

Απώτερες επιπτώσεις της θεραπείας του παιδικού και εφηβικού καρκίνου Ο ρόλος του Καρδιολόγου

Ανδρέας Γιαννόπουλος
Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής Καρδιολογίας ΑΠΘ
Διευθυντής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

**5^ο Συμπόσιο Νοσηλευτικής
Ογκολογίας**

Λάρισα 13-15 Οκτωβρίου 2017

ΠΑΡΕΛΘΟΝ-ΠΑΡΟΝ-ΜΕΛΛΟΝ

Ιπποκράτης (5^{ος} αιώνας π.χ.)

«Ωφελέειν ή μη βλάπτειν»

(Η υπέρτατη Ιπποκρατική εντολή)

25 αιώνες μετά

- Στο κατώφλι της μοριακής και γονιδιωματικής Ιατρικής
- Στόχος η εξατομικευμένη προσέγγιση σε Δ/Θ

Γονιδιωματική Ιατρική

- Να προβλέψει την αντίδραση του οργανισμού και της νόσου στη φαρμακευτική αγωγή

ΣΗΜΕΡΑ-ΟΚΤΩΒΡΗΣ 2017

Καθημερινοί προβληματισμοί

Η θετική συνεισφορά της χημειοθεραπείας

και

οι αρνητικές επιπτώσεις αυτής

Ισορροπία ανάμεσα



προσδοκώμενο όφελος



τοξικότητα από χημειοθεραπεία

- 1) Φάρμακο ή θεραπευτική πρακτική χωρίς τοξικότητα δεν υπάρχει, παρά μόνο στα πλαίσια του ιδεατού
- 2) Για την ώρα όφελος/κίνδυνος είναι μεγαλύτερο

**Πρωταρχικό μέλημα να ζήσουν!!! (ωφελέειν)
Ακόμη καλύτερα χωρίς να βλάψουμε!!! (μη βλάπτειν)**

ΑΧΕΠΑ-2017

Παιδοκαρδιολογικό-Παιδοογκολογικό

- Τα δεδομένα (Η μοίρα της αρρώστιας)!!!
- Οι πρώτες βασανιστικές ερωτήσεις ???
- Καρδιοτοξικότητα από κυτταροστατικά-κυτταροτοξικά
- Η καρδιά έχει κύτταρα περιορισμένης αναγεννητικής ικανότητας
- Παιδιά-ενήλικες (νεότερα δεδομένα)

Πρωτόκολλα παρακολούθησης και θεραπείας

ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Μυοκαρδιοπάθεια
- Αρρυθμίες-Δυσρυθμίες
- Υποκλινική δυσλειτουργία LV

Κατευθυντήριες οδηγίες

ΔΙΕΘΝΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Children's Oncology Group

Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood,
Adolescent and Young Adult Cancers, Version 3.0 Arcadia, CA.
October 2006

www.survivorshipguidelines.org

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Long-Term Follow Up Care of Survivors of Childhood Cancer 2004:
Guideline no. 76

www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf

United Kingdom Children's Cancer Study Group LEG2

Therapy Based Long Term Follow Up: A Practice Statement, 2nd edition

www.ukccsg.org

Κατευθυντήριες οδηγίες Ολλανδίας

Who do we need to screen?	
Childhood cancer survivors treated with:	
Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin)	
Cardiac radiotherapy (irradiation of the mediastinum, thorax, spine, left or whole upper abdomen or total body irradiation)	
Mitoxantrone	
What is the diagnostic test we have to use to detect asymptomatic cardiac dysfunction?	
Main test and parameters	
Echocardiography: left ventricular systolic function (FS and/or EF)	
Alternative test and parameters	
RNA: left ventricular systolic function (EF)	
What is the time interval for screening?	
Echocardiography	
Anthracyclines <300 mg/m ²	Once every 5 years
Anthracyclines ≥300 mg/m ²	Once every 2/3 years
Anthracyclines and cardiac radiotherapy (regardless of received doses)	Once every 2/3 years
Cardiac radiotherapy <30 Gy	Once every 5 years
Cardiac radiotherapy ≥30 Gy	Once every 2/3 years
Mitoxantrone ≥40 mg/m ²	Once every 5 years
Pregnant survivors treated with any cardiotoxic treatment	Once in the third trimester of pregnancy
RNA	
In case echocardiography is not feasible (adipositas): <i>Schedule like echocardiography</i>	
What should be done when abnormalities are found?	
Echocardiography	
FS ≥ 30%, EF ≥ 50%, no other abnormalities: <i>No action</i>	
FS ≥ 30%, EF ≥ 50%, but other abnormalities: <i>Consultation cardiologist</i>	
FS 25%-29%, EF 45%-49%: <i>Consultation/referral to cardiologist (consider ACE inhibitor treatment, preferably in research setting, or with careful monitoring of the effects of treatment)</i>	
FS < 25%, EF < 45%: <i>Referral to cardiologist (consider treatment with ACE inhibitor, preferably in research setting, or with careful monitoring of the effects of treatment)</i>	
Other considerations	
Counselling	
All survivors at risk of cardiac dysfunction	
Individual estimated risk of cardiac dysfunction	
Individual counseling about potential advantages and disadvantages of screening	

The Dutch Childhood Oncology Group guideline for follow-up of asymptomatic cardiac dysfunction in childhood cancer survivors

Ann Oncol (2012) 23 (8): 2191-2198

Κατευθυντήριες οδηγίες

Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ακαδημίας

CHEMOTHERAPY			ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS (cont)			
Sec #	Therapeutic Agent(s)	Potential Late Effects	Risk Factors	Highest Risk Factors	Periodic Evaluation	Health Counseling/ Further Considerations
33 (male)	ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Mitoxantrone	Cardiac toxicity Cardiomyopathy Arrhythmias Subclinical left ventricular dysfunction Info Link • Dose levels correlating with cardiotoxicity are derived from adult studies. • Childhood cancer patients exhibit clinical and subclinical toxicity at lower levels. • Certain conditions (such as isometric exercise and viral infections) have been anecdotally reported to precipitate cardiac decompensation. • Prospective studies are needed to better define the contribution of these factors to cardiac disease risk.	Treatment Factors Combined with radiation involving the heart Combined with other cardiotoxic chemotherapy - Cyclophosphamide conditioning for HCT - Amsacrine Medical Conditions Obesity Congenital heart disease Febrile illness Hypertension Diabetes mellitus Health Behaviors Isometric exercise Smoking Drug use (e.g., cocaine, diet pills, ephedra, mahuang)	Host Factors Black/of African descent Younger than age 5 years at time of treatment Treatment Factors Higher cumulative anthracycline doses: - ≥ 550 mg/m ² in patients 18 years or older at time of treatment - ≥ 300 mg/m ² in patients younger than 18 years at time of treatment - Any dose in infant Chest radiation ≥ 30 Gy Longer time elapsed	HISTORY SOB DOE Orthopnea Chest pain Palpitations If under 25 yrs: abdominal symptoms (nausea, vomiting) Yearly Info Link • Exertional intolerance is uncommon in patients younger than 25 years old. • Abdominal symptoms (nausea, emesis) may be observed more frequently than exertional dyspnea or chest pain in younger patients.	Health Links Heart Health Cardiovascular Risk Factors Counseling Counsel patients with prolonged QTc interval about use of medications that may further prolong the QTc interval (e.g., tricyclic anti-depressants, antifungals, macrolide antibiotics, metronidazole). Counsel regarding maintaining appropriate weight, blood pressure and heart-healthy diet. Counsel regarding appropriate exercise. Aerobic exercise is generally safe and should be encouraged for most patients. Intensive isometric activities (e.g., heavy weight lifting, wrestling) should generally be avoided. High repetition weight lifting involving lighter weights is more likely to be safe. The number of repetitions should be limited to that which the survivor can perform with ease. Patients who choose to engage in strenuous or varsity team sports should discuss appropriate guidelines and a plan for ongoing monitoring with a cardiologist.
	Info Link (Mitoxantrone) Although Mitoxantrone technically belongs to the anthracenedione class of anti-tumor antibiotics, it is related to the anthracycline family and is included here because of its cardiotoxic potential.				PHYSICAL Cardiac murmur S3, S4 Increased P2 sound Pericardial rub Rales Wheezes Jugular venous distension Peripheral edema Yearly	Considerations for Further Testing and Intervention Cardiology consultation in patients with subclinical abnormalities on screening evaluations, left ventricular dysfunction, dysrhythmia, or prolonged QTc interval. Consider excess risk of intensive isometric exercise program in any high risk patient (defined as needing screening every 1 or 2 years).
	Info Link (Dose Conversion) • Pediatric studies of anthracycline cardiotoxicity typically describe risks based on combined cumulative doses of doxorubicin. There is a paucity of literature to support isotoxic dose conversion. • To gauge the frequency of screening, use the following formulas to convert to doxorubicin isotoxic equivalents prior to calculating total cumulative anthracycline dose. Doxorubicin: Multiply total dose x 1 Daunorubicin: Multiply total dose x 1 Epirubicin: Multiply total dose x 0.67 Idarubicin: Multiply total dose x 5 Mitoxantrone: Multiply total dose x 4 • Clinical judgment should ultimately be used to determine indicated screening for individual patients.				SCREENING ECHO (or comparable imaging to evaluate cardiac function) Baseline at entry into long-term follow-up, then periodically based on age at treatment, radiation dose, and cumulative anthracycline dose. EKG (include evaluation of QTc interval) Baseline at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated.	SYSTEM = Cardiovascular SCORE = 1 Long QT Υποκλ. Δυσλ. LV
			ακτινοθεραπεία	Δόσεις ακτινοβολίας ανθρακυκλινών		

Κατευθυντήριες οδηγίες

Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ακαδημίας

RECOMMENDED FREQUENCY OF ECHOCARDIOGRAM (or comparable cardiac imaging)

Age at Treatment*	Radiation with Potential Impact to the Heart [§]	Anthracycline Dose [†]	Recommended Frequency
<1 year old	Yes	Any	Every year
	No	< 200 mg/m ²	Every 2 years
		≥ 200 mg/m ²	Every year
1-4 years old	Yes	Any	Every year
	No	<100 mg/m ²	Every 5 years
		≥100 to <300 mg/m ²	Every 2 years
		≥300 mg/m ²	Every year
≥5 years old	Yes	<300 mg/m ²	Every 2 years
		≥300 mg/m ²	Every year
	No	<200 mg/m ²	Every 5 years
		≥200 to <300 mg/m ²	Every 2 years
		≥300 mg/m ²	Every year
Any age with decrease in serial function			Every year

*Age at time of first cardiotoxic therapy (anthracycline or radiation [see Section 80], whichever was given first)

[§]See Section 80

[†]Based on doxorubicin isotoxic equivalent dose [see conversion factors on previous page, "Info Link (Dose Conversion)"]

ΑΧΕΠΑ-2017

- Μελέτες-Εργασίες

(Θ. Παπαγεωργίου-Ε. Χατζηπαντελής -Α.Τραγιαννίδης)

- Διδακτορική Διατριβή

«Εκτίμηση της όψιμης καρδιοτοξικότητας της ανθρακυκλίνης και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε επιζώντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας»

- Αρχείο ΑΧΕΠΑ-Registry

Τη σκυτάλη παίρνουν οι γενετιστές



ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΗ ΚΟΙΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ $^{99m}\text{Tc-RBC}$

Εφαρμοσθείσα Τεχνική
IV έγχυση 222 MBq $^{99m}\text{Tc-RBC}$
Gated blood pool μελέτη σε LAO προβολή

Πόρισμα :

Οριακή, στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας: 53,5 % (Φυσιολογική μέση τιμή: $63,5 \pm 12\%$).

Σχετικώς ικανοποιητική κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Επηρεασμένοι δείκτες διαστολικής λειτουργίας.

Συνιστάται παιδο-καρδιολογική εκτίμηση, ενδεχόμενος υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος και ραδιοϊσοτοπικός επανέλεγχος κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Παιδοκαρδιολόγοι-Παιδοογκολόγοι

Στόχος η βελτίωση πρόγνωσης και συνολικής επιβίωσης

Σήμερα: Κατευθυντήριες οδηγίες

- Είδη φαρμάκων-Δόσεις-Ακτινοθεραπεία
- Αφιερώνουμε χρόνο (υποκλινική δυσλειτουργία LV-Long QT...)

Αύριο: εξατομικευμένη μοριακή και γονιδιωματική Ιατρική.

ΕΠΙΔΙΩΞΗ ΤΟ ΩΦΕΛΕΙΝ, Η ΜΗ ΒΛΑΠΤΕΙΝ