto a molteplici fattori di stress cardiovascolare, tra cui i regimi di condizionamento ad alte dosi, lo stato infiammatorio sistemico, le alterazioni del bilancio idro-elettrolitico e le complicanze infettive e immuno-mediate. In questa fase, l'approccio cardio-oncologico si fonda su un monitoraggio clinico e strumentale continuo, volto a identificare precocemente segni di disfunzione cardiaca. Particolare attenzione deve essere posta all'insorgenza di aritmie, soprattutto fibrillazione atriale, alla comparsa di disfunzione ventricolare acuta e alle manifestazioni di danno endoteliale, che possono contribuire a instabilità emodinamica e aumentato rischio di eventi avversi. L'impiego seriale di biomarcatori cardiaci e l'ecocardiografia rappresentano strumenti fondamentali in questo contesto, consentendo una valutazione dinamica e tempestiva. La gestione di tali pazienti richiede una stretta collaborazione multidisciplinare tra ematologi, cardiologi e specialisti di area critica, al fine di ottimizzare le strategie terapeutiche e ridurre la mortalità precoce non correlata a recidiva.

Nella fase post-trapianto, e in particolare nella popolazione dei lungo-sopravviventi, emerge con sempre maggiore evidenza il peso delle complicanze cardiovascolari tardive, che rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità non oncologica. I meccanismi fisiopatologici alla base di tali complicanze sono multifattoriali e includono gli effetti cumulativi delle terapie ricevute, la persistenza di uno stato pro-infiammatorio cronico, la disfunzione endoteliale e l'eventuale presenza di graft-versus-host disease (GVHD), soprattutto nelle forme croniche. In questo contesto, la cardio-oncologia assume un ruolo centrale nella sorveglianza a lungo termine, che deve essere personalizzata in base al profilo di rischio individuale e comprendere rivalutazioni periodiche della funzione cardiaca, monitoraggio dei biomarcatori e gestione aggressiva dei fattori di rischio modificabili. Inoltre, risulta fondamentale promuovere interventi di prevenzione secondaria, inclusi cambiamenti dello stile di vita e adeguata terapia farmacologica, al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Nel complesso, l'approccio cardio-oncologico nel paziente sottoposto a HSCT riflette un cambiamento di paradigma sostanziale [5]: da una visione centrata

esclusivamente sulla gestione della fase acuta del trapianto a un modello integrato e prospettico, orientato alla tutela della salute cardiovascolare nel lungo termine. Tale impostazione risulta particolarmente rilevante alla luce dell'elevata incidenza e dell'impatto clinico delle complicanze cardiovascolari associate al trapianto, che costituiscono un elemento determinante nella prognosi globale di questi pazienti e che saranno oggetto di approfondimento nel capitolo successivo. [5]

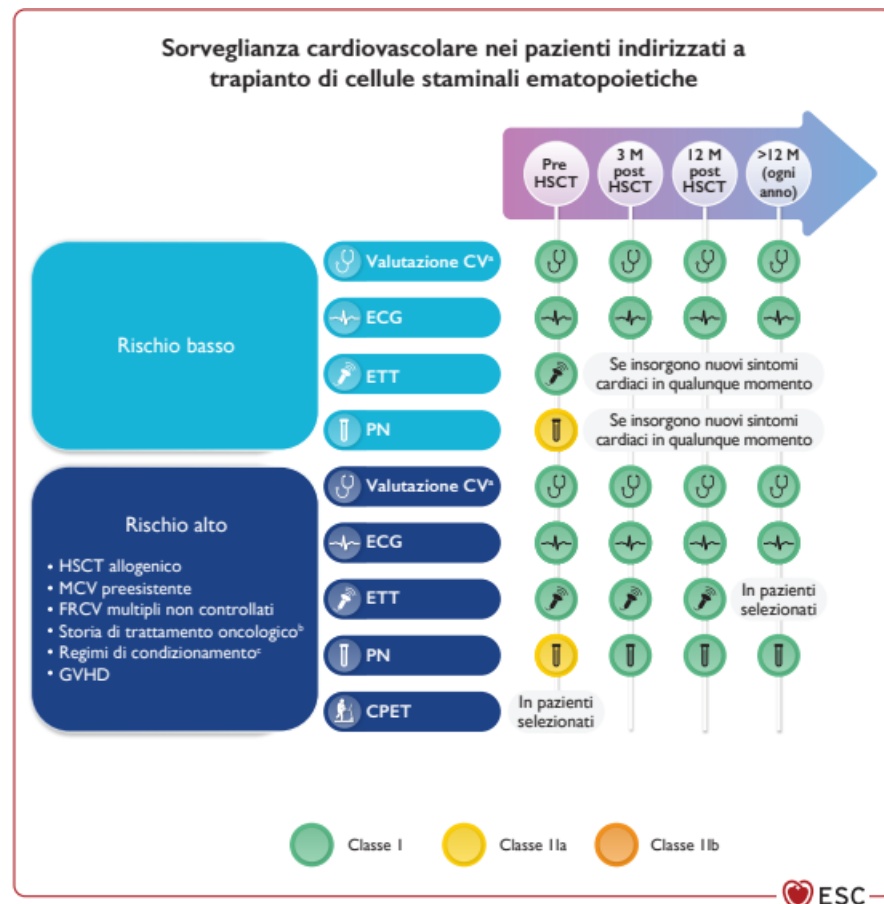


Figura 1 Fattori di rischio e sorveglianza cardiovascolare nei pazienti indirizzati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. BNP, peptide natriuretico di tipo B; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; ETT, ecocardiografia transtoracica; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite; HbA1c, emoglobina glicata; HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; M, mesi; MCV, malattia cardiovascolare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PA, pressione arteriosa; PN, peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP). a Esame obiettivo, misurazione della PA, profilo lipidico e HbA1c. b Irradiazione mediastinica o a mantello, agenti alchilanti, doxorubicina >250 mg/m² o equivalente. c Irradiazione corporea totale, agenti alchilanti.(6)

2.7. Complicanze Cardiovascolari Associate al Trapianto

Le complicanze cardiovascolari associate al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresentano una delle principali determinanti di morbidità e mortalità non correlata a recidiva, con un impatto clinico che si estende lungo tutto il decorso della malattia, dalla fase acuta fino alla sopravvivenza a lungo termine. Il danno cardiovascolare in questo setting si configura come un processo dinamico e multifattoriale, risultante dall'interazione tra fattori legati al paziente (età, comorbidità, fattori di rischio cardiovascolare), caratteristiche della patologia ematologica e specifiche esposizioni terapeutiche, sia pregresse sia correlate al trapianto. In tale contesto, il modello interpretativo della cardiotossicità oncologica consente di inquadrare le manifestazioni cardiovascolari come parte di un continuum fisiopatologico, che include alterazioni subcliniche precoci e quadri clinicamente manifesti.

Dal punto di vista temporale, le complicanze cardiovascolari nel paziente sottoposto a HSCT possono essere suddivise in forme acute, precoci ed effetti tardivi. Le manifestazioni acute, che si osservano durante il ricovero o nei giorni immediatamente successivi all'infusione delle cellule staminali, sono prevalentemente correlate alla tossicità diretta dei regimi di condizionamento e allo stato di attivazione infiammatoria sistemica. Le complicanze precoci, convenzionalmente definite entro i primi 100 giorni, riflettono la persistenza di tali meccanismi, cui si associano frequentemente infezioni e complicanze immuno-mediate. Le forme tardive, che emergono a distanza di mesi o anni, sono invece espressione del danno cumulativo a carico del miocardio e del sistema vascolare, nonché dell'interazione con i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

Tra le manifestazioni cliniche più rilevanti, la disfunzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco occupano un ruolo centrale. Il danno miocardico può presentarsi in forma acuta, talora rapidamente evolutiva, in associazione alla somministrazione di agenti ad elevata tossicità cardiaca impiegati nei regimi di condizionamento, oppure manifestarsi tardivamente come cardiomiopatia dilatativa secondaria a esposizioni cumulative a farmaci cardiotossici, in

particolare antracicline, e a radioterapia mediastinica. In questo ambito, assume particolare rilievo il concetto di disfunzione cardiaca correlata a terapia oncologica, che comprende sia forme sintomatiche sia alterazioni subcliniche. Queste ultime possono essere identificate attraverso metodiche di imaging avanzato, come la valutazione dello strain longitudinale globale, e mediante l'impiego di biomarcatori cardiaci, consentendo un riconoscimento precoce del danno miocardico anche in assenza di una riduzione significativa della frazione di eiezione.

Le aritmie costituiscono una complicanza frequente, soprattutto nella fase peritrapianto. La fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia più comunemente osservata e si associa a una patogenesi multifattoriale, che include squilibri elettrolitici, infiammazione sistemica, stress emodinamico, infezioni e tossicità farmacologica. Sebbene spesso a carattere transitorio, tali aritmie possono determinare instabilità clinica, aumentare il rischio tromboembolico e influenzare negativamente l'outcome del paziente. Meno frequentemente, possono essere osservate altre aritmie sopraventricolari o ventricolari, in particolare in presenza di un substrato miocardico patologico.

Le complicanze ischemiche assumono un ruolo crescente nel lungo termine. I pazienti sottoposti a HSCT presentano un aumentato rischio di sviluppare malattia coronarica precoce e accelerata, in relazione a fenomeni di disfunzione endoteliale, infiammazione cronica e alterazioni metaboliche indotte dalle terapie immunosoppressive. Tale condizione si configura come una forma di vasculopatia accelerata, con caratteristiche peculiari rispetto all'aterosclerosi della popolazione generale.

Le manifestazioni pericardiche, tra cui pericardite e versamento pericardico, possono insorgere sia nelle fasi precoci sia tardivamente, e sono spesso correlate a meccanismi infiammatori, infettivi o agli effetti della radioterapia. Nei casi più severi, tali condizioni possono evolvere verso il tamponamento cardiaco, richiedendo un intervento tempestivo.

Un ruolo centrale nella fisiopatologia delle complicanze cardiovascolari associate all'HSCT è rappresentato dal danno endoteliale. L'endotelio vascolare, esposto a molteplici insulti derivanti da chemioterapia, radioterapia e attivazione

immunitaria, va incontro a una perdita delle proprie funzioni regolatorie, con conseguente acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio e pro-trombotico. Questo stato favorisce lo sviluppo di complicanze sia acute sia croniche, contribuendo all'instaurarsi di un continuum di danno vascolare che si estende nel tempo e che rappresenta uno dei principali determinanti della patologia cardiovascolare nel paziente trapiantato.

Nel complesso, le complicanze cardiovascolari associate all'HSCT costituiscono un'entità eterogenea e complessa [6], la cui incidenza e gravità sono influenzate da molteplici fattori, tra cui il tipo di trapianto, l'intensità del regime di condizionamento e le caratteristiche cliniche del paziente. La loro rilevanza clinica è amplificata dal contributo significativo alla mortalità non correlata a recidiva, rendendo fondamentale un riconoscimento precoce e una gestione appropriata nell'ambito di un approccio integrato e multidisciplinare.

2.7.1. Manifestazioni Acute

Nel contesto del danno miocardico associato al trapianto, le manifestazioni che insorgono entro la soglia convenzionale dei 100 giorni rappresentano una fase di estrema vulnerabilità clinica. In questo intervallo, il sistema cardiovascolare è sottoposto a uno stress sinergico derivante dalla citotossicità diretta dei regimi di condizionamento, dalle brusche variazioni del carico emodinamico e dal picco della risposta infiammatoria sistemica (8). L'evento acuto in corso di HSCT non si configura come un fenomeno isolato, ma emerge spesso come il precipitato di una riserva funzionale miocardica già erosa da precedenti linee di chemioterapia, configurando un quadro di tossicità cumulativa che si manifesta sotto stress iatrogeno (6).

L'instabilità del ritmo rappresenta l'espressione clinica più immediata di tale insulto. La fibrillazione atriale, la cui incidenza in questa fase può raggiungere il 10%, non è meramente secondaria a squilibri elettrolitici o stati febbrili, ma riflette una sofferenza atriale acuta indotta dallo stato ipercinetico e dall'attivazione di pathway infiammatori durante la fase di attecchimento (engraftment)(9). Sebbene tali episodi tendano alla risoluzione con il ripristino dell'omeostasi, la loro comparsa nel periodo peri-trapianto si associa a una

degenza più prolungata e a un incremento della mortalità non correlata a recidiva, agendo da marker prognostico precoce di fragilità d'organo.

Parallelamente, la disfunzione ventricolare acuta riflette l'impatto farmacodinamico degli agenti alchilanti ad alte dosi. L'ampia diffusione dei protocolli basati sulla ciclofosfamide post-trapianto (PT-Cy) ha ridefinito l'epidemiologia della cardiotossicità precoce: questa strategia, sebbene efficace nella modulazione immunologica, ha mostrato tassi di eventi cardiaci significativamente superiori rispetto ai regimi standard, con quadri clinici che variano dalla riduzione transitoria della frazione di eiezione a rare forme di miocardite emorragica a evoluzione fulminante (10). Il danno miocardico acuto è spesso esacerbato dal carico volumetrico necessario alla gestione della nefrotossicità, capace di precipitare quadri di insufficienza cardiaca acuta anche in presenza di una funzione sistolica globale conservata (6).

Infine, la fase precoce è caratterizzata da una specifica suscettibilità del pericardio e del microcircolo vascolare. Le pericarditi e il versamento pericardico si inseriscono frequentemente nel quadro di sindromi sistemiche da alterata permeabilità capillare, espressione di un danno endoteliale diffuso. Questo insulto endoteliale acuto, oltre a determinare le manifestazioni cliniche immediate, innesca quei processi di rimodellamento vascolare e fibrosi interstiziale che costituiranno il substrato per le complicanze tardive, rendendo il monitoraggio cardiologico nei primi 100 giorni un determinante critico per l'outcome a lungo termine del paziente (8,9).

2.7.2. Manifestazioni Croniche

Il superamento della fase acuta del trapianto non esaurisce il rischio cardiovascolare del paziente, ma segna l'ingresso in una fase di latenza clinica in cui il danno miocardico e vascolare evolve verso forme croniche. Le complicanze tardive, che si manifestano generalmente oltre i 100 giorni e possono emergere a distanza di anni dall'HSCT, rappresentano oggi la principale causa di mortalità non correlata a recidiva nei pazienti a lunga sopravvivenza. In questo setting, il

profilo di rischio è determinato da un'interazione complessa tra l'eredità terapeutica del pre-trapianto (esposizione cumulativa ad antracicline), l'impatto dei regimi di condizionamento e la persistenza di uno stato infiammatorio cronico di basso grado (8).

La cardiomiopatia e l'insufficienza cardiaca cronica costituiscono l'epifenomeno di un rimodellamento miocardico silente. A differenza della tossicità acuta, spesso reversibile, il danno tardivo è caratterizzato da una progressiva fibrosi interstiziale che può esitare in una disfunzione sistolica o, con frequenza crescente, in quadri di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF). Quest'ultima è favorita non solo dalla tossicità diretta, ma anche dall'alta prevalenza di comorbidità metaboliche acquisite, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia, che nel paziente trapiantato mostrano una progressione accelerata rispetto alla popolazione generale (9).

Un aspetto peculiare della fase cronica è la vasculopatia accelerata. I sopravvissuti a HSCT presentano un rischio di eventi coronarici, cerebrovascolari e arteriopatie periferiche significativamente superiore ai controlli, con un'incidenza di sindromi coronariche acute che si manifesta con un anticipo di circa 10-15 anni. La patogenesi di tale senescenza vascolare precoce risiede nella disfunzione endoteliale cronica mediata dai trattamenti radioterapici e, in particolare, dall'utilizzo prolungato di inibitori della calcineurina per la gestione della Graft-versus-Host Disease (GvHD). La GvHD cronica agisce essa stessa come un fattore di rischio indipendente, alimentando un milieu citochinico pro-aterogeno che stabilizza il danno vascolare (8,11).

Infine, non deve essere trascurato l'impatto delle valvulopatie e delle alterazioni del sistema di conduzione. La radioterapia mediastinica, spesso parte dei regimi di condizionamento o dei trattamenti pre-trapianto, può indurre fibrosi e calcificazione progressiva delle strutture valvolari, con un decorso clinico che può restare asintomatico per decenni prima di manifestarsi come stenosi o insufficienza severa. Questo scenario clinico complesso impone la necessità di protocolli di screening a lungo termine basati sull'imaging multimodale, al fine

di intercettare precocemente alterazioni strutturali prima della loro estrinsecazione clinica (6,9).

2.8. GVHD e complicanze cardiovascolari

La malattia del trapianto contro l'ospite (Graft-versus-Host Disease, GVHD) rappresenta un paradigma di infiammazione sistemica cronica che agisce come potente driver di rimodellamento miocardico e vascolare. Dal punto di vista cardiologico, la GVHD non deve essere intesa meramente come una complicanza immunologica, ma come un determinante di disfunzione endoteliale allo-immune e di fibrosi interstiziale progressiva, capace di alterare la compliance ventricolare e la stabilità elettrica del cuore (9).

Nella fase acuta (aGVHD), il sistema cardiovascolare risponde allo "storm" citochinico (principalmente mediato da $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6) con un'alterazione della funzione microvascolare e un aumento della permeabilità capillare. Questo stato si traduce clinicamente in una riduzione del postcarico associata a una tachicardia compensatoria, che può smascherare una ridotta riserva inotropica. In tale contesto, lo stress miocardico è spesso esacerbato dai regimi terapeutici necessari alla stabilizzazione immunologica; l'impiego di steroidi ad alte dosi e il conseguente sovraccarico idrocortisonico possono precipitare quadri di insufficienza cardiaca acuta ipercinetica o favorire l'insorgenza di aritmie sopraventricolari da stiramento atriale (9,11).

Il legame più complesso e strutturale si osserva tuttavia nella GVHD cronica (cGVHD), la quale si configura come un fattore di rischio indipendente per la senescenza vascolare accelerata (11). Il danno endoteliale cronico, alimentato dall'attivazione dei linfociti T del donatore, promuove un fenotipo pro-trombotico e pro-aterogeno che esita in una vasculopatia precoce, spesso silente ma caratterizzata da una progressione delle placche aterosclerotiche molto più rapida rispetto ai controlli (9). Cardiologicamente, la cGVHD è associata a una spiccata prevalenza di ipertensione arteriosa refrattaria e sindrome metabolica iatrogena, secondaria all'utilizzo prolungato di inibitori della calcineurina, come

Ciclosporina e Tacrolimus (11). Questi farmaci inducono vasocostrizione dell'arteriola afferente renale e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, contribuendo a un aumento cronico del postcarico.

Infine, un aspetto di crescente interesse cardiologico è il ruolo della cGVHD nello sviluppo della fibrosi miocardica. Analogamente ai processi osservati nelle patologie sclerodermiformi, la GVHD cronica può indurre un deposito eccessivo di matrice extracellulare nel miocardio, portando a una riduzione della distensibilità ventricolare e allo sviluppo di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF) (9). Questo rimodellamento fibrotico può interessare elettivamente anche l'apparato valvolare e il sistema di conduzione, incrementando nel lungo termine il rischio di blocchi atrio-ventricolari e di valvulopatie degenerative, rendendo il monitoraggio con metodiche di imaging avanzato, come la valutazione dello strain longitudinale o la Risonanza Magnetica Cardiaca, essenziale per la stratificazione del rischio in questi pazienti (9,11)

2.9. Stratificazione e monitoraggio del rischio cardiovascolare

La gestione del paziente candidato a HSCT richiede una strategia di stratificazione del rischio cardiovascolare rigorosa e dinamica, finalizzata all'identificazione precoce dei soggetti suscettibili di tossicità iatrogena (6). Questo processo inizia nella fase pre-trapiantologica, dove la valutazione basale non deve limitarsi alla mera esclusione di patologie cardiache manifeste, ma deve mirare alla quantificazione della riserva cardiovascolare. Tale valutazione integra l'anamnesi farmacologica, con particolare attenzione all'esposizione pregressa ad antracicline, la presenza di fattori di rischio tradizionali e la stima della capacità funzionale, elementi che concorrono a definire il profilo di rischio individuale (8).

In questo ambito, l'ecocardiografia transtoracica rappresenta il gold standard per il monitoraggio morfologico e funzionale. Tuttavia, la sola valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si è dimostrata spesso insufficiente nel rilevare il danno miocardico precoce, poiché la LVEF tende a ridursi solo quando i meccanismi di compenso emodinamico sono ormai esauriti. Assume pertanto un ruolo centrale l'impiego di metodiche di imaging avanzato, in particolare la valutazione dello Strain Longitudinale Globale (GLS) mediante Speckle Tracking (9). Una riduzione relativa del GLS superiore al 15% rispetto al basale è considerata un marker sensibile di disfunzione sistolica subclinica, permettendo di intercettare il danno miocardico in una fase potenzialmente reversibile.

Parallelamente all'imaging, l'impiego dei biomarcatori cardiaci, quali la Troponina ad alta sensibilità e i peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP), fornisce una valutazione bio-umorale in tempo reale dello stress cellulare e del sovraccarico emodinamico (6). L'incremento della Troponina durante o immediatamente dopo il regime di condizionamento è correlato a un danno miocitario diretto e predice un rischio aumentato di futura disfunzione ventricolare. Allo stesso modo, il monitoraggio del BNP è essenziale per la gestione del bilancio idrico nel periodo peri-trapianto, agendo come sensore precoce di insufficienza cardiaca, specialmente nei pazienti sottoposti a carichi

volumetrici elevati o trattati con regimi basati sulla ciclofosfamide post-trapianto (10).

Il monitoraggio deve proseguire nel lungo termine attraverso un follow-up strutturato, la cui frequenza è dettata dal profilo di rischio individuale e dall'intensità delle terapie ricevute (8). Per i sopravvissuti a lungo termine, la sorveglianza mira non solo alla valutazione della funzione sistolica, ma anche allo screening della vasculopatia accelerata e delle complicanze valvolari tardive. In conclusione, una strategia di monitoraggio integrata, che coniughi la sensibilità dell'imaging avanzato e la specificità dei biomarcatori, rappresenta l'approccio necessario per mitigare l'impatto delle complicanze cardiovascolari sulla mortalità complessiva del paziente trapiantato (9).

3. RAZIONALE DELLO STUDIO

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta una strategia terapeutica consolidata nel trattamento di numerose patologie ematologiche, il cui impiego è progressivamente aumentato negli ultimi anni in parallelo con il miglioramento degli outcome di sopravvivenza. In questo contesto, le complicanze non correlate alla recidiva hanno assunto un ruolo sempre più rilevante nel determinare la prognosi globale dei pazienti, nelle quali le manifestazioni cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità nel breve e nel lungo termine.

Nonostante il crescente interesse per la cardio-oncologia, i dati disponibili relativi alle complicanze cardiovascolari nel setting del trapianto risultano ancora limitati e spesso derivati da casistiche selezionate o studi eterogenei per popolazione e metodologia. In particolare, rimangono non completamente chiariti l'effettivo burden delle complicanze cardiovascolari nella pratica clinica, la loro distribuzione temporale lungo il follow-up e il ruolo di specifici fattori clinici e terapeutici nel determinarne l'insorgenza.

Ulteriore elemento di complessità è rappresentato dalla natura multifattoriale del danno cardiovascolare nel paziente sottoposto a HSCT, che risulta dall'interazione tra esposizioni terapeutiche pregresse, tossicità diretta dei regimi di condizionamento, stato infiammatorio sistemico e meccanismi immuno-mediati, inclusi i fenomeni di danno endoteliale. In tale contesto, le manifestazioni cardiovascolari possono presentarsi con un ampio spettro clinico, comprendente aritmie, disfunzione ventricolare, eventi ischemici e complicanze tromboemboliche, con possibile evoluzione lungo un continuum che si estende dalla fase precoce fino alla sopravvivenza lungo termine.

Alla luce di tali considerazioni, risulta di particolare interesse l'analisi di coorti real-world caratterizzate da un follow-up strutturato e da una raccolta sistematica degli eventi clinici. Il presente studio si basa su un database prospettico, organizzato secondo una struttura longitudinale con valutazioni seriali dal

momento dell'arruolamento e durante le successive visite di follow-up, che consente una valutazione dinamica dell'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari. In particolare, la disponibilità di variabili specifiche relative a differenti categorie di eventi (aritmici, ischemici, scompenso cardiaco e complicanze tromboemboliche), unitamente alle informazioni sul timing di insorgenza e sull'eventuale necessità di ospedalizzazione, permette una caratterizzazione dettagliata del profilo cardiovascolare dei pazienti sottoposti a HSCT.

L'obiettivo principale del presente studio è descrivere l'incidenza e le caratteristiche delle complicanze cardiovascolari in una coorte di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, valutandone la distribuzione temporale e il burden clinico. Obiettivi secondari includono l'identificazione di possibili fattori associati allo sviluppo di tali eventi e la valutazione del loro impatto sugli outcome clinici.

Il presente lavoro si propone pertanto di contribuire alla definizione del profilo cardiovascolare del paziente sottoposto a HSCT in un contesto real-world, colmando alcune delle lacune presenti in letteratura e fornendo elementi utili per una più accurata stratificazione del rischio e per l'ottimizzazione delle strategie di monitoraggio e gestione clinica.

4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio consiste nella valutazione dell'impatto degli eventi cardiovascolari avversi sulla sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplantation). Lo studio si propone inoltre di caratterizzare l'incidenza e la tipologia delle complicanze cardiovascolari nel corso del follow-up post-trapianto, nonché di identificare parametri ecocardiografici e biomarcatori di danno miocardico che possano rivestire un valore predittivo precoce di tali eventi.

Un'attenta sorveglianza cardiologica strutturata nel paziente sottoposto a HSCT appare essenziale alla luce della complessità del danno cardiovascolare indotto dai regimi di condizionamento chemioterapico ad alte dosi, dalla tossicità immuno-mediata e dalle comorbidità del paziente oncologico. La caratterizzazione delle alterazioni subcliniche della funzione cardiaca e l'identificazione precoce di soggetti ad alto rischio risultano pertanto fondamentali per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e migliorare la prognosi complessiva di questa popolazione.

5. MATERIALI E METODI

5.1. Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto con disegno di coorte osservazionale longitudinale presso l'Ambulatorio di Cardio-Oncologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. L'analisi ha incluso pazienti affetti da patologie onco-ematologiche sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con valutazione clinica, strumentale e laboratoristica eseguita al momento dell'arruolamento e nel corso di un follow-up strutturato articolato in visite successive.

5.2. Criteri di inclusione

I criteri di inclusione dello studio prevedono:

- Età ≥ 18 anni;
- Consenso informato scritto;
- Diagnosi istologica di patologia onco-ematologica trattata con HSCT (trapianto autologo, allogenico da donatore correlato, allogenico da donatore non correlato, o allogenico da donatore aploidentico);
- Disponibilità di cartella clinica completa di dati anamnestici, clinici, laboratoristici e strumentali alla visita basale.

5.3. Criteri di esclusione

I criteri di esclusione dello studio prevedono:

- Aspettativa di vita inferiore a 1 anno al momento dell'arruolamento;
- Preesistente disfunzione ventricolare sinistra documentata prima dell'esecuzione del trapianto;
- Cartella clinica incompleta o assenza di follow-up.

5.4. Popolazione dello studio

Sono stati inclusi nello studio 160 pazienti affetti da patologie onco-ematologiche, afferiti all'Ambulatorio di Cardio-Oncologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche tra luglio 2008 e gennaio 2026, sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La popolazione era

composta da 103 soggetti di sesso maschile (64,4%) e 57 di sesso femminile (35,6%), con un'età mediana di 58 anni (IQR 48,0–64,2) al momento dell'arruolamento.

Tutti i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati arruolati previa sottoscrizione del consenso informato scritto. In base al tipo di trapianto eseguito, la coorte comprendeva 111 pazienti sottoposti a trapianto allogenico (69,4%), di cui la distribuzione per tipo di donatore è dettagliata nella Tabella 1, e 40 pazienti sottoposti a trapianto autologo (25,0%), con 9 casi (5,6%) per i quali tale dato non era disponibile. Il regime di condizionamento era mieloablativo in 94 pazienti (58,8%), a intensità ridotta o non mieloablativo in 48 (30,0%), con 18 casi (11,2%) privi di dato disponibile.

Dal punto di vista ematologico, la maggior parte dei pazienti presentava una malattia di linea mieloide (55,0%), seguita dalla linea linfoide (27,5%) e da malattie plasmacellulari, principalmente mieloma multiplo (16,2%). Tra i fattori di rischio cardiovascolare, la dislipidemia era presente nel 36,9% dei pazienti (n=59), l'ipertensione arteriosa nel 33,8% (n=54), il fumo attivo o pregresso nel 40,0% (n=64) e il diabete mellito nel 9,4% (n=15). Una pregressa cardiopatia era documentata nel 23,1% dei pazienti (n=37), mentre la presenza di almeno una comorbidità cardiovascolare maggiore (ipertensione, dislipidemia o diabete) era riscontrabile nel 53,8% della coorte (n=86).

La valutazione ecocardiografica basale mostrava una funzione sistolica del ventricolo sinistro globalmente conservata, con FEVS media del $60,4\% \pm 6,3\%$, disponibile per l'intera coorte. I biomarcatori cardiaci presentavano un'elevata percentuale di dati mancanti: la troponina I ad alta sensibilità (TnI-hs) era disponibile in 56 pazienti su 160, con una mediana di 4,0 ng/L (IQR 3,0–10,0), mentre l'NT-proBNP era disponibile in 61 pazienti, con una mediana di 138,0 ng/L (IQR 61,0–269,0). Il GLS basale era disponibile in soli 12 pazienti, rendendo impossibile qualsiasi inferenza statistica su tale variabile. Il follow-up mediano della coorte era di 2,7 anni (IQR 1,5–5,0).

5.5. Raccolta dei dati

I dati, estratti prospetticamente e registrati in un database elettronico strutturato (REDCap), comprendevano:

- Le caratteristiche demografiche (età, sesso, etnia, indice di massa corporea, superficie corporea);
- Le caratteristiche cliniche (fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità: ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo, familiarità per morte cardiaca improvvisa, coronaropatia, stenosi carotidea, arteriopatia periferica, pregresso ictus/TIA, tromboembolismo venoso, aritmie sopraventricolari e ventricolari, insufficienza renale cronica, disfunzione tiroidea, BPCO, OSAS);
- Le informazioni circa la patologia onco-ematologica (diagnosi, tipo di trapianto, regime di condizionamento, fonte delle cellule staminali);
- I parametri elettrocardiografici (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata del QRS, intervallo QT e QTc, presenza di blocchi atrio-ventricolari e blocchi di branca);
- I biomarcatori di danno e disfunzione cardiaca (Troponina I ad alta sensibilità [TnI-hs], BNP, NT-proBNP, Proteina C-reattiva [PCR]);
- I parametri di laboratorio (emoglobina, ematocrito, piastrine, creatinina, eGFR secondo formula MDRD, sodio, potassio, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, LDL calcolato, HbA1c);
- I parametri strumentali ecocardiografici (LVEDV, LVESV, LVEF; geometria: IVS, LVDD, LVDS; volumi atriali indicizzati; parametri di funzione diastolica: onda E e A mitralica, rapporto E/A, velocità e' tissutale laterale e settale, rapporto E/e'; funzione ventricolare destra: TAPSE, onda S', FAC; pressioni polmonari: TR Vmax, sPAP; aorta ascendente; presenza di versamento pericardico);
- L'eventuale insorgenza di eventi cardiovascolari avversi (scompenso cardiaco, aritmie, sindrome coronarica acuta, tromboembolismo, ospedalizzazione per causa cardiovascolare) e la sopravvivenza globale nel corso del follow-up.
-

5.6. Endpoint

Endpoint primario:

- Valutare l'incidenza delle complicanze cardiovascolari e il loro impatto prognostico sulla sopravvivenza globale.

Endpoint secondari:

- Descrizione delle caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed ecocardiografiche dei pazienti che hanno sviluppato eventi cardiovascolari, con confronto rispetto ai pazienti senza eventi;
- Identificazione dei fattori associati alla comparsa di eventi cardiovascolari, mediante modelli di regressione logistica univariati e multivariati;
- Valutazione del tempo al primo evento cardiovascolare e analisi della sopravvivenza libera da eventi;
- Analisi della sopravvivenza globale della coorte mediante il metodo di Kaplan-Meier;
- Identificazione dei fattori prognostici associati alla mortalità globale, mediante modelli di regressione di Cox;
- Valutazione dell'associazione tra il tipo di trapianto e le principali complicanze cardiovascolari post-trapianto;
- Esplorazione del valore prognostico dei principali parametri cardiovascolari clinici, laboratoristici ed ecocardiografici, con identificazione di possibili profili prognostici integrati.

5.7. Valutazione degli endpoint

Gli eventi cardiovascolari verificatisi durante il follow-up sono stati identificati mediante revisione delle cartelle cliniche elettroniche, delle lettere di dimissione e della documentazione specialistica disponibile. Per ciascun paziente è stata registrata la comparsa di almeno un evento cardiovascolare successivo al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), nonché il tempo intercorso tra il trapianto e il primo evento. Le principali complicanze post-trapianto sono state rilevate attraverso l'analisi della documentazione clinica disponibile e successivamente classificate secondo criteri clinici predefiniti, includendo manifestazioni aritmiche, ischemiche, tromboemboliche, infiammatorie e di disfunzione cardiaca acuta.

La sopravvivenza globale è stata definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data del trapianto e la data del decesso per qualsiasi causa o dell'ultimo contatto clinico disponibile. Il follow-up è stato calcolato come il tempo intercorso tra la data del trapianto e la data dell'ultima valutazione clinica disponibile o del decesso. La sopravvivenza globale è stata stimata mediante il metodo di Kaplan-Meier e confrontata tra i gruppi di interesse utilizzando il test log-rank.

5.8. Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard (DS) oppure come mediana e intervallo interquartile (IQR), in base alla distribuzione dei dati. La normalità delle distribuzioni è stata valutata mediante il test di Shapiro-Wilk. Le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali.

Le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed ecocardiografiche dei pazienti che hanno sviluppato almeno un evento cardiovascolare durante il follow-up (AE+) sono state confrontate con quelle dei pazienti senza eventi (AE-) mediante test t di Student o test di Mann-Whitney per le variabili continue (in base alla loro distribuzione) e test del χ^2 o test esatto di Fisher per le variabili categoriali. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

I fattori associati alla comparsa di eventi cardiovascolari sono stati valutati mediante modelli di regressione logistica univariati e multivariati, esprimendo i risultati come Odds Ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Le variabili incluse nel modello multivariato sono state selezionate sulla base della rilevanza clinica e dei risultati dell'analisi univariata.

L'analisi del tempo al primo evento cardiovascolare e della sopravvivenza globale è stata effettuata mediante modelli di regressione di Cox, riportando i risultati come Hazard Ratio (HR) con relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Le curve di sopravvivenza sono state stimate secondo il metodo di Kaplan-Meier e confrontate mediante test log-rank. Nei modelli di Cox è stato adottato

un approccio con covariata tempo-dipendente per gli eventi cardiovascolari, al fine di evitare il bias da immortal time.

Sono state inoltre condotte analisi esplorative finalizzate all'identificazione di possibili soglie prognostiche per variabili continue di interesse clinico - in particolare età, FEVS basale e troponina I ad alta sensibilità - e alla valutazione del loro impatto sulla sopravvivenza in combinazione con il tipo di trapianto. Tali analisi hanno natura esplorativa e i risultati devono essere interpretati con la dovuta cautela, non essendo stati corretti per confronti multipli.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando R Statistical Software (versione 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

6. RISULTATI

6.1. Caratteristiche della popolazione in studio

Sono stati inclusi nello studio 160 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). L'età media della popolazione era di $54,8 \pm 12,6$ anni, con una prevalenza del sesso maschile (64,4%). Il tipo di trapianto più frequentemente eseguito è risultato il trapianto allogenico aploidentico (41,3%), seguito dal trapianto allogenico da donatore familiare HLA-identico (25,9%), dal trapianto autologo (23,1%) e dal trapianto allogenico da donatore non consanguineo compatibile (9,8%).

Le principali patologie ematologiche che hanno condotto all'indicazione al trapianto erano il mieloma multiplo (42,7%), la leucemia mieloide acuta (14,7%), il linfoma non-Hodgkin (13,3%) e il linfoma di Hodgkin (11,2%). Il regime di condizionamento più frequentemente utilizzato è stato quello mieloablativo (65,7%), seguito dai regimi a intensità ridotta (32,9%).

Tra i principali fattori di rischio cardiovascolare, la dislipidemia (36,9%) e l'ipertensione arteriosa (33,8%) rappresentavano le comorbidità più frequenti, mentre il diabete mellito era presente nel 9,4% dei pazienti. Dal punto di vista cardiologico, la maggior parte dei soggetti presentava una buona capacità funzionale, con il 90,4% dei pazienti in classe NYHA I. All'esame ecocardiografico, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) mediana era pari al $60,4 \pm 6,3$ (IQR 58,0–65,0), con valori complessivamente conservati nella maggior parte della coorte.

Le caratteristiche della popolazione in studio sono riportate nella **Tabella 1A** per le variabili continue e nella **Tabella 1B** per le variabili categoriche.

Tabella 1A. Caratteristiche cliniche della popolazione stratificate per presenza di eventi cardiovascolari nel follow-up: variabili continue

Variabile	Overall (N=160)	No CV event (N=95)	CV event (N=65)	p
Caratteristiche demografiche				
Età all'arruolamento (anni)	54,8 ± 12,6 58,0 [48,0–64,2]	53,6 ± 13,9 56,5 [45,0–64,2]	56,5 ± 10,6 59,0 [51,5–64,2]	0,322
BMI (kg/m ²)	25,1 ± 4,5 24,8 [21,8–27,9]	25,2 ± 4,7 25,0 [22,0–28,1]	24,9 ± 4,4 24,4 [21,6–27,5]	0,598
Parametri strumentali basali				
FEVS basale (%)	60,4 ± 6,3 61,0 [58,0–65,0]	59,7 ± 6,7 60,0 [55,5–65,0]	61,3 ± 5,7 62,0 [59,0–65,0]	0,132
GLS basale (%)	-17,3 ± 2,6 -17,7 [-19,2; -15,9]	-18,0 ± 2,8 -18,6 [-19,9; -17,8]	-15,7 ± 1,4 -15,6 [-16,5; -14,8]	0,049*
Biomarcatori cardiaci basali				
Troponina I hs (ng/L)	11,7 ± 19,0 4,0 [3,0–10,0]	8,5 ± 9,9 4,0 [3,2–8,5]	14,7 ± 24,5 4,0 [3,0–13,0]	0,655
NT-proBNP (ng/L)	1585,3 ± 6819,4 138,0 [61,0–269,0]	205,6 ± 271,4 120,0 [52,0–247,0]	2835,7 ± 9303,0 140,0 [73,8–547,8]	0,382

I dati sono espressi come media ± DS e mediana [IQR]. Le righe evidenziate in giallo indicano p < 0,05. *Significativo. Test statistici: Mann-Whitney per variabili continue non normali; t-test per variabili normali. BMI = body mass index; FEVS = frazione di eiezione del ventricolo sinistro; GLS = global longitudinal strain.

Tabella 1B. Caratteristiche cliniche della popolazione stratificate per presenza di eventi cardiovascolari nel follow-up: variabili categoriche

Variabile	Overall (N=160)	No CV event (N=95)	CV event (N=65)	p
Caratteristiche demografiche				
Sesso femminile, n (%)	57 (35,6%)	35 (36,8%)	22 (33,8%)	0,825
Sesso maschile, n (%)	103 (64,4%)	60 (63,2%)	43 (66,2%)	0,825
Fattori di rischio cardiovascolare				
Ipertensione arteriosa, n (%)	54 (33,8%)	38 (40,0%)	16 (24,6%)	0,064
Diabete mellito, n (%)	15 (9,4%)	9 (9,5%)	6 (9,2%)	1,000
Dislipidemia, n (%)	59 (36,9%)	35 (36,8%)	24 (36,9%)	1,000
Fumo attivo/pregresso, n (%)	64 (40,0%)	35 (36,8%)	29 (44,6%)	0,411
Comorbidità CV ≥ 1 (HTN/HLD/DM), n (%)	86 (53,8%)	52 (54,7%)	34 (52,3%)	0,888
Pregressa cardiopatia, n (%)	37 (23,1%)	21 (22,1%)	16 (24,6%)	0,858
Caratteristiche del trapianto				
Gruppo ematologico, n (%)				0,073
Linfoide	44 (27,5%)	29 (30,5%)	15 (23,1%)	
Mieloide	88 (55,0%)	45 (47,4%)	43 (66,2%)	
Plasmacellulare	26 (16,2%)	19 (20,0%)	7 (10,8%)	

Variabile	Overall (N=160)	No CV event (N=95)	CV event (N=65)	p
Tipo di trapianto, n (%)				0,005*
Allogeneico	111 (69,4%)	56 (58,9%)	55 (84,6%)	
Autologo	40 (25,0%)	31 (32,6%)	9 (13,8%)	
N/D	9 (5,6%)	8 (8,4%)	1 (1,5%)	
Condizionamento, n (%)				0,962
Mieloablative	94 (58,8%)	51 (53,7%)	43 (66,2%)	
Ridotto/non-mieloabl.	48 (30,0%)	27 (28,4%)	21 (32,3%)	
N/D	18 (11,2%)	17 (17,9%)	1 (1,5%)	
Antracicline alta dose cumul., n (%)				0,008*
Sì	16 (10,0%)	14 (14,7%)	2 (3,1%)	
No	117 (73,1%)	57 (60,0%)	60 (92,3%)	
N/D	27 (16,9%)	24 (25,3%)	3 (4,6%)	

Le variabili categoriche sono espresse come frequenze assolute e percentuali. Le righe evidenziate in giallo indicano $p < 0,05$. *Significativo. Test statistici: chi-quadro o test esatto di Fisher. HTN = ipertensione; HLD = dislipidemia; DM = diabete mellito; N/D = dati non disponibili.

6.2. Tipologia e frequenza degli eventi cardiovascolari nel follow-up

Nel corso del follow-up sono stati osservati diversi eventi cardiovascolari avversi, caratterizzati da una notevole eterogeneità clinica. Poiché un singolo paziente poteva presentare più di una complicanza, le frequenze riportate si riferiscono al numero complessivo degli eventi registrati.

La trombosi venosa profonda ha rappresentato l'evento cardiovascolare più frequente, interessando 12 pazienti (21% della coorte). Tra le complicanze aritmiche, la fibrillazione o il flutter atriale sono stati osservati in 8 pazienti (14%), mentre l'arteriopatia periferica è stata documentata in 7 casi (12%).

Lo scompenso cardiaco acuto *de novo*, le crisi ipertensive e le sindromi endoteliali sono stati osservati ciascuno in 5 pazienti (9%). Meno frequentemente, sono stati registrati episodi di angina instabile in 3 pazienti (5%). Endocardite, embolia polmonare e ictus sono stati rilevati ciascuno nel 4% dei casi, mentre shock cardiogeno, tachicardia ventricolare non sostenuta e pericardite sono stati riscontrati ciascuno in 2 pazienti (3%).

La distribuzione relativa degli eventi è illustrata nella **Figura 2**, mentre il dettaglio delle frequenze è riportato nella **Tabella 2**.

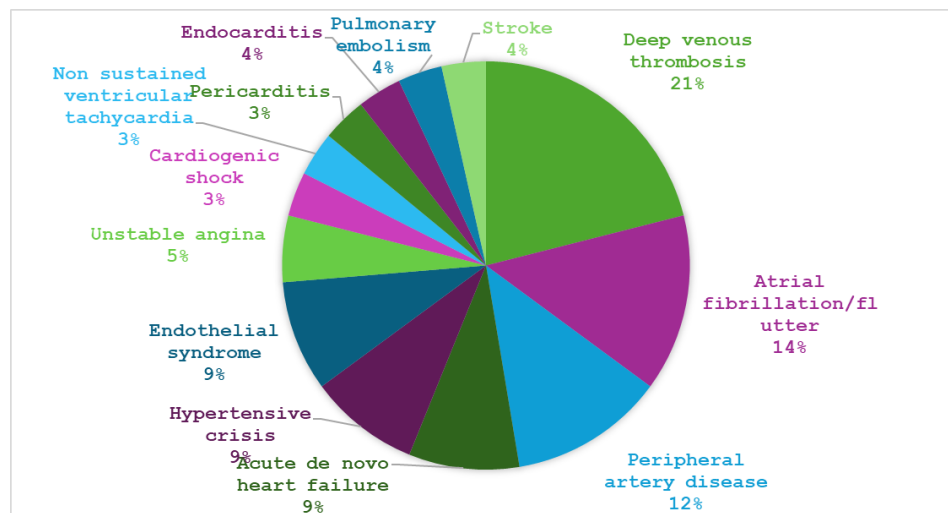


Figura 2. Diagramma della distribuzione degli eventi cardiovascolari osservati nel Follow-Up

Tabella 2. Tipologia e frequenza degli eventi cardiovascolari avversi nel follow-up

Tipo di evento cardiovascolare	n	% (N=160)
Qualsiasi evento CV avverso		
Trombosi venosa profonda	12	7,5%
Fibrillazione/flutter atriale	8	5,0%
Arteriopatia periferica	7	4,38%
Scompenso cardiaco acuto de novo	5	3,13%
Crisi ipertensiva	5	3,13%
Sindrome endoteliale	5	3,13%
Angina instabile	3	1,88%
Shock cardiogeno	2	1,25%
Tachicardia ventricolare non sostenuta	2	1,25%
Pericardite	2	1,25%
Endocardite	2	1,25%
Embolia polmonare	2	1,25%
Ictus	2	1,25%

6.3. Fattori associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari

Per identificare i fattori associati alla comparsa di almeno un evento cardiovascolare durante il follow-up, sono stati costruiti modelli di regressione logistica univariati e multivariati.

All'analisi univariata 4 variabili si sono mostrate associate in modo statisticamente significativo allo sviluppo di eventi avversi CV: linea mieloide e trapianto allogenico sembrano aumentare il rischio di eventi avversi CV (OR >1) mentre ipertensione ed esposizione ad alte dosi di ATX sembrerebbero protettivi (OR <1).

Nel modello di regressione logistica multivariata, comprendente le principali variabili cliniche e demografiche, il trapianto allogenico è risultato l'unico fattore indipendentemente associato a un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto al trapianto autologo (OR 3,16; IC95% 1,09–9,18; $p=0,035$).

I risultati completi delle analisi di regressione logistica univariata e multivariata sono riportati rispettivamente nelle **Tabelle 3A e 3B**.

Tabella 3A. Regressione logistica univariata per la probabilità di sviluppare almeno un evento cardiovascolare

Variabile	OR	IC95%	p	N disponibile
Età (anni)	1,02	0,99–1,05	0,159	152
Sesso maschile	1,14	0,59–2,21	0,698	160
BMI (kg/m ²)	0,98	0,91–1,05	0,599	160
Ipertensione arteriosa	0,49	0,24–0,98	0,045*	160
Diabete mellito	0,97	0,33–2,88	0,959	160
Dislipidemia	1,00	0,52–1,93	0,992	160
Abitudine tabagica attuale/pregressa	1,38	0,73–2,63	0,325	160
Familiarità per morte cardiaca improvvisa	2,98	0,26–33,61	0,376	160
Familiarità per cardiopatia ischemica	0,41	0,14–1,19	0,100	160
BMI >25 kg/m ²	0,82	0,44–1,55	0,546	160
Pregressa cardiopatia	1,15	0,55–2,42	0,712	160
Comorbidità cardiovascolare	0,91	0,48–1,71	0,762	160
Linea mieloide	2,08	1,08–4,01	0,028*	158
Trapianto allogenico	3,38	1,47–7,76	0,004*	151
Condizionamento ridotto/non mieloablativo	0,92	0,46–1,86	0,821	142
Pregressa esposizione ad alte dosi cumulative di antracicline	0,14	0,03–0,62	0,010*	133
FEVS basale (%)	1,04	0,99–1,10	0,132	160

Variabile	OR	IC95%	p	N disponibile
GLS basale (%)	N/A	N/A	N/A	12
Troponina basale	1,02	0,98–1,06	0,260	56
NT-proBNP basale	1,00	1,00–1,00	0,153	61

Nota: OR = Odds Ratio; IC95% = intervallo di confidenza al 95%; BMI = body mass index; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; GLS = global longitudinal strain. N/A = stima non disponibile. Le righe evidenziate indicano $p < 0,05$. *Significativo.

Tabella 3B. Regressione logistica multivariata per la probabilità di sviluppare almeno un evento cardiovascolare

Variabile	OR	IC95%	p
Età (anni)	1,03	1,00–1,06	0,089
Sesso maschile	1,34	0,65–2,75	0,430
Comorbidità cardiovascolare	1,01	0,48–2,15	0,974
Trapianto allogenico	3,16	1,09–9,18	0,035*
Linea mieloide	1,31	0,55–3,09	0,544
FEVS basale (%)	1,05	0,99–1,11	0,128

Nota: il modello multivariato include età, sesso, comorbidità cardiovascolari, tipologia di trapianto, appartenenza alla linea mieloide e FEVS basale. OR = Odds Ratio; IC95% = intervallo di confidenza al 95%; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra. Le righe evidenziate indicano $p < 0,05$. *Significativo.

6.4. Predittori di mortalità globale

L'associazione tra le principali variabili cliniche, cardiovascolari e trapiantologiche e la mortalità globale è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox.

All'analisi univariata, una più elevata frazione di eiezione ventricolare sinistra basale (FEVS) è risultata significativamente associata a un minor rischio di morte per tutte le cause (HR 0,95; IC95% 0,90–1,00; $p=0,041$). Nessuna delle altre variabili considerate ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con la mortalità, sebbene il trapianto allogenico abbia evidenziato una tendenza verso un aumentato rischio.

Nel modello di Cox multivariato aggiustato per età, la FEVS basale ha mantenuto un'associazione indipendente con la sopravvivenza globale (HR 0,95; IC95% 0,91–1,00; $p=0,037$). L'età non è risultata significativamente associata alla mortalità nel medesimo modello (HR 1,04; IC95% 0,99–1,08; $p=0,117$).

Nel modello multivariato esteso, comprendente ulteriori covariate cliniche e terapeutiche, non sono emersi altri fattori significativamente associati alla mortalità globale, sebbene il trapianto allogenico abbia mostrato una tendenza verso la significatività statistica (HR 4,47; $p=0,064$), così come l'età ($p=0,057$).

Infine, i modelli esplorativi che includevano variabili raccolte durante il follow-up, quali il numero di eventi cardiovascolari, le variazioni della FEVS e dei biomarcatori cardiaci, non hanno evidenziato associazioni indipendenti con la mortalità globale.

I risultati completi dei modelli di Cox sono riportati nelle **Tabelle 4A, 4B, 4C e 4D**.

Tabella 4A. Analisi di regressione di Cox univariata per la mortalità globale

Variabile	HR	IC95%	p
Età	1,03	0,99-1,08	0,120
Sesso maschile	0,82	0,35-1,93	0,657
FEVS basale	0,95	0,90-1,00	0,041
Trapianto allogenico	2,87	0,67-12,32	0,156
Linea mieloide	1,12	0,48-2,61	0,801
Comorbidità cardiovascolare	1,41	0,60-3,32	0,427
Pregressa cardiopatia	0,99	0,37-2,69	0,988
Evento cardiovascolare (covariata tempo-dipendente)	0,98	0,41-2,37	0,972

Nota: i risultati sono espressi come Hazard Ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). L'evento cardiovascolare è stato incluso come covariata tempo-dipendente. FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra. La riga evidenziata in giallo indica $p < 0,05$.

Tabella 4B. Modello di Cox multivariato per la mortalità globale aggiustato per età

Variabile	HR	IC95%	p
Età	1,04	0,99-1,08	0,117
FEVS basale	0,95	0,91-1,00	0,037

Nota: i risultati sono espressi come Hazard Ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra. La riga evidenziata in giallo indica $p < 0,05$.

Tabella 4C. Modello di Cox multivariato esteso per la mortalità globale

Variabile	HR	IC95%	p
Evento cardiovascolare (covariata tempo-dipendente)	0,86	0,35-2,13	0,746
Età	1,04	1,00-1,09	0,057
Sesso maschile	0,89	0,38-2,10	0,786
Linea mieloide	0,63	0,24-1,65	0,347

Variabile	HR	IC95%	p
Trapianto allogenico	4,47	0,91-21,91	0,064

Nota: i risultati sono espressi come Hazard Ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). L'evento cardiovascolare è stato incluso come covariata tempo-dipendente. Nessuna variabile ha raggiunto la significatività statistica.

Tabella 4D. Modelli esplorativi comprendenti variabili raccolte durante il follow-up

Variabile	HR	IC95%	p
Numero di eventi cardiovascolari	0,69	0,37-1,30	0,253
Variazione della FEVS	1,02	0,94-1,10	0,644
Riduzione della FEVS ≥ 10 punti percentuali	0,90	0,12-6,84	0,920
Variazione della troponina I hs	N/E	N/E	N/E
Variazione del NT-proBNP	1,00007	0,99964-1,00051	0,737

Nota: i risultati sono espressi come Hazard Ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NT-proBNP = frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B; N/E = non stimabile per limitata disponibilità dei dati. Nessuna variabile ha raggiunto la significatività statistica.

6.5. Analisi esplorativa dei profili prognostici integrati

È stata successivamente condotta un'analisi esplorativa finalizzata all'identificazione di specifici profili prognostici ottenuti dalla combinazione tra il trapianto allogenico e alcuni fattori di vulnerabilità basale emersi nelle analisi precedenti.

La combinazione tra età superiore a 64 anni e trapianto allogenico è risultata associata a una riduzione significativa della sopravvivenza globale rispetto al resto della coorte (log-rank $p=0,002$). Nel corrispondente modello di Cox, tale profilo si associava a un incremento del rischio di mortalità di oltre tre volte (HR 3,56; IC95% 1,52–8,35; $p=0,004$). L'analisi è stata condotta su 135 pazienti, di cui 26 appartenenti al profilo considerato.

Anche la combinazione tra FEVS basale $\leq 60\%$ e trapianto allogenico ha identificato un sottogruppo a prognosi significativamente peggiore (log-rank $p=0,005$), con un rischio di mortalità superiore rispetto agli altri pazienti (HR 3,29; IC95% 1,38–7,84; $p=0,007$). Questa analisi è stata condotta su 136 pazienti, di cui 47 con il profilo in esame.

Infine, nei pazienti con dato disponibile di troponina basale, la combinazione tra troponina >9 ng/L e trapianto allogenico è risultata associata alla maggiore differenza prognostica osservata (log-rank $p=0,006$), con un incremento di oltre sette volte del rischio di mortalità (HR 7,12; IC95% 1,37–36,88; $p=0,019$). Tale

analisi è stata condotta nel sottogruppo di 49 pazienti, di cui 15 con il profilo considerato.

I risultati complessivi dei profili prognostici integrati sono riportati nella **Tabella 5**, mentre le corrispondenti curve di Kaplan-Meier sono illustrate nelle **Figure 3A, 3B e 3C**.

Tabella 5. Profili prognostici integrati associati alla sopravvivenza globale

Profilo prognostico	N incluso nell'analisi	N con profilo	HR	IC95%	p Cox	p log-rank
Età >64 anni e trapianto allogenico	135	26	3,56	1,52–8,35	0,004	0,002
FEVS ≤60% e trapianto allogenico	136	47	3,29	1,38–7,84	0,007	0,005
Troponina basale >9 ng/L e trapianto allogenico	49	15	7,12	1,37–36,88	0,019	0,006

Nota: per ciascun profilo, il gruppo di confronto era costituito dai pazienti che non presentavano simultaneamente entrambe le caratteristiche considerate. I risultati sono espressi come Hazard Ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante test log-rank. L'analisi relativa alla troponina è stata condotta esclusivamente nel sottogruppo di pazienti con dosaggio basale disponibile. FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

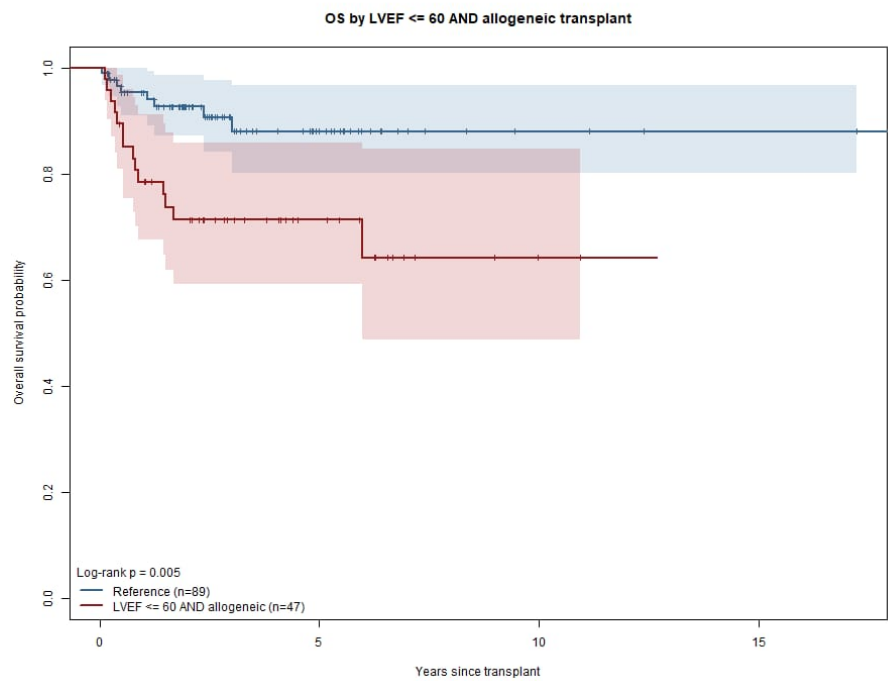


Figura 3A. Sopravvivenza globale nei pazienti con età >64 anni e trapianto allogenico

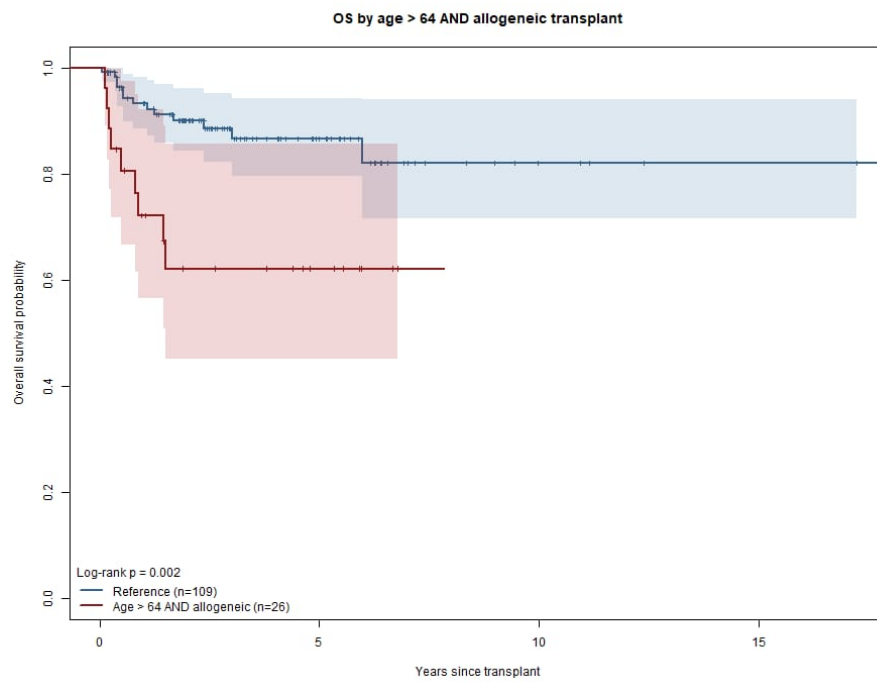


Figura 3B. Sopravvivenza globale nei pazienti con FEVS $\leq 60\%$ e trapianto allogenico

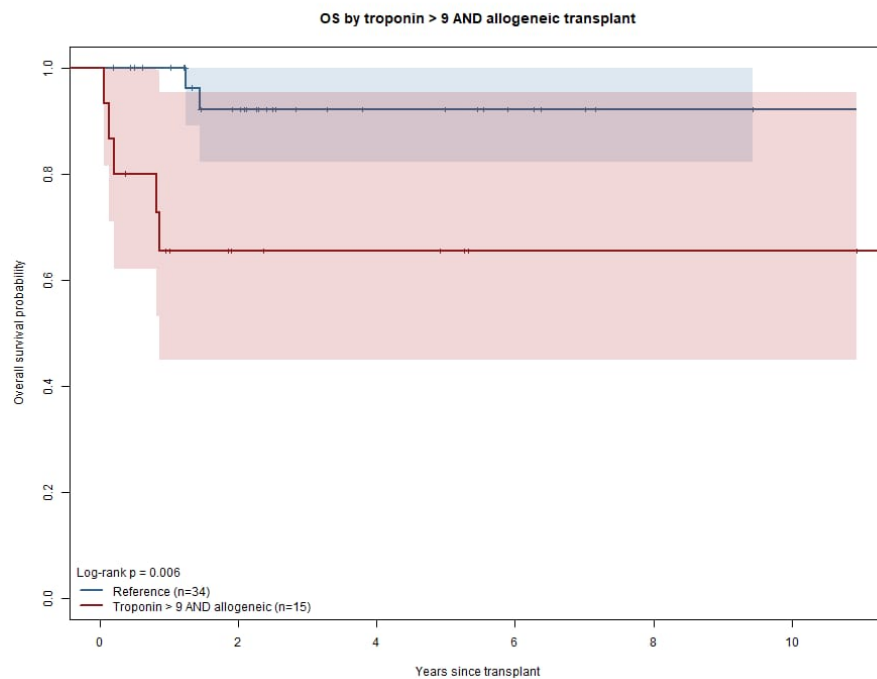


Figura 3C. Sopravvivenza globale nei pazienti con troponina > 9 ng/L e trapianto allogenico

7. DISCUSSIONE

7.1. Principali risultati dello studio

Nel presente studio, condotto su una coorte prospettica di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, è stata descritta l'incidenza e la distribuzione delle principali complicanze cardiovascolari sviluppatasi durante il follow-up, documentando un ampio spettro di manifestazioni cliniche comprendenti eventi tromboembolici, aritmici, vascolari, ischemici e quadri di disfunzione cardiaca acuta. Tale aspetto riveste particolare interesse, considerando che i dati disponibili in letteratura sull'epidemiologia real-world delle complicanze cardiovascolari post-HSCT sono ancora limitati e spesso derivano da popolazioni selezionate.

Pur non dimostrando un'associazione indipendente tra la comparsa di eventi cardiovascolari e la mortalità globale, il presente studio ha consentito di identificare specifici profili di rischio cardiovascolare e alcuni predittori prognostici basali. In particolare, il trapianto allogenico è emerso come il principale determinante dello sviluppo di eventi cardiovascolari, mentre la funzione sistolica ventricolare sinistra basale, espressa dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), si è confermata il principale fattore prognostico indipendente di mortalità. Inoltre, l'analisi esplorativa dei profili prognostici integrati ha mostrato come la combinazione tra trapianto allogenico e specifici fattori di vulnerabilità cardiovascolare basale identifichi sottogruppi di pazienti caratterizzati da una prognosi significativamente peggiore.

Sebbene, nella nostra esperienza, le complicanze cardiovascolari non sembrano influenzare direttamente la sopravvivenza, esse rappresentano comunque importanti comorbidità associate al percorso trapiantologico, il cui riconoscimento precoce e una gestione cardiologica strutturata nel periodo peri- e post-trapianto possono contribuire a ottimizzare il decorso clinico e la qualità delle cure offerte a questa popolazione.

7.2. Eventi cardiovascolari osservati dopo HSCT

I risultati del presente studio confermano come il paziente sottoposto a HSCT sia esposto a un ampio spettro di complicanze cardiovascolari, che non si limitano alle manifestazioni classiche di cardiotossicità, ma comprendono anche eventi tromboembolici, aritmie, patologia vascolare periferica ed eventi infiammatori. Nella nostra coorte, la trombosi venosa profonda ha rappresentato l'evento più frequente, seguita dalla fibrillazione/flutter atriale e dall'arteriopatia periferica.

Tale distribuzione appare coerente con la letteratura, che descrive il paziente ematologico sottoposto a trapianto come particolarmente vulnerabile a fenomeni pro-trombotici, disfunzione endoteliale e instabilità emodinamica, in relazione sia alle caratteristiche della malattia di base sia alla tossicità del condizionamento, all'immunosoppressione e alle complicanze infettive o immunologiche. Anche la presenza di episodi di scompenso cardiaco acuto de novo e di crisi ipertensive conferma come l'impatto cardiovascolare dell'HSCT possa manifestarsi secondo modalità cliniche diverse, talora non limitate al solo danno miocardico diretto.

Sebbene gli eventi osservati nella nostra casistica siano risultati nella maggior parte dei casi non fatali, essi possono influenzare in maniera sostanziale la gestione clinica del paziente nel periodo peri-trapianto. In particolare, l'elevata incidenza di trombosi venosa profonda e di fibrillazione atriale introduce il complesso problema dell'avvio della terapia anticoagulante in pazienti frequentemente affetti da trombocitopenia e mielosoppressione, caratterizzati da un elevato rischio emorragico. Analogamente, il riscontro di sindromi coronariche acute, anche in forma di angina instabile, pone l'indicazione a una terapia antiaggregante, spesso difficile da bilanciare con il profilo emorragico di questi soggetti. Allo stesso modo, la gestione delle crisi ipertensive e degli episodi di scompenso cardiaco può risultare particolarmente impegnativa in un contesto clinico caratterizzato da frequente sovraccarico idrico, conseguente alle terapie di supporto e alla risposta infiammatoria sistemica associata al trapianto.

È interessante osservare come, nell'analisi descrittiva mediante curve di Kaplan-Meier, i pazienti che hanno sviluppato eventi cardiovascolari sembrano presentare una sopravvivenza apparentemente migliore rispetto ai soggetti senza eventi. Tale risultato, tuttavia, deve essere interpretato alla luce del cosiddetto *immortal time*

bias, un limite metodologico tipico degli studi osservazionali in cui l'esposizione (in questo caso lo sviluppo di un evento cardiovascolare) si verifica durante il follow-up. Affinché un paziente possa essere classificato nel gruppo con evento cardiovascolare, egli deve infatti necessariamente sopravvivere abbastanza a lungo da svilupparlo, introducendo un periodo iniziale di "sopravvivenza garantita" che può falsare il confronto con i pazienti che non presentano eventi. Per questo motivo, nel presente studio l'effetto prognostico delle complicanze cardiovascolari è stato valutato mediante un modello di Cox con covariata tempo-dipendente, approccio metodologicamente più appropriato per tenere conto del momento di insorgenza dell'evento. Attraverso questa analisi, la comparsa di eventi cardiovascolari non è risultata associata in maniera indipendente alla mortalità globale, suggerendo che il loro principale impatto clinico risieda nella complessità gestionale che essi introducono nel percorso peri- e post-trapianto, piuttosto che in un effetto prognostico diretto sulla sopravvivenza.

Alla luce di queste considerazioni, il significato clinico delle complicanze cardiovascolari post-HSCT non risiede esclusivamente nel loro potenziale impatto prognostico sulla sopravvivenza, che nel nostro studio non è risultato indipendente, ma anche nella loro capacità di complicare il percorso terapeutico e assistenziale del paziente trapiantato. Diventa pertanto fondamentale identificare precocemente i soggetti a maggior rischio di sviluppare tali eventi e implementare strategie di prevenzione e sorveglianza cardio-oncologica dedicate, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e ottimizzare la gestione multidisciplinare nel periodo peri- e post-trapianto.

7.3. Trapianto allogenico e rischio di eventi cardiovascolari

Uno dei risultati più interessanti emersi dal presente studio riguarda l'identificazione dei fattori associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari dopo HSCT. All'analisi univariata, il trapianto allogenico e l'appartenenza alla linea mieloide sono risultati associati a un aumento del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, mentre l'ipertensione arteriosa e la pregressa esposizione ad alte dosi di antracicline hanno mostrato, in maniera

apparentemente controintuitiva, un'associazione con una minore probabilità di evento. Quest'ultimo dato deve essere interpretato con estrema cautela, poiché verosimilmente riflette fenomeni di selezione della popolazione, differenze nelle strategie di monitoraggio o limiti legati alla numerosità campionaria, piuttosto che un reale effetto protettivo di tali variabili.

Nel modello multivariato, dopo aggiustamento per le principali caratteristiche cliniche e terapeutiche, il trapianto allogenico è rimasto l'unico fattore indipendentemente associato allo sviluppo di eventi cardiovascolari. Questo risultato appare biologicamente plausibile e coerente con l'attuale conoscenza del percorso trapiantologico. Rispetto al trapianto autologo, infatti, il trapianto allogenico espone il paziente a un carico di tossicità significativamente più complesso, determinato dall'interazione tra regimi di condizionamento spesso più intensivi, fenomeni di danno endoteliale, complicanze infettive, graft-versus-host disease e utilizzo protratto di terapie immunosoppressive, in particolare degli inibitori della calcineurina. L'effetto cumulativo di questi fattori può favorire lo sviluppo di un ampio spettro di complicanze cardiovascolari, che comprendono eventi tromboembolici, aritmie, alterazioni della funzione cardiaca e patologia vascolare.

Sebbene non abbia mantenuto la significatività statistica dopo aggiustamento, l'associazione osservata per le patologie della linea mieloide merita particolare attenzione. I pazienti affetti da leucemie mieloidi e sindromi mielodisplastiche sono infatti frequentemente candidati a trapianto allogenico e spesso ricevono percorsi terapeutici caratterizzati da una maggiore esposizione cumulativa a trattamenti cardiotossici e da una più intensa immunosoppressione. È quindi possibile che il trend osservato rifletta una reale maggiore vulnerabilità cardiovascolare di questa popolazione, il cui effetto potrebbe non essere emerso in modo indipendente a causa della limitata numerosità del campione e del ridotto numero di eventi osservati. Studi prospettici multicentrici con una maggiore potenza statistica saranno necessari per chiarire il ruolo della malattia ematologica di base nella determinazione del rischio cardiovascolare post-trapianto.

Nel complesso, questi risultati rafforzano il concetto che il paziente candidato a trapianto allogenico rappresenti una popolazione ad elevata vulnerabilità

cardiovascolare e supportano l'importanza di una valutazione cardio-oncologica pre-trapianto accurata, finalizzata all'identificazione precoce dei soggetti a maggior rischio e all'implementazione di strategie preventive e di sorveglianza dedicate.

7.4. Funzione ventricolare sinistra basale e mortalità globale

Il secondo risultato centrale dello studio riguarda il ruolo prognostico della FEVS basale. Sia all'analisi univariata sia nel modello multivariato aggiustato per età, una FEVS più elevata è risultata associata a una riduzione del rischio di mortalità globale, configurandosi come il principale predittore indipendente dell'outcome nel campione analizzato.

Questo dato appare particolarmente rilevante in una popolazione in cui la maggior parte dei pazienti presenta valori di FEVS apparentemente conservati. Ciò suggerisce che, nel contesto dell'HSCT, anche differenze relativamente modeste nella funzione sistolica ventricolare sinistra possano riflettere una diversa riserva cardiovascolare e tradursi in un impatto prognostico misurabile. In altri termini, la semplice assenza di una disfunzione ventricolare franca potrebbe non essere sufficiente a escludere una maggiore vulnerabilità clinica.

Tale osservazione è coerente con la crescente attenzione della cardio-oncologia verso una valutazione funzionale più fine del paziente oncologico ed ematologico, nella quale la FEVS, pur con i suoi limiti, continua a rappresentare un parametro di riferimento centrale. Nella nostra coorte, gli altri fattori analizzati non hanno mostrato un'associazione indipendente con la mortalità, sebbene il trapianto allogenico e l'età abbiano mostrato una tendenza verso la significatività nei modelli più estesi. Anche questo aspetto appare plausibile, ma richiede conferma in campioni più ampi.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda l'assenza di variazioni significative della FEVS e dei principali biomarcatori cardiaci durante il follow-up. Sebbene questo risultato possa apparire in apparente contrasto con parte della letteratura, esso può essere spiegato dalle caratteristiche della popolazione studiata, costituita

prevalentemente da pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata al basale, e dalla natura non uniforme del follow-up ecocardiografico, sia in termini di tempistica sia di numero delle rivalutazioni disponibili. Inoltre, il numero relativamente limitato di determinazioni seriali dei biomarcatori e delle valutazioni ecocardiografiche ha probabilmente ridotto la capacità di intercettare modificazioni subcliniche nel tempo.

In questo contesto, l'elevata percentuale di dati mancanti per alcuni biomarcatori cardiaci e, soprattutto, per il GLS — disponibile soltanto in una piccola quota di pazienti — rappresenta un importante limite metodologico e ha verosimilmente ridotto la potenza statistica delle analisi esplorative. È quindi possibile che il mancato riscontro di associazioni indipendenti per tali parametri rifletta almeno in parte una limitata disponibilità dei dati piuttosto che una reale assenza di significato prognostico.

Il fatto che i modelli esplorativi comprendenti variabili raccolte durante il follow-up non abbiano identificato associazioni indipendenti con la mortalità suggerisce inoltre che il profilo cardiovascolare pre-trapianto possa avere un peso prognostico maggiore rispetto alle variazioni successive osservate nella nostra coorte, pur con tutte le cautele legate alla numerosità e alla disponibilità dei dati.

7.5. Profili prognostici integrati

L'analisi esplorativa dei profili prognostici integrati costituisce il punto conclusivo del lavoro e, probabilmente, il risultato più originale della tesi. La combinazione tra trapianto allogenico e tre specifici fattori di vulnerabilità basale — età >64 anni, FEVS $\leq 60\%$ e troponina >9 ng/L — ha infatti identificato sottogruppi di pazienti caratterizzati da una sopravvivenza globale significativamente peggiore.

Il profilo costituito da età >64 anni e trapianto allogenico evidenzia come l'associazione tra maggiore fragilità biologica e maggiore complessità trapiantologica possa tradursi in un aumento sostanziale del rischio di morte. Analogamente, il profilo FEVS $\leq 60\%$ e trapianto allogenico rafforza il dato emerso nei modelli di Cox, confermando che una funzione ventricolare sinistra

anche solo lievemente ridotta può acquisire un valore prognostico rilevante nel contesto del trapianto allogenico.

Ancora più suggestivo è il risultato relativo alla troponina basale, la cui combinazione con il trapianto allogenico si associa alla maggiore differenza prognostica osservata. Sebbene il numero di pazienti con dato disponibile sia ridotto e l'intervallo di confidenza risulti ampio, questo risultato supporta l'ipotesi che la presenza di un danno miocardico subclinico prima del trapianto possa identificare pazienti meno in grado di tollerare lo stress emodinamico, infiammatorio e immunologico associato alla procedura.

È tuttavia essenziale sottolineare che tali analisi hanno natura puramente esplorativa. I cut-off di età, FEVS e troponina sono stati ottenuti attraverso uno screening di possibili soglie prognostiche mediante test multipli e non sono stati sottoposti a correzione per confronti multipli; di conseguenza, le associazioni osservate potrebbero essere influenzate dal rischio di risultati casuali. Analogamente, le firme prognostiche ottenute dalla combinazione di tali cut-off con il trapianto allogenico non possono essere considerate strumenti validati di stratificazione del rischio, ma devono essere interpretate come risultati hypothesis-generating, utili a identificare possibili sottogruppi di particolare vulnerabilità cardiovascolare meritevoli di ulteriori approfondimenti. Non si può pertanto parlare, in senso stretto, di una dimostrazione formale di interazione statistica; piuttosto, i risultati suggeriscono che la coesistenza di trapianto allogenico e specifici indicatori di vulnerabilità cardiovascolare basale possa identificare pazienti a prognosi peggiore. Saranno necessari studi prospettici multicentrici e la validazione in coorti indipendenti per confermare l'effettiva utilità clinica di questi profili e il loro potenziale impiego nella stratificazione del rischio pre-trapianto.

7.6. Limiti dello studio

Il presente studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, si tratta di uno studio monocentrico, condotto su una coorte proveniente da un singolo centro di

riferimento, caratteristica che può limitare la generalizzabilità dei risultati ad altre popolazioni e realtà assistenziali. Inoltre, sebbene i dati siano stati raccolti prospetticamente all'interno di un database clinico strutturato, l'analisi è stata eseguita con metodologia retrospettiva, con il conseguente rischio di bias di selezione e di informazione tipici di questo tipo di studi.

Un ulteriore limite è rappresentato dalla numerosità campionaria relativamente contenuta, che riduce la potenza statistica delle analisi, in particolare nelle valutazioni dei sottogruppi e nei modelli multivariati più complessi. Tale aspetto potrebbe aver contribuito alla perdita di significatività di alcune associazioni osservate nelle analisi univariate, come nel caso della linea mieloide.

La disponibilità incompleta di alcune variabili costituisce un ulteriore elemento di criticità. In particolare, biomarcatori cardiaci quali troponina e NT-proBNP, così come il parametro ecocardiografico dello strain longitudinale globale (GLS), presentavano un'elevata percentuale di dati mancanti, con conseguente riduzione del numero di pazienti inclusi in alcune analisi e possibile sottostima del loro effettivo valore prognostico.

La popolazione studiata comprendeva inoltre patologie ematologiche eterogenee, differenti per biologia della malattia, percorsi terapeutici e indicazioni al trapianto. Sebbene tale caratteristica renda la casistica maggiormente rappresentativa della pratica clinica reale, essa può aver introdotto fattori confondenti difficilmente controllabili, non completamente compensati dalle analisi di aggiustamento.

Anche la definizione dell'endpoint cardiovascolare, basata su un outcome composito comprendente eventi di natura tromboembolica, aritmica, ischemica, vascolare e di disfunzione cardiaca, pur consentendo una valutazione complessiva del burden cardiovascolare post-trapianto, potrebbe aver raggruppato manifestazioni caratterizzate da meccanismi fisiopatologici e implicazioni prognostiche differenti.

Infine, le analisi relative ai profili prognostici integrati e all'identificazione dei cut-off di età, FEVS e troponina hanno carattere puramente esplorativo. Tali risultati derivano infatti da uno screening di possibili soglie prognostiche e di combinazioni di variabili non corretto per confronti multipli; pertanto, le firme prognostiche individuate devono essere considerate hypothesis-generating e

richiedono una validazione prospettica in coorti indipendenti prima di poter essere applicate alla stratificazione del rischio nella pratica clinica.

7.7. Implicazioni cliniche e prospettive future

Nonostante tali limiti, i risultati del nostro studio suggeriscono alcune implicazioni cliniche rilevanti. In particolare, il ruolo del trapianto allogenico come determinante del rischio cardiovascolare e il valore prognostico della FEVS basale indicano l'importanza di una valutazione cardio-oncologica pre-trapianto strutturata, soprattutto nei pazienti candidati a HSCT allogenico.

L'identificazione esplorativa di profili prognostici integrati apre inoltre alla possibilità di una stratificazione del rischio più personalizzata, che integri caratteristiche ematologiche e parametri cardiovascolari basali. In prospettiva, studi multicentrici e prospettici potranno chiarire se tali combinazioni possano essere utilizzate per guidare percorsi di sorveglianza più intensiva, strategie preventive mirate o una migliore selezione dei candidati alle diverse procedure trapiantologiche.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. *Bone Marrow Transplant*. 2025 Nov 1;60(11):1499–525. doi:10.1038/s41409-025-02701-3 PubMed PMID: 40926035.
2. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006 Apr 27;354(17):1813–26. doi:10.1056/NEJMra052638
3. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, et al. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant*. 2025 Apr 1;60(4):519–28. doi:10.1038/s41409-025-02524-2 PubMed PMID: 39939433.
4. Cibich A, Wechalekar G, Shanmuganathan N, Singhal D, Beligaswatte A, Wayte R, et al. Long-term survival gains after allogeneic hematopoietic stem cell transplant are driven by reductions in non-relapse mortality: A 35-Year Statewide Australian cohort study. *Transplant Cell Ther*. 2026 Jan. doi:10.1016/j.jtct.2026.01.024 PubMed PMID: 41571189.
5. Hayek SS, Zaha VG, Bogle C, Deswal A, Langston A, Rotz S, et al. Cardiovascular Management of Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: From Pretransplantation to Survivorship: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Apr 16;149(16):E1113–27. doi:10.1161/CIR.0000000000001220
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association

(EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244 PubMed PMID: 36017575.

7. Ciceri F, Botti S, Cioce M. Manuale GITMO per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche [Internet]. 2023 p. Available from: www.gitmo.it

8. Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation - lessons learned. *Haematologica*. 2008 Aug 1;93(8):1132–6. doi:10.3324/haematol.13514

9. Gent DG, Saif M, Dobson R, Wright DJ. Cardiovascular Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*. Elsevier Inc.; 2024. p. 475–95. doi:10.1016/j.jacc.2024.06.004

10. 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 CardioOncol*. 2021 Jun;3(2):250–9. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.011

11. Zhao Y, He R, Oerther S, Zhou W, Vosough M, Hassan M. Cardiovascular Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplanted Patients. *J Pers Med*. 2022 Oct 31;12(11):1797. doi:10.3390/jpm12111797