

Θέσεις και Κατευθυντήριες Οδηγίες Καρδιοτοξικότητας από Αντινεοπλασματικές Θεραπείες

Συντακτική Ομάδα

Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΙΔΗΣ¹ (ΠΡΟΕΔΡΟΣ), Α. ΝΤΑΛΙΑΝΗΣ¹ (ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ), Δ. ΦΑΡΜΑΚΗΣ², Ε. ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ³, Π. ΚΩΣΤΑΚΟΥ⁴, Κ. ΚΕΡΑΜΙΔΑ⁵, Ε. ΡΕΠΑΣΟΣ¹, Ε. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ⁶, Ν. ΖΩΓΡΑΦΟΣ¹, Α. ΜΙΣΕΓΙΑΝΙΔΗΣ¹

¹Ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου & Ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας, Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας,

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικών

³Καρδιολογική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Πειραιά 'Μεταξά'

⁴Ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας 'Θριάσιο'

⁵Ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας, Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας, Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Αττικών

⁶Καρδιολογική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς 'Οι Άγιοι Ανάργυροι'

Κριτική Επιτροπή

Ε. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ¹, Α. ΜΠΑΜΙΑΣ², Κ. ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ³, Ε. ΚΑΣΤΡΙΤΗΣ⁴, Θ. ΜΠΙΣΧΙΝΙΩΤΗΣ⁵,

Ι. ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ⁶, Α.Μ. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ⁴

¹Β' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών

²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ'Αττικό'

³Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ 'Ιπποκράτειον'

⁴Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

⁵Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

⁶Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

58	ΠΕΡΙΛΗΨΗ
59	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
62	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
68	ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ
75	ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ
80	ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ
83	ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
88	ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΚΑΙ ΟΜΑΔΑΣ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
96	ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
101	ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ
115	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιοτοξικότητα από τη χορήγηση αντινεοπλασματικών θεραπειών, είναι μία όλο και περισσότερο αναγνωρισμένη νοσολογική οντότητα σε ογκολογικούς ασθενείς και μπορεί έγκαιρα να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Τόσο τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όσο και η ακτινοθεραπεία σχετίζονται με σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό (ΚΑ) σύστημα, με συνέπεια το 1/3 των ογκολογικών ασθενών που θεραπεύεται από τη νεοπλασματική νόσο να καταλήγει από αιτίες που αφορούν το ΚΑ. Οι παρούσες οδηγίες προέρχονται από Έλληνες καρδιολόγους εξειδικευμένους στην Καρδιο-Ογκολογία και αφορούν τη διάγνωση, διαστρωμάτωση κινδύνου και θεραπεία της καρδιοτοξικότητας, καθώς επίσης τις προδιαγραφές σύστασης ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας. Επιπλέον, παρουσιάζονται προκαταρκτικά αποτελέσματα από την πρώτη συστηματική Πανελλαδική καταγραφή Καρδιο-Ογκολογικών περιστατικών σε ειδικές μονάδες Καρδιο-Ογκολογίας της χώρας μας.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Εισαγωγή

Με τον όρο καρδιοτοξικότητα από αντινεοπλασματικές θεραπείες, χαρακτηρίζουμε την εμφάνιση παροδικών ή μόνιμων διαταραχών στη λειτουργία της καρδιάς ως ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών αυτών. Η σημαντικότερη ίσως μορφή καρδιοτοξικότητας είναι εκείνη που σχετίζεται με τη συστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική.

Παράμετροι που σχετίζονται με Καρδιοτοξικότητα

Στην πρόσφατη πολυκεντρική καταγραφική μελέτη CARDIOTOX, η εμφάνιση καρδιοτοξικότητας χαρακτηρίστηκε ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή ανάλογα με την εμφάνιση συμπτωμάτων και την ανεύρεση παθολογικών τιμών βιοδεικτών [τροπονίνη, NT-proBNP] και παθολογικών τιμών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων [κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ), συνολική επιμήκης παραμόρφωση, λόγος E/e', όγκος αριστερού κόλπου, τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας]¹.

Ανάμεσα στα αίτια που έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνονται: α) προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιοπάθειας (ηλικία <18 ή >65 έτη), σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό καρδιοπάθειας σε μικρή ηλικία, κάπνισμα, παχυσαρκία (BMI>30 Kg/m²), καθιστική ζωή, κατάχρηση αλκοόλ), β) η ύπαρξη ΚΑ νοσήματος πριν την έναρξη αντινεοπλασματικής θεραπείας (καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος, καρδιακές αρρυθμίες), γ) η χορήγηση αντινεοπλασματικών θεραπειών στο παρελθόν (ανθρακυκλίνες, ακτινοβολία) και δ) οι ίδιοι οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν².

Στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της καρδιοτοξικότητας με τη μορφή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας από διάφορα αντινεοπλασματικά φάρμακα αναγράφονται στον Πίνακα 1^{2,3}.

Ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από καρκίνο στην παιδική ηλικία και έχουν λάβει χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), υπάρχει 8 πλάσιος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ΚΑ συμβαμάτων

Πίνακας 1. Συχνότητα εμφάνισης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ως αποτέλεσμα διάφορων αντινεοπλασματικών θεραπειών

Κατηγορία χημειοθεραπευτικού	Χαρακτηριστικός εκπρόσωπος	Επίπτωση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (%)
Ανθρακυκλίνες	Doxorubicin	3-48
Αλκυλιούντες παράγοντες	Cyclophosphamide	7-28
Αντιμεταβολίτες	Clofarabine	27
Αντιμικροσωληναριακοί παράγοντες	Docetaxel	2-13
Μονοκλωνικά αντισώματα	Trastuzumab Bevacizumab	1-20 1,6-4
Αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού	Nivolumab, Nivolumab+Ipilimumab	<0,01* 0,17*
Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης	Sunitinib	3-19
Αναστολείς πρωτεασών	Carfilzomib	11-15

*Θανατηφόρος μυοκαρδίτις

μελλοντικά, τα οποία αποτελούν το πρώτο αίτιο θνητότητας.⁴ Οι ανθρακυκλίνες και η ακτινοθεραπεία είναι οι πιο σημαντικοί καρδιοτοξικοί παράγοντες στους ασθενείς αυτούς⁵.

Ακόμα όμως και σε ενήλικες ασθενείς με νεοπλασία, οι ανθρακυκλίνες σχετίζονται ίσως με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας συγκριτικά με τα υπόλοιπα χημειοθεραπευτικά και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι δοσοεξαρτώμενος. Σε σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη που εκτίμησε την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς που έλαβαν ανθρακυκλίνες (N= 2625), το 9% παρουσίασε καρδιοτοξικότητα (ΚΕ<50% και μείωση του ΚΕ > 10% από τις τιμές αναφοράς) σε μια μέση περίο-

δο παρακολούθησης 5,2 έτη. Στο 98% των περιπτώσεων, η καρδιοτοξικότητα εμφανίστηκε μέσα στον πρώτο χρόνο από την ολοκλήρωση της θεραπείας ενώ στο 82% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε πλήρης ή μερική αποκατάσταση του ΚΕ μετά την έναρξη αγωγής με εναλαπρίλη σε συνδυασμό με ή χωρίς β-αναστολέα. Όσο χαμηλότερο το ΚΕ, τόσο μικρότερη η πιθανότητα αναστροφής της καρδιοτοξικότητας και τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ συμβαμάτων⁶. Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, όταν στις ανθρακυκλίνες προστίθεται και ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα HER-2 των καρκινικών κυττάρων (trastuzumab), υπάρχει ακόμα υψηλότερη πιθανότητα καρδιοτοξικότητας και επί εμφανίσεώς της και αναλόγως της

σοβαρότητάς της τίθεται σε συζήτηση η περαιτέρω συνέχιση ή διακοπή του trastuzumab. Στην περίπτωση που απαιτείται η διακοπή του φαρμάκου, συνήθως παρατηρείται άμεσα σημαντική βελτίωση και σε πολλές περιπτώσεις αναστροφή της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας⁷. Σε μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν trastuzumab, υψηλότερη επίπτωση σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας εμφανίζονταν μετά τον 1^ο και 2^ο χρόνο θεραπείας χωρίς να παρατηρηθεί καθυστερημένη καρδιοτοξικότητα σε παρακολούθηση που διήρκεσε περί τα 9 έτη⁸.

Συμπέρασμα

Η εμφάνιση καρδιοτοξικότητας είναι πολυπαράγοντική και σχετίζεται τόσο με το ΚΑ προφίλ του ογκολογικού ασθενούς, όσο και με το είδος της αντινεοπλασματικής θεραπείας που είχε λάβει στο παρελθόν και πρόκειται να του χορηγηθεί στο μέλλον.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Εισαγωγή

Οι ΚΑ επιπλοκές της θεραπείας των ογκολογικών νοσημάτων, αποτελούν το σημαντικότερο παράγοντα που περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους και οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ των ογκολογικών ασθενών. Παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό της καρδιοτοξικότητας, οι κύριες ΚΑ επιπλοκές της αντικαρκινικής θεραπείας² μπορούν να συνοψιστούν στις εξής 9 κατηγορίες:

1. Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια
2. Στεφανιαία νόσος
3. Βαλβιδική νόσος
4. Αρρυθμίες
5. Αρτηριακή υπέρταση
6. Θρομβοεμβολική νόσος
7. Περιφερική αγγειακή νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
8. Πνευμονική υπέρταση
9. Περικαρδιακή νόσος

Όλοι σχεδόν οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, καθώς και η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ), προκαλούν ποικίλουσες μορφές καρδιοτοξικότητας μέσω πολλαπλών διαφορετικών μηχανισμών.

A. Ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν μια κατηγορία κυτταροστατικών αντιβιοτικών που εισήχθησαν στη θεραπευτική πριν από τουλάχιστον 50 έτη και εμφανίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των συμπαγών όγκων, όπως ο καρκίνος του μαστού και των αιματολογικών κακοηθειών, όπως τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες⁹. Οι πιο συχνές ανθρακυκλίνες που χρησιμοποιούνται είναι η doxorubicin, mitoxantrone, epirubicin, idarubicin, daunorubicin. Ασκούν την αντινεοπλασματική τους δράση μέσω παρεμβολής μεταξύ των αλύσεων του DNA, πρόκληση ρήξης της διπλής έλικας, μέσω αναστολής της τοποισομεράσης II και κατά συνέπεια αναστολή της επιδιόρθωσης του DNA και μέσω παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου που προκαλούν βλάβη στο DNA¹⁰. Η τοξικότητα τους είναι δοσοεξαρ-

τώμενη. Για παράδειγμα ², η ντοξορουμπικίνη συσχετίζεται με 5% επίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας όταν η συνολική δόση της είναι 400mg/m², ενώ υψηλότερες συνολικές δόσεις αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο έως 48% για συνολική δόση 700 mg/m². Η καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών μπορεί να είναι οξεία, πρώιμη ή όψιμη. Η οξεία καρδιοτοξικότητα παρατηρείται σε ποσοστό <1% των ασθενών αμέσως μετά την έγχυση του φαρμάκου και εκδηλώνεται με υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) διαταραχές και παροδική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα εκδηλώνεται εντός του πρώτου έτους χορήγησης, ενώ οι όψιμες επιπλοκές εμφανίζονται μετά από αρκετά έτη (διάμεσος χρόνος εμφάνισης τα 7 έτη)¹¹. Οι μηχανισμοί πρόκλησης καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες έχουν αποτελέσει εντατικό πεδίο έρευνας και φαίνεται ότι είναι πολλαπλοί. Η πιο κοινή αποδεκτή παθοφυσιολογική υπόθεση είναι εκείνη του οξειδωτικού stress μέσω της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου¹². Ένας επιπλέον μηχανισμός καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών συσχετίζεται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης 2, μορίου μέσω του οποίου ασκείται τόσο η αντικαρκινική δράση των φαρμάκων αυτών όσο και η επαγωγή της καρδιοτοξικότητας. Οι τοποϊσομεράσες του DNA αποτελούν σημαντικά ένζυμα στην αντιγραφή, τη μεταγραφή και τον ανασυνδυασμό του DNA. Άλλος μηχανισμός καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες σχετίζεται με τη λειτουργία των συστημάτων διαμεμβρα-

κής μεταφοράς που ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση και επομένως την έκθεση των μυοκαρδιακών κυττάρων στις ανθρακυκλίνες. Η εκροή των ανθρακυκλινών από τα κύτταρα ρυθμίζεται σε σημαντικό βαθμό από την έκφραση διαμεμβρανικών μεταφορέων της οικογένειας των μεταφορέων με περιοχές που δεσμεύουν ATP (ATP binding cassettes – ABC), η οποία περιλαμβάνει πρωτείνες της πολυφαρμακευτικής αντίστασης (multidrug resistance-MDR), γνωστές επίσης και ως p-γλυκοπρωτείνες¹³. Η συσχέτιση αυτή αποκτά μεγαλύτερη σημασία για τους ασθενείς που λαμβάνουν επιπλέον φάρμακα που αποτελούν υπόστρωμα για τις πρωτείνες MDR, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, η ταυτόχρονη λήψη των οποίων θα μπορούσε να επιτείνει την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας.

B. Αντινεοπλασματικά με βάση την πλατίνα

Η cis-platin αποτελεί ευρέως χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό παράγοντα με εφαρμογές στη θεραπεία πολλαπλών συμπαγών όγκων, όπως όγκων του ουροποιογεννητικού και του γαστρεντερικού συστήματος, του πνεύμονα και της κεφαλής και του τραχήλου. Κατά συνέπεια, η ΚΑιακή τοξικότητα των παραγώγων της πλατίνας, ιδιαίτερα η αγγειακή τοξικότητα με την οποία συνδέεται, ανακύπτει ως επιπλοκή μείζονος σημασίας για τους ασθενείς αυτούς¹⁴. Τα αντινεοπλασματικά με βάση την πλατίνα αποτελούν άτυπους αλκυλιωτικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο κύτταρο μέσω σχηματισμού διασταυρούμενων συνδέσεων (cross-linking) στο DNA ή το RNA. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέ-

λεσμα τη δημιουργία λαθών κατά τη μεταγραφή και μετάφραση του γενετικού υλικού με απότοκο την δυσχέρεια επιδιόρθωσης και σύνθεσης του DNA στα καρκινικά κύτταρα και την κυτταρική απόπτωση¹⁵. Η αγγειακή τοξικότητα αποτελεί μια από τις σημαντικότερες όψεις επιπλοκές της θεραπείας με πλατίνα και συσχετίζεται τόσο με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσο εξαιτίας της συχνής εμφάνισης των κλασικών παραγόντων ΚΑιακού κινδύνου όσο και με αμιγή αγγειακή βλάβη που επάγεται από τα συγκεκριμένα αντινεοπλασματικά¹⁶. Παρότι η συστολική δυσλειτουργία και η εμφάνιση κλινικής καρδιακής ανεπάρκειας δεν αποτελούν συχνό πρόβλημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΧΜΘ με σχήματα βασισμένα σε πλατίνα χωρίς να περιλαμβάνονται ανθρακυκλίνες, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι πιθανή η δυσλειτουργία των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω μεταβολών στα μιτροχόνδρια¹⁷.

Γ. Αναστολείς μικροσωληνίσκων (Ταξάνες)

Οι ταξάνες αποτελούν αντικαρκινικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των συμπαγών όγκων, κυρίως του μαστού και των ωοθηκών. Ασκούν την αντινεοπλασματική τους δράση μέσω διαταραχής της λειτουργίας των μικροσωληνίσκων, οι οποίοι είναι σημαντικοί στην κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό¹⁸. Οι αρρυθμίες, ιδίως οι βραδυαρρυθμίες, όπως η βραδυκαρδία και ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποτελούν τη συχνότερη μορφή καρδιοτοξικότητας από τις ταξάνες. Επιπλέον, δεν

είναι σπάνιες και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμός, στην παθοφυσιολογία των οποίων πιθανώς ενέχεται η ισταμίνη που εκλύεται ως αποτέλεσμα της δράσης του φαρμακευτικού οχήματος μεταφοράς της πακλιταξέλης¹⁹. Παρότι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των μικροσωληνίσκων στα φυσιολογικά μυοκαρδιακά κύτταρα είναι χαμηλή και θεωρητικά οι ταξάνες δεν παρεμποδίζουν τη μυοκαρδιακή συστολή, μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε ταξάνη μπορεί να συντελεί στην εμφάνιση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Ιδιαίτερα η συγχορήγησή τους με αναστολείς των υποδοχέων ERBB2, όπως η τραστοζουμάμπη, επιδρά αθροιστικά στη λειτουργικότητα των μυοκυττάρων προκαλώντας σαφείς μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία των μυοϊνιδίων²⁰.

Δ. Αντιμεταβολίτες

Οι αντιμεταβολίτες αποτελούν μια ομάδα αντινεοπλασματικών παραγόντων με ευρύτατη εφαρμογή στη θεραπεία της λευχαιμίας, του καρκίνου των ωοθηκών, του μαστού του γαστρεντερικού συστήματος και άλλων συμπαγών όγκων, η οποία περιλαμβάνει τη φλουουρακίλη, την καπεσιταμίνη, την κυταραβίνη, τη μεθοτρεξάτη, τη γκεμισιταμίνη και την υδροξουρία. Αναστέλλουν την κυτταρική διαίρεση στη φάση S της μίτωσης, μέσω αναστολής της σύνθεσης ή της επιδιόρθωσης του DNA. Η βλάβη στο DNA επιτυγχάνεται είτε μέσω της απευθείας αναστολής των απαραίτητων ενζύμων για την αντιγραφή ή επιδιόρθωση του DNA είτε μέσω της ενσωμάτωσης

του αντιμεταβολίτη στο DNA²¹. Οι κύριες μορφές καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνουν τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, τη στηθάγχη και τις ΗΚΓ αλλοιώσεις που αφορούν το τμήμα ST και το κύμα T¹⁰. Η παθοφυσιολογία της ισχαιμίας που επάγεται από την 5-φλουουρακίλη και την καπεσιταμπίνη φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική, καθώς οι μηχανισμοί που ενέχονται περιλαμβάνουν την ενδοθηλιακή βλάβη και την πρόκληση σπασμού στα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία²². Σε ό,τι αφορά την καρδιοτοξικότητα από τους λοιπούς αντιμεταβολίτες, η μεθοτρεξάτη σπανίως προκαλεί περικαρδίτιδα και περικαρδιακή συλλογή στο πλαίσιο ορογονίτιδας αυτοάνοσης αρχής²³ ενώ οι καρδιακές επιπλοκές της θεραπείας με υδροξουρία ή γκεμισιταμπίνη είναι αμελητέες.

E. Αναστολείς HER-2

Η αναστολή του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) που επιτυγχάνεται είτε με αντισώματα (trastuzumab, pertuzumab) είτε με τυροσινικές κινάσες (lapatinib) ενέχει από μικρό για το lapatinib, έως μεσαίο και υψηλό για το pertuzumab και το trastuzumab αντίστοιχα κίνδυνο καρδιοτοξικότητας^{2,24}. Η οφειλόμενη στο trastuzumab καρδιοτοξικότητα είναι το πιθανότερο συνέπεια της αναστολής στο μυοκαρδιακό κύτταρο του HER2. Η αναστολή αυτή παρεμβαίνει στη φυσιολογική ανάπτυξη, την επιδιόρθωση και την επιβίωση των μυοκαρδιακών κυττάρων^{25,26,27}. Κυτταρικός θάνατος συμβαίνει σπάνια, γεγονός που εξηγεί και την αναστρεψιμότητα της καρδιοτοξικότητάς του².

ΣΤ. Αναστολείς VEGF

Ο υπεύθυνος μηχανισμός για την πρόκληση καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) ή των υποδοχέων του, είτε με τη μορφή αντισώματος (π.χ. bevacizumab), είτε με τη μορφή αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (π.χ. sunitinib, sorafenib) ενδεχομένως να σχετίζεται με την δράση που έχει η αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση, συχνή παρενέργεια της αντί-VEGF αγωγής, σε ένα μυοκάρδιο ευάλωτο λόγω της αναστολής του VEGF^{25,28}. Επιπλέον για το sunitinib μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι προκαλεί βλάβη στα μιτοχόνδρια του μυοκαρδίου χωρίς όμως να προάγει την απόπτωση²⁹. Το dasatinib και το imatinib αναφέρεται ότι προκαλούν καρδιοτοξικότητα μέσω αναστολής της κινάσης ABL²⁵. Επιπροσθέτως, το μονοπάτι του VEGF είναι σημαντικό για τον πολλαπλασιασμό, την ακεραιότητα και την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αναστολή του μειώνει την αναγεννητική ικανότητα του ενδοθηλίου μετά από τραύμα, οδηγώντας σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και βλάβες που εκθέτουν το υποενδοθηλιακό κολλαγόνο. Αποτέλεσμα της έκθεσης του υποενδοθηλιακού κολλαγόνου είναι η ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και αύξηση με αυτόν τον τρόπο των αρτηριακών θρομβώσεων, συμπεριλαμβανομένων και των θρομβώσεων των στεφανιαίων αγγείων²⁵. Η κυριότερη κατηγορία που προκαλεί αρτηριακή υπέρταση στο πλαίσιο της ΧΜΘ είναι οι αναστολείς του VEGF και των υποδοχέων του.

Οι παράγοντες που αναστέλλουν το VEGF και το μονοπάτι του, όπως το bevacizumab, επηρεάζουν τη φυσιολογική αγγειακή ομοιόσταση παρεμβαίνοντας στην παραγωγή του NO στο αρτηριακό τοίχωμα. Η αναστολή του NO οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και αυξημένη αρτηριακή πίεση³⁰. Το vandetanib αποτελεί συχνό αίτιο φαρμακευτικής παράτασης του διαστήματος QT κατά τη ΧΜΘ. Γενικότερα οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ανεξάρτητα από το ποιο λειτουργικό μονοπάτι αναστέλλουν έχουν αυτήν τη δράση αποτελώντας τους δεύτερους σε συχνότητα παράγοντες μετά το τριοξειδίο του αρσενικού που προκαλούν παράταση του QT^{2,25}. Ο μηχανισμός πρόκλησης της παράτασης στο πλαίσιο της ΧΜΘ παραμένει εν πολλοίς άγνωστος. Η αναστολή των διαύλων καλίου θεωρείται εν μέρει υπεύθυνη για την προαρρυθμική αυτή δράση. Τέλος, το dasatinib είναι το πιο ενδιαφέρον παράδειγμα αντινεοπλασματικού φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση. Το dasatinib αναστέλλει την κινάση SRC, η οποία ενέχεται στην κατασταλτική ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών ινών και της αγγειοσύσπασης. Συνεπώς η αναστολή της να μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των λείων μυικών ινών και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων³¹.

Z. Αναστολείς Πρωτεασώματος

Οι αναστολείς του πρωτεασώματος, bortezomib και carfilzomib, είναι σχετικά νέα φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυ-

ελώματος. Τα πρωτεασώματα είναι συμπλέγματα πρωτεϊνών υπεύθυνα για την αποδόμηση μη λειτουργικών πρωτεϊνών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των λειτουργιών του μυοκαρδιακού κυττάρου². Έχει προταθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια που προκαλεί το bortezomib οφείλεται στην αναστολή του πρωτεασώματος, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός². Επιπλέον, οι αναστολείς του πρωτεασώματος και κυρίως το carfilzomib μπορεί να προκαλέσουν αρτηριακή υπέρταση και ενίοτε υπερτασική κρίση. Το carfilzomib μειώνει την αγγειοδιασταλτική δράση της ακετυλοχολίνης προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο σπασμό των αγγείων³¹.

Ακτινοθεραπεία

Η ΑΚΘ βελτιώνει την έκβαση αρκετών μορφών καρκίνου, όπως των λεμφωμάτων, του καρκίνου του πνεύμονα, του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου. Ωστόσο, η επαγόμενη από την ΑΚΘ καρδιοτοξικότητα αποτελεί σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια αυτής και εκδηλώνεται τόσο κατά την πρώιμη φάση με περικαρδίτιδα ή περικαρδιακή συλλογή, όσο και κατά την όψιμη φάση, 10-15 έτη μετά την έκθεση με ποικιλία μορφών, όπως η μετακτινική συμπίεστική περικαρδίτιδα, η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, η πρώιμη στεφανιαία νόσος, η βαλβιδοπάθεια, οι αρρυθμίες και η αυτόνομη νευροπάθεια^{32,33,34}. Η επίπτωση και η σοβαρότητα της καρδιακής προσβολής συσχετίζεται με την υψηλή δόση, την έκθεση σε νεαρή ηλι-

κία, τη συγχρόνηση καρδιοτοξικής ΧΜΘ και τη συνύπαρξη παραγόντων ΚΑ κινδύνου³². Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της καρδιακής βλάβης είναι πολλαπλοί, αλλά η κοινή παθολογοανατομική κατάληξη είναι η ίνωση εντός του μυοκαρδίου, στις βαλβίδες, στο αγγειακό δίκτυο και στο περικάρδιο. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τοξικότητα είναι πιθανώς το αποτέλεσμα έμμεσης μυοκαρδιακής βλάβης εξαιτίας μικροαγγειακής και μακροαγγειακής διαταραχής που προκαλεί ισχαιμία και τελικά ίνωση³⁵. Ο μηχανισμός αυτός δεν ερμηνεύει ωστόσο τη βαλβιδοπάθεια από ΑΚΘ, καθώς οι γλωχίνες και οι πτυχές των βαλβίδων στερούνται αιμάτωσης. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η καρδιοτοξικότητα από ΑΚΘ των ασθενών που θεραπεύτηκαν τις δεκαετίες του 1980 και 1990 είναι σαφώς μικρότερη συγκριτικά με τους ασθενείς παλαιότερων δεκαετιών³⁶. Αυτή η βελτίωση πιθανότατα αντανακλά τη μεταβολή στις τεχνικές ΑΚΘ, όπως η αλλαγή από την ΑΚΘ που βασίζεται στο Κοβάλτιο 60 στην εφαρμογή των γραμμικών επιταχυντών, οι οποίοι ελαττώνουν τη διακύμανση της δόσης της ακτινοβολίας στα όρια του πεδίου³⁷.

Συμπέρασμα

Τα διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχουν διαφορετική ΚΑ τοξικότητα που οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς και μπορεί να αφορά το μυοκάρδιο, τα στεφανιαία αγγεία, τις βαλβίδες, το περικάρδιο, την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς, τη συστηματική και την πνευ-

μονική κυκλοφορία και τους μηχανισμούς πήξης. Η προσθήκη στη ΧΜΘ και ΑΚΘ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας.

ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Εισαγωγή

Το πρώτο βήμα μετά τη διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου και πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας είναι η διαστρωμάτωση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας των ασθενών αυτών. Η καρδιοτοξικότητα αφορά στις καρδιαγγειακές (ΚΑ) επιπλοκές του καρκίνου και των θεραπειών του και περιλαμβάνει όλο το φάσμα των ΚΑ παθήσεων².

Παράμετροι και Μοντέλα Διαστρωμάτωσης Κινδύνου

Για την αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου, ο καρδιολόγος πρέπει να γνωρίζει αναλυτικά το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς όσον αφορά το ΚΑ σύστημα, τους παράγοντες ΚΑ κινδύνου και τις λοιπές συνοσηρότητες, την τυχόν προηγηθείσα αντινεοπλασματική θεραπεία, καθώς και τη θεραπεία που πρόκειται να λάβει ο ασθενής. Ανάλογα με τον τύπο της θεραπείας (κλασική ΧΜΘ, στοχευμένη θεραπεία, ανοσοθεραπεία ή ΑΚΘ) αναμένεται διαφορετικού τύπου καρδιοτο-

ξικότητα. Η Mayo Clinic το 2014 πρότεινε η αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών που πρόκειται να λάβουν ΧΜΘ να γίνεται με βάση την Κλίμακα Κινδύνου Καρδιοτοξικότητας (Cardiotoxicity Risk Score, CRS), λαμβάνοντας υπόψη τόσο παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όσο και με τα χημειοθεραπευτικά που πρόκειται να λάβει (Πίνακας 2)²⁴. Τιμές CRS > 6 συνεπάγονται πολύ υψηλό κίνδυνο, 5-6 υψηλό, 3-4 ενδιάμεσο, 1-2 χαμηλό και 0 πολύ χαμηλό κίνδυνο, με αντίστοιχες συστάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η κλίμακα αυτή προβλέπει κατά βάση τον κίνδυνο εμφάνισης με τη μορφή δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας κι όχι άλλες μορφές καρδιοτοξικότητας.

Μια άλλη προτεινόμενη κλίμακα για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς (5 χρόνια μετά τη διάγνωση-γύρω στην ηλικία των 40 ετών) που έχουν επιβιώσει από καρκίνο στην παιδική ή στην εφηβική ηλικία είναι η κλίμακα CCSS-CHF³⁸.

Πίνακας 2. Διαστρωμάτωση κινδύνου: υπολογισμός Κλίμακας Κινδύνου Καρδιοτοξικότητας (Cardiotoxicity Risk Score, *Mayo Clinic, 2014*)²⁴

Παράγοντες που σχετίζονται με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα	Χαρακτηριστικός εκπρόσωπος
Υψηλού κινδύνου (4 μονάδες) Ανθρακυκλίνες (Doxorubicin κλπ), Cyclophosphamide, Ifosfamide, Clofarabine, Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Μυοκαρδιοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια • Στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμο (συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής αρτηριοπάθειας) • Υπέρταση • Σακχαρώδης διαβήτης • Προηγθείσα ή ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες • Προηγθείσα ή ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία • Ηλικία < 15 ή > 65 ετών • Γυναικείο φύλο
Ενδιάμεσου κινδύνου (2 μονάδες) Docetaxel, Pertuzumab, Sunitinib, Sorafenib	
Χαμηλού κινδύνου (1 μονάδα) Bevacizumab, Dasanitininib, Imatinib, Lapatinib	
Σπάνια (0 μονάδες) Etoposide, Rituximab, Thalidomide	

Οι παράγοντες κινδύνου που λαμβάνει υπόψιν της η κλίμακα αυτή, για την οποία υπάρχει και διαδικτυακό εργαλείο υπολογισμού της, είναι το φύλο, η ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση της νεοπλασίας, η χρήση ανθρακυκλινών και η αθροιστική τους δόση, καθώς και η ΑΚΘ στην περιοχή του τραχήλου ή της καρδιάς και η αθροιστική ακτινοβολία που χορηγήθηκε. Να σημειωθεί ότι τα παραπάνω σκορ δεν έχουν τεκμηριωθεί προοπτικά και δεν προτείνονται για την ώρα από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC). Σε γενικές γραμμές, ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας ενός ασθενούς με νεοπλασματική νόσο εξαρτάται από τέσσερις βασικούς παράγοντες: (α) την ενδεχόμενη ήδη εγκατεστημένη ΚΑ νόσο (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος

(ΣΝ)), (β) τους ΚΑ παράγοντες κινδύνου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση), (γ) τον τύπο της αντινεοπλασματικής θεραπείας που έχει χορηγηθεί (π.χ. ανθρακυκλίνες ή ΑΚΘ) ή πρόκειται να χορηγηθεί (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα) και (δ) τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (Πίνακας 3)^{2,39}.

1. Δυσλειτουργία μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια

Τα κυριότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας παρατίθενται στους Πίνακες 1 & 2^{2,3,40}. Ειδικότερα για τον κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας, έχουν αναγνωρισθεί συγκεκριμένοι

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για καρδιοτοξικότητα

Εγκατεστημένη ΚΑ νόσος	ΚΑ παράγοντες κινδύνου	Τύπος θεραπείας	Δημογραφικοί παράγοντες
Καρδιακή ανεπάρκεια	Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑ νόσου	Προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες	Ηλικία (<18 ή >65 για ανθρακυκλίνες) >50 για trastuzumab
Ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	Υπέρταση	Προηγούμενη ακτινοθεραπεία αριστερού ημιθωρακίου ή μεσοθωρακίου	Γυναικείο φύλο (για ανθρακυκλίνες)
Στεφανιαία νόσος	Διαβήτης		
Μέτρια ή σοβαρή βαλβιδοπάθεια με δυσλειτουργία ή υπερτροφία αριστερής κοιλίας	Υπερλιπιδαιμία		
Υπερτασική καρδιοπάθεια με υπερτροφία αριστερής κοιλίας	Κάπνισμα		
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Παχυσαρκία		
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	Καθιστική ζωή		
Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	Υψηλή κατανάλωση οιοπνεύματος		
Σαρκοείδωση με προσβολή της καρδιάς			
Σημαντικές αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες)			

παράγοντες κινδύνου, ανάλογα με τον τύπο της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Έτσι, οι παράγοντες που καθιστούν τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανθρακυκλίνες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας^{2,41,42} είναι το γυναικείο φύλο, η ηλικία <18 ή >65 ετών, το σωματικό βάρος ≥ 70 κιλά, η συνολική δόση ανθρακυκλινών, η νεφρική ανεπάρκεια, η προηγούμενη ή η ταυτόχρονη ΑΚΘ που περιλαμβάνει την καρδιά, η συγχορήγηση αλκυλιούντων παραγόντων,

αντιμικροσωληναριακών φαρμάκων, ανοσολογικών ή στοχευμένων θεραπειών, η κακή λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, η προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση, νόσοι που σχετίζονται με αυξημένο τοιχωματικό στρες του μυοκαρδίου, καθώς και γενετικοί παράγοντες (ABCC2 rs8187710, CYBA rs4673, RAC2 rs13058338). Οι μέγιστες συνιστώμενες συνολικές δόσεις⁴³ ανθρακυκλινών που θεωρούνται γενικά ασφαλείς παρατίθενται στον Πίνακα 4. Να σημειωθεί όμως

Πίνακας 4. Μέγιστες συνιστώμενες δόσεις ανθρακυκλινών

Φάρμακο	Μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση (mg/m ²)
Daunorubicin	600
Doxorubicin	450
Epirubicin	900
Idarubicin- IV	150
Idarubicin- PO	400
Mitoxanthone	160

ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιοτοξικότητας υφίσταται ακόμα και με χαμηλότερες δόσεις σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου⁴².

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των υποδοχέων HER2 και ειδικά trastuzumab, η προηγηθείσα (σε σύντομο χρονικό διάστημα) ή η ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες, η ηλικία >65 ετών, το BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προηγηθείσα ΑΚΘ και η προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας υποδεικνύουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.^{2,44} Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, η υπέρταση και η προϋπάρχουσα ΚΑ νόσος είναι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας,² ενώ είναι γνωστό ότι κάποια φάρμακα είναι περισσότερο καρδιοτοξικά από τα άλλα εντός της ίδιας κατηγορίας. Συγκεκριμένα, το vandetanib που χρησιμοποιείται στον προχωρημένο μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς, είναι το πιο καρδιοτο-

ξικό από την κατηγορία των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης⁴⁵. Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors), των οποίων ο σημαντικότερος τύπος καρδιοτοξικότητας λόγω της υψηλής θνητότητας είναι η μυοκαρδίτιδα. Παράγοντες κινδύνου γι' αυτήν είναι πρωτευόντως η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία (π.χ. συγχορήγηση ενός αναστολέα της CTLA-4 με έναν αναστολέα της PD-1) και ακολουθούν η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες κατηγορίες χημειοθεραπευτικών (π.χ. ανθρακυκλίνες), η υποκείμενη ΚΑ νόσος, η υποκείμενη αυτοάνοση νόσος (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σαρκοείδωση), η ταυτόχρονη εκδήλωση άλλων ανοσολογικών τοξικών δράσεων (π.χ. μυοσίτιδα), καθώς και γενετικοί παράγοντες^{3,46}.

2. Ισχαιμία μυοκαρδίου

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας μυοκαρδίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 ⁴⁷. Επιπρόσθετα, αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου για την επαγόμενη από την ΑΚΘ ΣΝ, η νεαρή ηλικία (<25 ετών), η περιοχή ακτινοβολήσης, ειδικά το αριστερό ημιθωράκιο, η συνολική δόση της ακτινοβολίας ($\geq 30\text{Gy}$), το κλάσμα ακτινοβολίας $\geq 2\text{Gy}$, η έλλειψη προστασίας της καρδιάς, η ταυτόχρονη χορήγηση ΧΜΘ και ειδικά ανθρακυκλινών και η παρουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία και το κάπνισμα, αυξάνουν σημα-

ντικά τον κίνδυνο του ασθενούς.^{2,48} Η ΑΚΘ για νόσο του Hodgkin, νεοπλασία αριστερού μαστού ή καρκίνο πνεύμονα συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ.

3. Αρρυθμίες

Οι αρρυθμίες που ενδέχεται να εμφανίσουν οι ασθενείς με νεοπλασία πριν, στη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, διακρίνονται σε διαταραχές αγωγής, βραδυαρρυθμίες, κολπική ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες και κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή⁴⁹. Κάθε τύπος αρρυθμίας συσχετίζεται με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, ενώ κάποιες, όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες και οι ανθρακυκλίνες δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν περισσότερες από μία. Αρκετά είναι τα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί για παράταση του QT με κυριότερο το τριοξειδίο του αρσενικού και τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης και κυρίως τη vandetanib.² Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του QT σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζονται με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπομαγνησισαιμία), υποθυρεοειδισμό, ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων που παρατείνουν το QT, όπως είναι αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά, αντιεμετικά κλπ, αλλά και με το γυναικείο φύλο, την προχωρημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, το ατομικό αναμνηστικό συγκοπής, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, καρδιακής νόσου, νεφρικής δυσλειτουργίας και διαταραχών της ηπατικής βιοχημείας².

Πίνακας 5. Χημειοθεραπευτικά φάρμακα που συσχετίζονται με μυοκαρδιακή ισχαιμία

Αντιμεταβολίτες 5-Fthorouracil (5-FU) Capecitabine	Αντιβιοτικά κατά των όγκων Bleomycine
Αντιμικροσωληναριακά Paclitaxel	Αναστολείς VEGF Aflibercept
Αλκυλιούντες παράγοντες Cisplatin	Αλκαλοειδή Etoposide Vincristine
Μονοκλωνικά αντισώματα Bevacizumab Ramucirumab Rituximab	Αναστολείς αρωματάσης, θεραπεία αποστέρησης ανδρογόνων Anastrozole Letrozole Εξεμεστάνη
TKIs (VEGF ή BCR-ABL) Sorafenib Sunitinib Pazopanib Nilotinib Ponatinib	Ταξάνες Paclitaxel Docetaxel
All-trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA)	Ιντερλευκίνη-2 (IL-2), Ιντερφερόνη Άλφα (IFN)

4. Αρτηριακή υπέρταση

Ο κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης ή απορρύθμισης προϋπάρχουσας υπέρτασης στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία κάποιας νεοπλασίας, είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά τη χρήση αναστολέων του VEGF και ειδικά bevacizumab, sorafenib και sunitinib. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία του ασθενούς, το ιστορικό υπέρτασης ή ΚΑ νόσου, ο τύπος του καρκίνου (νεφρού ή μη), ο τύπος, η δόση και το σχήμα χορήγησης των χημειοθεραπευτικών και οι υπόλοιπες συγχρόνως χορηγούμενες θεραπείες².

5. Διαταραχές των βαλβίδων

Υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, ειδικά >30 Gy στην περιοχή της καρδιάς, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης βαλβιδοπάθειας.

6. Νόσοι περικαρδίου

Ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας περικαρδίτιδας είναι αυξημένος κατά τη χορήγηση συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών (ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη, κυταραμπίνη και μπλεομυκίνη) και λιγότερο κατά την ΑΚΘ όγκων του μεσοθωρακίου ή του θώρακα. Χρόνια περικαρδίτιδα ή και επιπωματισμός μπορεί να εμφανιστούν μήνες ή και χρόνια μετά από την ΑΚΘ.

7. Θρομβοεμβολική νόσος

Αρτηριακές θρομβώσεις

Οι αρτηριακές θρομβώσεις δεν είναι ιδιαίτερα συχνές στους ασθενείς με καρκίνο, αλλά ο κίνδυνος εμφάνισής τους αυξάνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος, μαστού, πνεύμονα και ορθοσιγμοειδούς, ειδικά υπό θεραπεία με ανθρακυκλίνες, ταξάνες, πλατίνα ή αναστολείς του VEGF καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό ορμονική θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης.

Φλεβικές θρομβώσεις

Οι φλεβικές θρομβώσεις είναι συχνότερες από τις αρτηριακές και αποτελούν τη βασική αιτία θανάτου μετά από χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με καρκίνο. Ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης σχετίζεται με την πρωτοπαθή εντόπιση του νεοπλάσματος (κυρίως πάγκρεας, εγκέφα-

λος, στομάχι, νεφρός, πνεύμονας, λέμφωμα, μυέλωμα), με τον τύπο του (συχνότερα αδενοκαρκίνωμα), με το στάδιο της νόσου (αυξημένος ο κίνδυνος στη μετασταστική νόσο) και την αρχική περίοδο από τη διάγνωσή του. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης περιλαμβάνουν δημογραφικούς παράγοντες (γυναικείο φύλο, προχωρημένη ηλικία, αφρικανική καταγωγή), την πτωχή λειτουργική κατάσταση, συνοσηρότητες όπως είναι η λοίμωξη, η χρόνια νεφρική νόσος, η πνευμονοπάθεια, η αθηρωματική νόσος, η παχυσαρκία και το ιστορικό φλεβοθρόμβωσης και θρομβοφιλίας. Τέλος, παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως ένα εκτεταμένο χειρουργείο, η νοσηλεία, οι κεντρικοί φλεβοκαθετήρες, οι μεταγγίσεις, ο συνδυασμός ΧΜΘς και αναστολέων του VEGF ή ταμοξιφαίνης με αναστολείς αρωματάσης αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο².

8. Πνευμονική υπέρταση

Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής υπέρτασης εμφανίζουν οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και όσοι λαμβάνουν dasatinib, αλλά και κυκλοφωσφαμίδη και άλλους αλκυλιούντες παράγοντες².

9. Περιφερική αρτηριοπάθεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης nilotinib, ponatinib και οι αναστολείς του BCR-ABL αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο περιφερικής αγγειοπάθειας, ενώ ο κίνδυνος εγκεφαλικού επει-

Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία υπό nilotinib ή ponatinib

Παράγοντες κινδύνου
Προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες (για ανάπτυξη υπερχοληστερολαιμίας ή διαβήτη)
Προχωρημένη ηλικία
Ανδρικό φύλο
Επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις
Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής: κάπνισμα, παχυσαρκία, ατελής συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή
Προϋπάρχουσες συνοσηρότητες: υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης, θρόμβωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, άλλες αρτηριοπάθειες
Δοσολογία: υψηλές δόσεις nilotinib ή (800mg/ημέρα) ή ponatinib (45mg/ημέρα)
Διαδοχική έκθεση σε nilotinib και ponatinib
Μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης σε nilotinib ή ponatinib

σοδίου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς μετά ΑΚΘ μεσοθωρακίου, τραχήλου ή κρανίου². Στον Πίνακα 6 παρατίθενται οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υπό nilotinib ή ponatinib για χρόνια μυελογενή λευχαιμία⁵⁰.

Συμπέρασμα

Πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας είναι αναγκαία η εκτίμηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας από τη θεραπεία αυτή. Κατά γενική ομολογία, απαιτείται τόσο η εκτίμηση βασικών παραμέτρων που αφορούν το προφίλ του ασθενούς, όσο και η σε βάθος γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΑ που σχετίζονται με την αντινεοπλασματική θεραπεία που πρόκει-

ται να χορηγηθεί. Το μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου της MAYO Clinic²⁴, που υπολογίζει τον κίνδυνο εμφάνισης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας μετά από ΧΜΘ, έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη χωρίς ωστόσο να έχει ελεγχθεί συστηματικά η προγνωστική του αξία ιδιαίτερα με τη χρήση νεώτερων αντινεοπλασματικών φαρμάκων (αναστολέων πρωτεοσώματος, μονοκλωνικών αντισωμάτων κλπ).

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει κατανοητό ότι η πρώιμη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας (καρδιακής δυσλειτουργίας ή βλάβης), όπως και η παροχή εγκαίρως κατάλληλης ΚΑ φροντίδας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών⁵¹. Η σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης της καρδιακής δυσλειτουργίας έγκειται στην όσο το δυνατόν πιο πρώιμη έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια με στόχο ακόμη και την αναστροφή της καρδιακής βλάβης, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται και ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Τεχνικές απεικόνισης για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας

Α) Υπερηχοκαρδιογραφία

Η δύο διαστάσεων (2Δ) υπερηχοκαρδιογραφία είναι η πιο διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδος

για την εκτίμηση των ασθενών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος δυνητικά της καρδιοτοξικής θεραπείας⁵². Περιορισμός της μεθόδου αποτελεί η χρονική μεταβλητότητα που κυμαίνεται σε ποσοστά 8-10% όσον αφορά στη δισδιάστατη απεικόνιση⁵³. Το μειονέκτημα αυτό μπορεί να αντιμετωπισθεί με τη χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, ειδικά σε άτομα με ανεπαρκή ποιότητα ακουστικών παραθύρων⁵⁴. Η τριδιάστατη (3Δ) απεικόνιση επίσης βελτιώνει σημαντικά την ακρίβεια και την αναπαραγωγιμότητα αλλά μπορεί να μην είναι εύκολα διαθέσιμη σε όλα τα εργαστήρια. Όμως ο υπολογισμός του 3Δ ΚΕ όπως προτείνεται και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία² παρουσιάζει σαφώς μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά και μεγαλύτερη συσχέτιση με το ΚΕ που υπολογίζεται με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (ΜΤΚ)^{55,56}. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει εστιαστεί στην ανάπτυξη επιπρόσθετων υπερη-

χοκαρδιογραφικών παραμέτρων με στόχο την ανίχνευση υποκλινικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Καθώς η διαστολική δυσλειτουργία τυπικά προηγείται της συστολικής δυσλειτουργίας, η διαπίστωση διαστολικής δυσλειτουργίας υπερηχοκαρδιογραφικά κατά τη χορήγηση ΧΜΘ έχει αποδειχθεί ως ένας πρώιμος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης καρδιοτοξικότητας⁵⁷. Χρήσιμες μετρήσεις περιλαμβάνουν τον υπολογισμό της ταχύτητας κατά τη συστολή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στο πλάγιο τοίχωμα (S') με το 'tissue doppler imaging' (TDI) ή το 'mitral annular plane systolic excursion' (MAPSE). Πιο πρόσφατα η 'speckle tracking' (ST) υπερηχοκαρδιογραφία με τον προσδιορισμό του 'global longitudinal strain' (GLS) έχει προταθεί για την ανίχνευση υποκλινικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας και ειδικότητας της μεθόδου (της τάξης του 65 και 94% αντίστοιχα)⁵⁸. Καθώς εξαρτάται λιγότερο από τις μεταβολές του όγκου σε σύγκριση με το ΚΕ, το GLS παρουσιάζει μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε μεγάλη σειρά μελετών⁵⁸⁻⁶⁴ για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας τόσο από ΧΜΘ όσο και από ΑΚΘ. Ελάττωση του strain <8% από την αρχική τιμή δε φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική, ενώ μείωση >15% θεωρείται παθολογική⁶⁵. Αν δεν υπάρχει baseline τιμή αναφοράς του GLS πριν την έναρξη θεραπείας καρκίνου, η απόλυτη τιμή GLS < 19% είναι επίσης ενδεικτική εμφάνισης καρδιοτοξικότητας⁶⁵. Η παρακολούθηση υπερηχοκαρδιογραφικά του ασθενούς στην έναρξη, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της

ΧΜΘ πρέπει να γίνεται ιδανικά στο ίδιο μηχάνημα, με το ίδιο λογισμικό (software), ακόμη και από τον ίδιο υπερηχοκαρδιογραφιστή, με στόχο τη μείωση των "intra-inter" αποκλίσεων μεταξύ των διαφόρων υπερηχογραφικών εργαστηρίων.

Β) Πυρηνική Ιατρική

Οι οδηγίες της αμερικανικής εταιρείας κλινικής ογκολογίας, όπως και της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας συστήνουν τη μέθοδο MUGA (multiple gated acquisition) για την εκτίμηση του ΚΕ όταν αυτή δεν είναι δυνατή με την υπερηχοκαρδιογραφία ή τη ΜΤΚ. Περιορισμός της μεθόδου είναι η έκθεση στην ακτινοβολία, αποτελώντας σημαντικό μειονέκτημα για τον παιδιατρικό πληθυσμό όπως και για τους ασθενείς που ακτινοβολούνται επιπλέον ως μέρος της θεραπείας τους για τον καρκίνο⁶⁶. Το τελευταίο ισχύει⁶⁷ ως περιορισμός και για τη χρήση του σπινθηρογράφηματος στην πρώιμη ανίχνευση καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες με χαμηλή όμως ευαισθησία (53%). Επιπρόσθετα, η τομογραφία που χρησιμοποιεί την εκπομπή ποζιτρονίων (PET) είναι η βέλτιστη τεχνική για την εκτίμηση του μεταβολισμού και της διέγερσης του μυοκαρδίου, γεγονός που οφείλεται στην υψηλή χρονική και χωροταξική ανάλυση όπως και στην υψηλή ευαισθησία και ακρίβεια. Όμως υπάρχει περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών του PET στην παρακολούθηση ασθενών για ανίχνευση καρδιοτοξικότητας⁶⁸. Το πρόβλημα με όλες τις παραπάνω μεθόδους απεικόνισης είναι το κόστος τους και η

περιορισμένη διαθεσιμότητά τους ειδικά στην Ελλάδα.

Γ) Αξονική τομογραφία

Η θεραπεία με ακτινοβολία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου με συχνή προσβολή του στομίου των στεφανιαίων αρτηριών. Η αξονική στεφανιογραφία⁶⁹ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin που ακτινοβολήθηκαν στο μεσοθωράκιο ανέδειξε 7 φορές μεγαλύτερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον με την αξονική τομογραφία έχει ο έλεγχος των μεγάλων αγγείων και ιδιαίτερα η διαμόρφωση πορσελανοειδούς αρτηίας, εύρημα που παρατηρείται σε ασθενείς μέχρι και 10-20 χρόνια μετά την ΑΚΘ⁷⁰. Η αξονική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του περικαρδίου για πιθανή παρουσία συλλογής ή άλλης παθολογίας που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου, κυρίως πάλι με την ακτινοβολία.

Δ) Μαγνητική τομογραφία

Η ΜΤΚ είναι η βέλτιστη μέθοδος απεικόνισης για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας με πλεονεκτήματα την ακρίβεια, την αναπαραγωγικότητα και την ικανότητα να ανιχνεύσει και υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία^{2,71}. Η καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ίνωσης ή ουλής τοπικά, όμως είναι σπάνιο εύρημα στους ασθενείς που λαμβάνουν ΧΜΘ⁷². Οποσδήποτε η ΜΤΚ ή η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προκειμένου να επανελεγχθεί το ΚΕ που

υπολογίζεται μεταξύ των τιμών 50-59% με τη 2Δ υπερηχοκαρδιογραφία σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία για καρκίνο, καθώς η τιμή 50% παραμένει το κατώτερο όριο-‘κατώφλι’ που ο ογκολόγος λαμβάνει υπόψη του προκειμένου να αποφασίσει τη συνέχιση ή όχι της θεραπείας κατά του καρκίνου⁷³. Βέβαια μερικές φορές η διενέργεια 2Δ ή 3Δ υπερηχοκαρδιογραφίας είναι αρκετά απαιτητική ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο μαστού λόγω της διήθησης της περιοχής από τον όγκο ή της μαστεκτομής ή της τοποθέτησης εμφυτευμάτων. Η χορήγηση μέσου ηχοαντίθεσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, όμως στην περίπτωση που και πάλι υπάρχει αμφιβολία η διενέργεια ΜΤΚ είναι τότε απαραίτητη. Οι περιορισμοί στη χρήση της είναι ότι δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με εμφυτεύσιμες συσκευές στην καρδιά, η κλειστοφοβία, η περιορισμένη διαθεσιμότητα (ειδικά στην Ελλάδα) και το πολύ υψηλό κόστος σε σύγκριση με την υπερηχοκαρδιογραφία.

Στρατηγικές παρακολούθησης των ασθενών

Για την πρόωπη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας μία σωστή στρατηγική περιλαμβάνει έλεγχο των βιοδεικτών και εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας με την κατάλληλη απεικονιστική μέθοδο πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου (baseline εκτίμηση), κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε τακτά χρονικά διαστήματα και μετά την ολοκλήρωση αυτής.

A) Εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας (baseline)

Η αρχική καρδιολογική εκτίμηση είναι πολύ σημαντική, με στόχο τον προσδιορισμό του εξατομικευμένου κινδύνου καρδιοτοξικότητας² για κάθε ασθενή, ειδικά σε άτομα με γνωστή (πριν την έναρξη θεραπείας για τον καρκίνο) ΚΑ νόσο.⁶⁵ Θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν κάποιο χημειοθεραπευτικό παράγοντα, ακόμη και παράγοντα χωρίς τεκμηριωμένη μέχρι σήμερα καρδιοτοξικότητα, καθώς νέες χημειοθεραπευτικές ουσίες (κυρίως ανοσολογικές) εισάγονται συνεχώς στη θεραπεία των νεοπλασμάτων για τις οποίες δεν έχουμε καθόλου στοιχεία. Απεικονιστικά συστήνεται η 3Δ υπερηχοκαρδιογραφία και ο υπολογισμός του GLS, όπου ακόμη κι αν δεν είναι εφικτά τα βέλτιστα ακουστικά παράθυρα αυτό δεν είναι απαγορευτικό για τη χρήση της μεθόδου, καθώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην παρακολούθηση του ασθενούς σημασία έχουν οι μεταβολές του 3Δ ΚΕ και/ή του GLS από τις αρχικές τιμές. Η πραγματοποίηση ΜΤΚ στη 'baseline' εκτίμηση του ασθενούς συστήνεται στην περίπτωση πολύ χαμηλής ποιότητας ακουστικών παραθύρων στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα ή σε οριακή τιμή του ΚΕ ή σε περίπτωση αντιφατικών μετρήσεων του ΚΕ κατά τη συστηματική παρακολούθηση. Επίσης, υπολογισμός των βιοδεικτών όπως των νατριουρητικών πεπτιδίων και της τροπονίνης θα πρέπει να διεξάγεται ιδανικά πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου, αν και δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά

στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτή τη στρατηγική.

B) Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Στην παρούσα φάση για τη συστηματική παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε ΧΜΘ±ΑΚΘ χρησιμοποιείται πιο συχνά το ΚΕ. Όσον αφορά στις ανθρακυκλίνες συστήνεται σε χορήγηση 'doxorubicin' ή κάποιου αναλόγου σε δόση >240 mg/m², εκτίμηση του ΚΕ και στη συνέχεια επανεκτίμηση για κάθε 50 mg/m² δόσης που προστίθενται στη θεραπεία. Επανεκτίμηση συστήνεται 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Στην περίπτωση του 'trastuzumab' ή αναλόγων του, η παρακολούθηση περιλαμβάνει επανεκτίμηση κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στο τέλος αυτής². Όμως επιπρόσθετης αξίας για μία ολοκληρωμένη καρδιολογική παρακολούθηση είναι και η πρώιμη ανίχνευση της υποκλινικής δυσλειτουργίας της ΑΚ. Προς αυτή την κατεύθυνση προτείνεται μαζί με τον υπολογισμό του ΚΕ να γίνεται και ο προσδιορισμός του GLS και της τροπονίνης και η σύγκρισή αυτών με τις αρχικές τιμές. Πράγματι η προσθήκη παραμέτρων (όπως οι μετρήσεις με TDI) μέσω ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου παρακολούθησης^{74,75} αυξάνει την ευαισθησία πρώιμης ανίχνευσης δυσλειτουργίας της ΑΚ. Επομένως, καθώς οι μελέτες που σχετίζονται με την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για κάποιο νεόπλασμα είναι περιορισμένες και δεν υπάρχει πρωτόκολλο-πρότυπο κοινά αποδεκτό, με στόχο την

πρώιμη διάγνωση, κάθε καρδιο-ογκολογική κλινική θα πρέπει να αναπτύξει ένα το οποίο θα εφαρμόζεται συστηματικά σε όλους τους ασθενείς. Αυτό οπωσδήποτε θα πρέπει να περιλαμβάνει αρχική εκτίμηση με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα οποία θα επαναλαμβάνονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Υπερηχοκαρδιογραφικά ο υπολογισμός του KE (κατά προτίμηση των 3Δ KE) είναι θεμελιώδους σημασίας αλλά επίσης και η εκτίμηση του GLS προτείνεται ως πιο ευαίσθητος δείκτης της υποκλινικής δυσλειτουργίας της ΑΚ. Επιπρόσθετα ο προσδιορισμός της τροπονίνης (ειδικά σε θεραπεία με ανθρακυκλίνες) είναι επιθυμητός. Κάθε παθολογική απόκλιση κάποιας από τις προαναφερόμενες παραμέτρους (ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων) θα πρέπει να οδηγεί σε μία πολυεπίπεδη συζήτηση του καρδιολόγου με τον ογκολόγο, με στόχο να καθορισθεί συγκεκριμένο πλαίσιο παρακολούθησης της καρδιοτοξικότητας, να εξετασθεί η περίπτωση έναρξης καρδιοπροφυλακτικών φαρμάκων και η πιθανότητα διακοπής ή τροποποίησης της αγωγής για τον καρκίνο.

Συμπέρασμα

Για την πρώιμη διάγνωση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας μετά από χορήγηση ΧΜΘ, οι νεώτερες απεικονιστικές υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές (GLS), η υπερηχοκαρδιογραφία τριών διαστάσεων και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχουν υψηλότερη ακρίβεια συγκριτικά με τις κλασσικές τεχνικές των υπερήχων και την υπε-

ρηχοκαρδιογραφία 2 διαστάσεων. Η αξονική στεφανιογραφία είναι αρκετά χρήσιμη απεικονιστική τεχνική για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και νοσημάτων του περικαρδίου σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΑΚΘ.

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Εισαγωγή

Η χρήση βιοδεικτών για την πρώιμη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα και αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο τους. Εκτενέστερα έχουν μελετηθεί οι τροπονίνες I και T, το BNP και το NT-proBNP, ενώ άλλοι βιοδείκτες όπως η galectin-3 και η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη (hs-CRP) είναι ακόμα υπό διερεύνηση (Πίνακας 7)⁷⁶. Επειδή η υιοθέτηση των βιοδεικτών στην κλινική πράξη θα επηρεάσει αναμφίβολα τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει προηγουμένως να έχει αποκλεισθεί ή περιοριστεί η πιθανότητα να οδηγήσουν σε εσφαλμένες διαγνώσεις, καθώς επίσης και να έχει συνυπολογισθεί η αύξηση του κόστους που θα επιφέρει η χρήση τους⁷⁷.

Τροπονίνη

Τα πιο σαφή δεδομένα για την χρησιμότητα των τροπονινών στην **πρώιμη διάγνωση καρδιοτοξικότητας** προέρχονται από μελέτες ασθενών που έλαβαν ΧΜΘ με σχήματα που περιείχαν κυρίως, αλλά όχι μόνο, ανθρακυκλίνες ή ανάλογα

τους⁷⁸. Επιπλέον, ο προσδιορισμός των επιπέδων της τροπονίνης μπορεί να προβλέψει και την **βαρύτητα** της καρδιοτοξικότητας^{79,80}. Επίσης, η τροπονίνη I, ίσως, να μπορεί να υποδείξει την **έναρξη αγωγής**, όπως η χορήγηση β αποκλειστών και α-MEA^{81,82,83} **που πιθανά προφυλάσσει από την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας**, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο⁸⁴. Τέλος, η αρνητική προγνωστική αξία για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας από το συνδυασμό των επιπέδων τροπονίνης I

Πίνακας 7. Βιοδείκτες υπό διερεύνηση για τη διάγνωση της Καρδιοτοξικότητας

MPO
MicroRNA
Peripheral blood mononuclear cell gene expression profile
ST-2
GDF-15
Galectin-3
Hs-CRP

MPO: Μυελοπεροξειδάση, **ST-2:** Τμήμα του Υποδοχέα της Ιντερλευκίνης-1, **GDF-15:** Παράγοντας αύξησης/διαφοροποίησης 15, **Hs-CRP:** Υψηλής Ευαισθησίας Τροπονίνη

υψηλής ευαισθησίας και της **επιμήκους συστολικής παραμόρφωσης** (peak systolic longitudinal strain) ανέρχεται στο 91% όταν οι τιμές και των δύο παραμέτρων βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων.^{60,62} Εκτός από την τροπονίνη I φαίνεται πως και η **τροπονίνη T** μπορεί να προβλέψει καρδιοτοξικότητα⁸⁵. Όμως η τροπονίνη I έχει μεγαλύτερη ευαισθησία^{86,87} στην διάγνωση μυοκαρδιακής βλάβης από ΧΜΘ. Πρέπει βέβαια να αναφερθεί πως στη βιβλιογραφία **δεν υπάρχει πλήρης ομοφωνία** ως προς την χρήση της τροπονίνης για την πρόβλεψη καρδιοτοξικότητας μετά από ΧΜΘ, ακόμα και μετά χορήγηση ανθρακυκλινών^{61,88}. Όσο για την καρδιοτοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση **trastuzumab**⁸⁹ καθώς και **αντι-VEGF θεραπειών**^{90,91} δεν φαίνεται, από τα έως τώρα δεδομένα, να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.

Όμως η χρήση της τροπονίνης για την παρακολούθηση ασθενών υπό ΧΜΘ παρουσιάζει **πρακτικές δυσκολίες**. Καταρχάς, το ακριβές χρονικό διάστημα κατά το οποίο πρέπει να προσδιοριστεί η τροπονίνη είναι άγνωστο^{78,80}. Κατά δεύτερο λόγο, δεν υπάρχει καθορισμένο ανώτατο όριο τιμών τροπονίνης πάνω από το οποίο θα προβλέπεται η καρδιοτοξικότητα⁷⁷. Πέρα από αυτό οι ογκολογικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά συνοσηρότητες, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης⁷⁶. Τέλος, η ίδια η πρόοδος της νεοπλασίας μπορεί να αποτελέσει αίτιο υποκλινικής μυοκαρδιακής βλάβης^{92,93} όπου αυξημένες τιμές τροπονίνης παρα-

τηρούνται ακόμα και πριν την έναρξη της ΧΜΘ. Από την άλλη μεριά φαίνεται πως οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές τροπονίνης κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας έτσι ώστε η στενή παρακολούθηση με απεικονιστικές τεχνικές και η χορήγηση φαρμακευτικής καρδιοπροφύλαξης δεν είναι απαραίτητη⁸⁰. Συμπερασματικά, η χρήση της τροπονίνης⁷⁷ στην παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Διάφοροι αλγόριθμοι⁶⁵, οι οποίοι συνδυάζουν τον προσδιορισμό των επιπέδων της τροπονίνης με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών, έχουν προταθεί. Πρέπει όμως κανείς να γνωρίζει ότι αυτοί οι αλγόριθμοι βασίζονται σε γνώμες ειδικών και όχι σε στοιχεία τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Νατριουρητικά Πεπτίδια

Ο πιθανός ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην πρόβλεψη καρδιοτοξικότητας μετά από ΧΜΘ, κυρίως με **ανθρακυκλίνες**, αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών με ορισμένες μόνο από αυτές να δείχνουν θετική συσχέτιση⁹⁴⁻⁹⁷, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητά τους.^{60,62,75,98} Στην περίπτωση θεραπείας με **trastuzumab** η παρακολούθηση των επιπέδων του BNP δεν φάνηκε πως μπορεί να προβλέψει καρδιοτοξικότητα⁶¹. Η έλλειψη ομοφωνίας στα αποτελέσματα⁷⁶ μπορεί να οφείλεται στο σχεδιασμό των μελετών, στο μικρό αριθμό ασθενών που μελετήθηκαν και στην απουσία σαφώς καθορισμένων ορίων. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη πως τα επίπεδα των νατριουρητικών πε-

πτιδίων επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και η νεφρική λειτουργία. Επιπλέον η ίδια η νεοπλασία είναι σε θέση να επηρεάσει τις τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων⁹⁹. Άλλοι ερευνητές¹⁰⁰ παρατήρησαν πως σε ογκολογικούς ασθενείς υπάρχει θετική σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων BNP και δεικτών φλεγμονής, η οποία προκαλείται από το ίδιο το ογκολογικό νόσημα.

Συμπερασματικά η θέση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί και περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες.

Συμπέρασμα

Η χρήση βιοδεικτών στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας από τη χορήγηση αντινεοπλασματικών θεραπειών, είναι αρκετά υποσχόμενη χωρίς ωστόσο να υπάρχει συμφωνία για την ακριβή θέση τους στην κλινική πράξη.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Εισαγωγή

Η πρόληψη της εμφάνισης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας μετά από χορήγηση αντινεοπλασματικών θεραπειών, καθώς επίσης και η αντιμετώπιση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας εφόσον αυτή εμφανιστεί είναι η σημαντικότερη ίσως συνεισφορά του καρδιολόγου στην επιτυχή έκβαση του ογκολογικού ασθενούς.

A. Πρώιμη πρόληψη πριν τη χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας

Συνίσταται στην παρέμβαση προ της χορήγησης της ογκολογικής θεραπείας και στοχεύει στην κινητοποίηση των ογκολογικών ασθενών για υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών κανόνων προς αποφυγή της ανάδυσης προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου. Η επιλογή της ογκολογικής θεραπείας θα πρέπει να εδράζεται τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια αυτής με συνεκτίμηση της βραχυ- και μακροπρόθεσμης τοξικότητας, κύρια έκφανση των οποίων αποτελούν οι ΚΑ επιπλοκές. Εάν εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντινεοπλασματικοί παρά-

γοντες με παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα αλλά μικρότερη καρδιοτοξική δράση πρέπει να προτιμηθούν. Συνυπάρχουσες ΚΑ νόσοι (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, συστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας, αρρυθμίες) και προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα) αυξάνουν τον κίνδυνο της καρδιοτοξικότητας¹⁰¹ και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται δραστικά ώστε να ευνοείται η απρόσκοπτη χορήγηση της αντινεοπλασματικής αγωγής. Οι ανωτέρω συστάσεις βασίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα που προϋποθέτουν την ύπαρξη φυσιολογικού ΚΑ συστήματος προ της χορήγησης της αγωγής έναντι του καρκίνου για να μειωθεί ο μελλοντικός κίνδυνος καρδιακής δυσλειτουργίας¹⁰²⁻¹⁰⁹.

B. Πρωτογενής πρόληψη κατά τη χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας

Η πρωτογενής πρόληψη αποσκοπεί στην εφαρμογή καρδιοπροστατευτικών στρατηγικών κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιοτοξικότητας προκειμένου να ελαχιστοποι-

ηθούν οι ΚΑ επιπλοκές. Ο κίνδυνος ανάπτυξης δυσμενών ΚΑ συμβάντων συναρθρώνεται αφ' ενός με την καρδιοτοξική δυναμική των επιμέρους ογκολογικών θεραπειών, τη δοσολογία, τη συγχορήγηση πολλαπλών αντινεοπλασματικών παραγόντων, τη συνακόλουθη ΑΚΘ και αφ' ετέρου με την εξατομικευμένη επιτομή κινδύνου κάθε ασθενούς στη βάση συρροής πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ή προϋπάρχουσας δομικής καρδιακής νόσου. Δεδομένης της δοσοεξαρτώμενης και αθροιστικής καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών προτείνονται χειρισμοί στην πρωτογενή πρόληψη που αποσκοπούν στην τροποποίηση των φαρμακοκινητικών ή των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους¹¹⁰.

1. Τροποποίηση φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των ανθρακυκλινών

i) Συνεχής βραδεία έγχυση των ανθρακυκλινών έναντι της καθιερωμένης bolus χορήγησης (κυμαινόμενη από 6-96 h). Η παρατεταμένη έγχυση δεν επηρεάζει το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) που καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα τους και συσχετίζεται με την αντινεοπλασματική τους δράση αλλά μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και κατ' επέκταση την άθροιση του φαρμάκου στο μυοκάρδιο. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν τετραπλάσιος όταν χρησιμοποιείτο η bolus χορήγηση σύμφωνα με μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν τη συνεχή έγχυση vs bolus χορήγησης¹¹¹. Όμως το συγκριτικό πλεονέκτημα της συνεχούς έγχυσης εξασθενίζει εάν ληφθεί υπ' όψιν ότι αυτή απαιτεί

παράταση της νοσηλείας, αυξάνει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (μυελοτοξικότητα) ενώ δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής δυσλειτουργίας όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά πάσχοντα από Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία.

ii) Η ενκαψυλίωση του μορίου των ανθρακυκλινών σε λιποσωμιακό φορέα επιτρέπει μια ελεγχόμενη και στοχευμένη ροή του φαρμάκου επιτυγχάνοντας παρόμοια αποτελεσματικότητα με μικρότερο εκτός στόχου όγκο κατανομής και μικρότερη έκθεση του μυοκαρδίου σε ελεύθερες ανθρακυκλίνες. Κοινό εύρημα των μελετών αποτελεί το όφελος ως προς τη μείωση της καρδιοτοξικότητας με τη χρήση της λιποσωμιακής δοξουβικίνης^{111,112}. Ωστόσο οι λιποσωμιακές μορφές των ανθρακυκλινών έχουν λάβει ενδείξεις μόνο για συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις (ανθεκτικός καρκίνος ωοθηκών, μεταστατικός καρκίνος μαστού, σχετιζόμενο με το AIDS σάρκωμα Kaposi, πολλαπλούν μυέλωμα κατόπιν αστοχίας της θεραπείας πρώτης γραμμής) καθώς οι μελέτες που ήλεγξαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τους αφορούσαν σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο.

2. Τροποποίηση φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των ανθρακυκλινών

Ο μόνος φαρμακευτικός παράγων που έχει παράσχει ικανή μαρτυρία ότι δρα ως καρδιοπροστατευτικός και έχει λάβει την αντίστοιχη έγκριση από το FDA είναι η dexrazoxane. Τρεις μετα-αναλύσεις που αρούνται δεδομένα από 4

κλινικές μελέτες καταδεικνύουν την ευνοϊκή δράση της όταν συγχρησιμοποιούνται με ανθρακυκλίνες επιτρέποντας την χορήγηση υψηλότερων δόσεων από τον ουδό που σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιακής δυσλειτουργίας^{111,113,114}. Αιτίαι που εγέρθησαν σε σχέση με τον αυξημένο κίνδυνο δευτεροπαθών νεοπλασμάτων από τη χορήγηση της dexrazoxane σε επιζήσαντα παιδιά με νόσο του Hodgkin που θεραπεύθηκαν με ανθρακυκλίνες και ετοποσίδη¹¹⁵ δεν επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες με μακρά παρακολούθηση. Αντιθέτως μετα-ανάλυση 17 μελετών σε 4.639 παιδιά που έλαβαν ανθρακυκλίνες συσχέτισε τη χρήση της dexrazoxane με μείωση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας κατά 71%, χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης δευτεροπαθών όγκων¹¹⁶. Επίσης πρόσφατη ανασκόπηση 13 κλινικών μελετών και 4 μετα-αναλύσεων επιβεβαίωσε ότι η dexrazoxane δεν επηρεάζει δυσμενώς την αντινεοπλασματική δράση των ανθρακυκλινών και δεν συσχετίζεται με εμφάνιση δευτεροπαθών νεοπλασμάτων¹¹⁷. Βάσει αυτού η Committee for Medicinal Products for Human Use αποφάσισε να άρει προηγηθείσα απόφαση αντένδειξης της χορήγησης dexrazoxane σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών που πρόκειται να λάβουν υψηλές δόσεις ανθρακυκλινών¹¹⁸. Παρά το γεγονός ότι η dexrazoxane έχει ένδειξη μόνο για γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει αθροιστική δόση >300mg/m² η χρήση της δύναται να επεκταθεί και στη θεραπεία άλλων νεοπλασμάτων¹¹⁹, αφού σταθμιστεί ο λόγος όφελος/κόστος, με εξαίρεση τα νοσήματα που θερα-

πεύονται με ανθρακυκλίνες και ετοποσίδη, ενώ δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης για ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χαμηλότερες δόσεις ανθρακυκλινών (doxorubicin <250mg/m² epirubicin <600mg.m²).

3. Ο ρόλος των καρδιαγγειακών φαρμάκων στην πρωτογενή πρόληψη

Με αποδεδειγμένο όφελος στην πρόληψη και θεραπεία της καρδιακής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης –αλδοστερόνης (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου-ACEIs, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II-ARBs, ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών MRA) και οι β-αναστολείς έχουν μελετηθεί στο πλαίσιο της προφύλαξης της καρδιακής λειτουργίας όταν χορηγούνται ανθρακυκλίνες ή/ και trastuzumab.

β-αναστολείς

Προκλινικές μελέτες σε β-αναστολείς συσχετίζουν τις αντι-αποπτωτικές και αντι-οξειδωτικές τους δράσεις τους με την πρόληψη της επαγόμενης από ανθρακυκλίνες μυοκαρδιακής βλάβης. Ειδικότερα η χρήση της καρβεδιλόλης άμβλυνη τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία¹²⁰. Οι παρατηρήσεις αυτές έδωσαν το έρεισμα για κλινικές μελέτες που όμως συμπεριέλαβαν μικρό (n<125) αριθμό ασθενών και απέφεραν ετερογενή αποτελέσματα εκτεινόμενα από επιβεβαίωση της ευνοϊκής δράσης στη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας που επέδειξαν η καρβεδιλόλη⁸² και η

νεμπιβολόλη¹²¹ έως την έλλειψη αποτελεσματικότητας της μετοπρολόλης¹²². Σε αναδρομική μελέτη 920 ασθενών με καρκίνο μαστού που έλαβαν ανθρακυκλίνες με ή χωρίς trastuzumab η χορήγηση οποιουδήποτε β-αναστολέα συνδυάστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας¹²³. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 940 ασθενείς συνθέτοντας δεδομένα 11 μελετών πριμοδοτεί τους β-αναστολείς με 71% μείωση του κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (RR:0,29 CI: 0,10-0,85) και βελτίωση του ΚΕ της αριστεράς κοιλίας¹²⁴. Όμως τα δεδομένα απέχουν από το να είναι συμπερασματικά όπως συνάγεται από την κριτική θεώρηση των αποτελεσμάτων¹²⁵ της μελέτης CECCY. Η μελέτη αυτή αποτελεί τη μεγαλύτερη τυχαioποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πρωτογενούς πρόληψης αφορώσα σε 200 γυναίκες με HER-2 αρνητικό καρκίνο μαστού που έλαβαν ανθρακυκλίνες σε αθροιστική δόση 240 mg/m², όπου η χρήση καρβεδιλόλης δεν επηρέασε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (μείωση του ΚΕ) παρά την παρατηρηθείσα μείωση των δευτερογενών καταληκτικών σημείων (μείωση τροπονίνης I, BNP και διαστολικής δυσλειτουργίας). Αναφύονται ως εκ τούτου ερωτήματα για το αν η περιστολή δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μπορεί να άγει κλινικές αποφάσεις χωρίς να έχει αποδειχτεί μείωση των σκληρών καταληκτικών σημείων όπως της νοσηρότητας από καρδιακή ανεπάρκεια ή της θνησιμότητας.

Αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Σε μετα-ανάλυση¹²⁶ 4 μελετών που εξέτασαν την προφυλακτική δράση της εναλαπρίλης, τελμισαρτάνης, καντεσαρτάνης^{84,127,128,129} και 2 μελετών που εξέτασαν τη συγχρόνηση β-αναστολέων και αναστολέων του άξονα σε παράλληλα σκέλη^{130,131}, παρατηρήθηκε βελτίωση του ΚΕ (συνήθους υποκατάστατου σημείου στις μελέτες καρδιοτοξικότητας) στους ασθενείς που έλαβαν ACEIs ή ARBs με μέση διαφορά 4,71% CI (0.38-9.03), p=0,03 παράλληλα όμως κατεγγραφή σημαντική ετερογένεια (I²=94% p<0,001). Η χρήση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης -αγγειοτενσίνης χαρακτηρίζεται από αντιφατικά αποτελέσματα και στις μελέτες που καταγράφεται όφελος, αυτό είναι σχετικά μικρό⁸¹. Στη μελέτη MANTICORE¹³¹ ενώ δεν εκάμφθη το πρωτογενές σημείο (μείωση της σχετιζόμενης με την τραστουζουμάμπη αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με HER 2 θετικό καρκίνο μαστού που έλαβαν επικουρική θεραπεία με trastuzumab) παρατηρήθηκαν λιγότερες αποσύρσεις από την ογκολογική θεραπεία στις ομάδες που έλαβαν καρδιοπροστατευτική αγωγή. Σε συνολική θεώρηση παρόλο που η κλασική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας κομίζει ενίοτε θετικά μηνύματα για την πρωτογενή αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με τον καρκίνο καρδιακής δυσλειτουργίας, τα οφέλη της δεν έχουν εξυφανθεί πλήρως στους υπό μελέτη πληθυσμούς πιθανόν λόγω του μικρού δείγματος ασθενών, των βραχέων διαστημάτων παρακολούθησης, διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων και διαφορετικού επιπέδου αρχικού κινδύ-

νου. Το όφελος της προφυλακτικής φαρμακευτικής θεραπευτικής αγωγής αφορά κυρίως σε ομάδες υψηλού κινδύνου (πχ. χρήση ανθρακυκλινών που ακολουθείται από trastuzumab, ασθενείς που μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ανθρακυκλινών θετικοποίησαν την τροπονίνη)^{84,123} ενώ δεν υπάρχει επί του παρόντος τυχαιοποιημένη μαρτυρία για σύσταση καρδιοπροστασίας σε ομάδες χαμηλού κινδύνου.

Γ. Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη στοχεύει στην παρεμπόδιση της εξέλιξης της καρδιοτοξικότητας μέσω της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου σε ασυμπτωματικό στάδιο με την αξιοποίηση των απεικονιστικών μεθόδων και των βιοδεικτών. Η έγκαιρη ανίχνευση της υποκλινικής μυοκαρδιακής βλάβης υπαγορεύει την κατάλληλη χρονοθέτηση της αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς υπό καρδιοτοξική θεραπεία θεωρούνται ως ανήκοντες στο στάδιο Α καρδιακής ανεπάρκειας και εάν εμφανίσουν ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας θα πρέπει να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά ως έχοντες στάδιο Β καρδιακής ανεπάρκειας². Πλην των φαρμακευτικών παρεμβάσεων η συμβολή της σωματικής άσκησης αναγνωρίζεται ως μείζονος σημασίας τόσο υπό το πρίσμα της δευτερογενούς όσο και της πρωτογενούς πρόληψης. Μάλιστα η σύγχρονη ογκολογία άσκησης προτείνει εξατομικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα που θα βελτιώσουν τη σωματική απόδοση μειώνοντας τον κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων¹³².

Δ. Τριτογενής πρόληψη - Θεραπεία

Αποσκοπεί στην παρεμπόδιση της εξέλιξης της εκδηλωθείσας πλέον καρδιακής ανεπάρκειας και στην ελαχιστοποίηση των επιπλοκών. Οι ασθενείς με νεοπλασίες που εμφανίζουν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση ΧΜΘ αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της διαχείρισης της καρδιακής ανεπάρκειας¹³³. Ο καρδιοτοξικός ογκολογικός παράγων διακόπτεται και τυχόν επανέναρξη αποφασίζεται με στάθμιση του οφέλους από τη συνέχιση αυτού, το στάδιο του καρκίνου, το προσδόκιμο επιβίωσης και τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν αποφασιστεί συνέχιση της αντινεοπλασματικής αγωγής άκρως απαραίτητη κρίνεται η επί μακρόν χορήγηση της αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας⁶.

Συμπέρασμα

Η βραδεία ενδοφλέβια έγχυση ανθρακυκλινών και κυρίως η λιποσωματική της μορφή και η προφυλακτική χορήγηση dexrazoxane σχετίζονται με σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες. Η έγκαιρη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας και κυρίως η έγκαιρη διακοπή της αντινεοπλασματικής θεραπείας σε συνδυασμό με τη χορήγηση β-αναστολέων και αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης συνιστώνται για την αντιμετώπιση της.

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΚΑΙ ΟΜΑΔΑΣ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Εισαγωγή

Οι νεότερες και αποτελεσματικότερες αντινεοπλασματικές θεραπείες έχουν οδηγήσει σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με κακοήθειες που ξεπερνούν κατά μέσο όρο το 60% στα 5 χρόνια^{134,135}. Μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στον πληθυσμό των ασθενών που επιβιώνουν από κάποια νεοπλασία είναι οι ΚΑ επιπλοκές του καρκίνου και των θεραπειών του. Αυτό οδήγησε τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη της Καρδιο-Ογκολογίας, ενός τομέα της Καρδιολογίας με σκοπό την πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των ΚΑ επιπλοκών των ασθενών με καρκίνο, εξασφαλίζοντας τη χορήγηση της καλύτερης δυνατής αντινεοπλασματικής θεραπείας χωρίς διακοπές ή καθυστερήσεις εξαιτίας καρδιοτοξικότητας.

Ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας

Ο αποτελεσματικότερος τρόπος υλοποίησης αυτού του στόχου είναι μέσω των οργανωμένων ιατρείων Καρδιο-Ογκολογίας¹³⁶⁻¹³⁹. Το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας μπορεί να λειτουργεί εντός

ενός εξειδικευμένου ογκολογικού νοσοκομείου, σε ένα γενικό νοσοκομείο με ογκολογική/αιματολογική κλινική ή σε ειδικά κέντρα ΧΜΘ και ΑΚΘ με νοσηλεία μίας μέρας, όπου οι ασθενείς εκτιμώνται από τον καρδιολόγο την ίδια ημέρα που πρόκειται να υποβληθούν στη θεραπεία τους¹⁴⁰. Στην πρώτη περίπτωση το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας λειτουργεί σε καθημερινή βάση, 5 ημέρες την εβδομάδα με στόχο την αποκλειστική κάλυψη των αναγκών των ασθενών με κακοήθη νοσήματα. Στην περίπτωση όμως που το ιατρείο εντάσσεται σε γενικά νοσοκομεία, το προσωπικό που το στελεχώνει μπορεί να απασχολείται κατά κανόνα μερικώς σε αυτό, ανάλογα πάντα με τις ανάγκες, το διαθέσιμο προσωπικό και τις υπάρχουσες υποδομές.

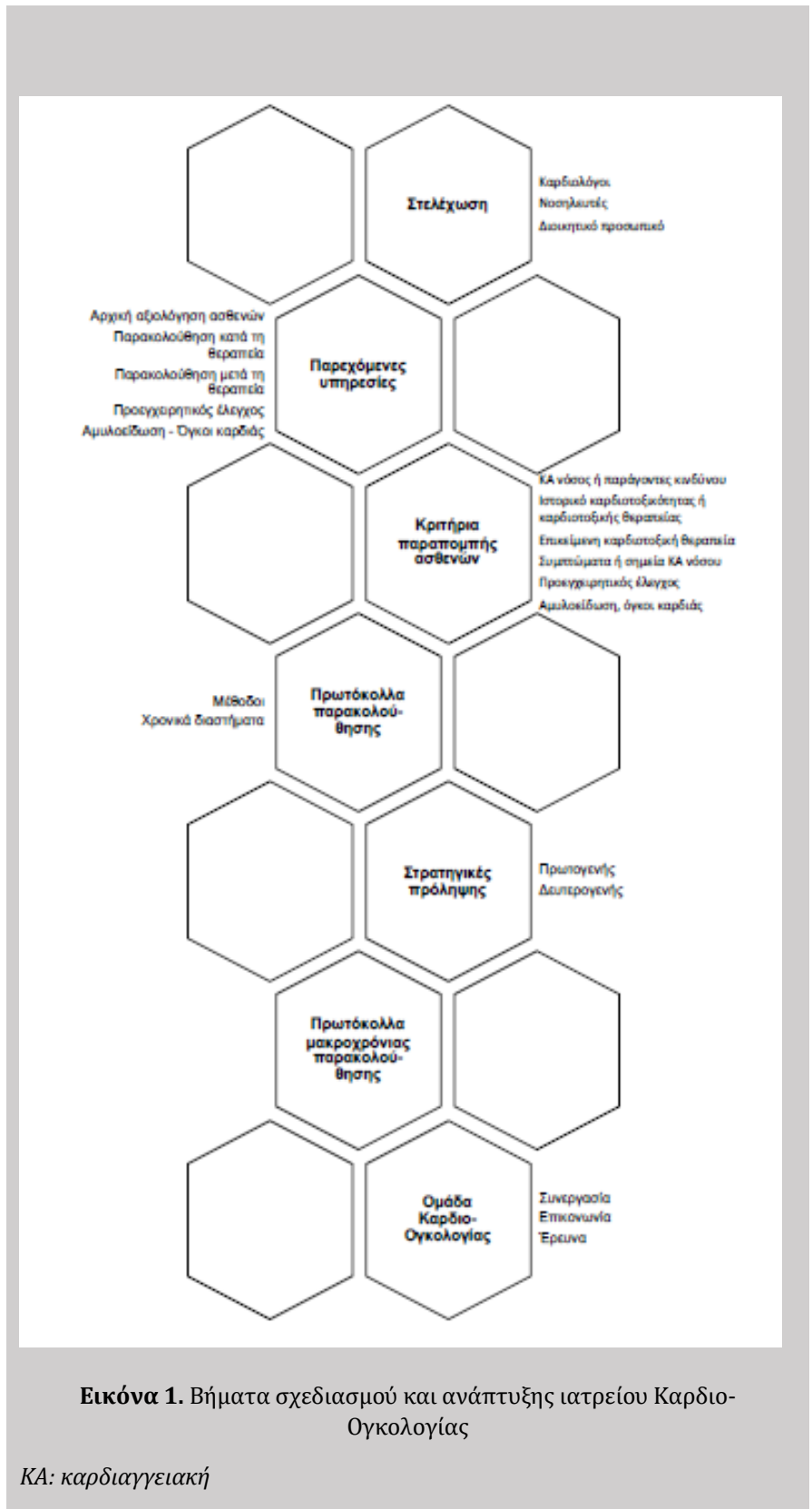
Επτά είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις^{136,141} για τη δημιουργία και τη βέλτιστη λειτουργία ενός ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας (εικόνα 1):

1. **Η στελέχωσή του με το απαραίτητο προσωπικό:** καρδιολόγοι, νοσηλευτές και διοικητικό προσωπικό¹⁴².

2. Ο σαφής προσδιορισμός των παρεχόμενων υπηρεσιών.
3. Ο καθορισμός των κριτηρίων παραπομπής των ασθενών.
4. Ο καθορισμός των πρωτοκόλλων και των μέσων παρακολούθησης των ασθενών (κλινική παρακολούθηση, βιοδείκτες, απεικονιστικές τεχνικές), καθώς και των χρονικών διαστημάτων παρακολούθησης.
5. Ο προσδιορισμός των στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της καρδιοτοξικότητας.
6. Ο καθορισμός των πρωτοκόλλων μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών που επιβιώνουν από καρκίνο.
7. Η ανάπτυξη συνεργασιών και η δημιουργία ομάδας Καρδιο-Ογκολογίας¹⁴³.

1. Στελέχωση

Το προσωπικό που στελεχώνει το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας αποτελείται από καρδιολόγους ιδανικά με ειδική εκπαίδευση ή τουλάχιστον με ειδικό ενδιαφέρον στην Καρδιο-Ογκολογία, συχνά στα πλαίσια ηλεκτροφυσιολόγους και καρδιολόγους ειδικούς στην απεικόνιση είναι απαραίτητη.



Επιπρόσθετα, η συμμετοχή ειδικευόμενων καρδιολογίας ή εξειδικευόμενων στην καρδιο-ογκολογία μπορεί να αποτελέσει σημαντικό πλεονέκτημα για την καθημερινή λειτουργία του ιατρείου, αλλά και για την προαγωγή της εκπαίδευσης και της έρευνας. Εξίσου κρίσιμη και καιρίας σημασίας είναι η επάνδρωση του ιατρείου με νοσηλευτές με ειδικό ενδιαφέρον στην Καρδιο-Ογκολογία. Ο ρόλος των νοσηλευτών είναι πολύπλευρος και απαιτητικός, καθώς οι ανάγκες αυτής της ειδικής κατηγορίας ασθενών, αλλά και των οικογενειών τους είναι σύνθετες και μακροχρόνιες, αν αναλογιστεί κανείς ότι ο καρκίνος πλέον με τις νεότερες θεραπείες εξελίσσεται συχνά σε μία χρόνια νόσο, στην αντιμετώπιση της οποίας η συνεχής επικοινωνία με τον ασθενή και το περιβάλλον του και η εκπαίδευσή τους είναι κρίσιμη. Τέλος, η γραμματειακή υποστήριξη του ιατρείου καρδιο-ογκολογίας απαιτεί διοικητικό προσωπικό τόσο για το συντονισμό των ραντεβού και τη συνταγογράφηση, όσο και για τη διατήρηση ηλεκτρονικού αρχείου ασθενών που είναι πολύτιμο για την εύρυθμη λειτουργία του ιατρείου, αλλά και τη συστηματική καταγραφή των ασθενών (registry) για επιδημιολογικούς και λοιπούς ερευνητικούς σκοπούς. Οι καταγραφές είναι ο πιο αποτελεσματικός και οικονομικά αποδοτικός τρόπος να διερευνηθούν οι ΚΑ επιπλοκές των παλιότερων αλλά και των νεότερων αντινεοπλασματικών θεραπειών, όπως είναι οι στοχευμένες θεραπείες, καθώς οι ασθενείς με νεοπλασίες συνήθως αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες και για το λόγο αυτό δεν υπάρχουν

επαρκή κλινικά δεδομένα¹⁴⁴. Το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας είναι το ιδανικό περιβάλλον σε συνθήκες πραγματικής ζωής για τη διενέργεια τέτοιων καταγραφών που μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην έκβαση των ασθενών, στην ποιότητα της ζωής τους, αλλά και στη νοσηρότητα και τη θνητότητά τους.

2. Παρεχόμενες υπηρεσίες

Ο τύπος των παρεχόμενων υπηρεσιών, αλλά και τα κριτήρια παραπομπής πρέπει να είναι σαφή στους παραπέμποντες - θεράποντες ιατρούς. Τυπικά, οι ασθενείς με νεοπλάσματα πρέπει να εκτιμώνται στο ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας:

- κατά τη διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου, πριν από οποιαδήποτε θεραπεία, για την αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας και τον σχεδιασμό της περαιτέρω καρδιολογικής παρακολούθησης και θεραπείας αν κριθεί αναγκαία,

- κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας, εφόσον αυτό κριθεί απαραίτητο κατά την αρχική διαστρωμάτωση κινδύνου, ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με τον τύπο της θεραπείας,

- κατά την εμφάνιση ΚΑ συμπτωμάτων ή σημείων,

- μετά το τέλος της θεραπείας οι ασθενείς που έχουν εμφανίσει κάποια τοξικότητα ή αναμένεται να εμφανίσουν μακροχρόνιες επιπλοκές από το ΚΑ σύστημα (π.χ. όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, έχουν επιβιώσει από καρκίνους στην παιδική ή εφηβική

ηλικία ή έχουν υποβληθεί σε ΑΚΘ με υψηλές δόσεις ακτινοβολίας).

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει στην αρχική εκτίμηση των ασθενών αυτών, διότι σε αυτήν προσδιορίζεται ο αρχικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιοτοξικότητας, καθορίζεται με βάση αυτόν αν απαιτείται κάποια τροποποίηση στο χημειοθεραπευτικό σχήμα που πρόκειται να τους χορηγηθεί ή αν πρέπει να προηγηθεί αυτού η προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων για το ΚΑ, προσδιορίζεται το πρωτόκολλο παρακολούθησης (χρονικά διαστήματα), βελτιστοποιείται η αγωγή για τυχόν προϋπάρχουσες ΚΑ νόσοι (π.χ. υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κλπ), ενώ γίνεται και προεγχειρητικός έλεγχος, όταν αυτό περιλαμβάνεται στις παρεχόμενες από το ιατρείο υπηρεσίες²⁴. Σημαντικό είναι εδώ να τονιστεί ότι με τον όρο καρδιοτοξικότητα, δεν εννοούμε μόνο την έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με την εμφάνιση ή μη του κλινικού συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Στον όρο καρδιοτοξικότητα από τον καρκίνο και τα μέσα που χρησιμοποιούμε για τη θεραπεία του περιλαμβάνεται το σύνολο σχεδόν των παθήσεων του ΚΑ συστήματος, όπως μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιακή ισχαιμία και στεφανιαία νόσος, αρτηριακή και πνευμονική υπέρταση, αρρυθμίες, βαλβιδοπάθειες, νόσοι περικαρδίου, θρομβοεμβολική νόσος και αγγειακές νόσοι². Συνεπώς είναι σημαντικό, ανάλογα με την προϋπάρχουσα ΚΑ νόσο και το θεραπευτικό σχήμα, να γνωρίζει τόσο ο θεράπων ογκολόγος/αιματολόγος, όσο και ο καρδιολόγος, ποιες είναι οι πιθανές τοξικότητες που αναμένο-

νται από το ΚΑ σύστημα. Φυσικά, η αρχική εκτίμηση όλων των ογκολογικών ασθενών πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπείας απαιτεί και ανάλογες δυνατότητες του ιατρείου καρδιοογκολογίας τόσο σε υποδομές, όσο και σε προσωπικό. Να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με καρδιακούς όγκους ή άλλες νεοπλασματικές παθήσεις που επινέμονται το ΚΑ σύστημα, όπως η αμυλοείδωση μπορεί να περιλαμβάνονται στον πληθυσμό των ασθενών του ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας, εφόσον υπάρχει η σχετική εκπαίδευση και εμπειρία.

Περίληπτικά, οι παρεχόμενες από το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας υπηρεσίες περιλαμβάνουν:

- την αρχική καρδιολογική αξιολόγηση και διαστρωμάτωση κινδύνου καρδιοτοξικότητας πριν τη θεραπεία του καρκίνου,
- την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου,
- τη μακροχρόνια παρακολούθηση μετά το πέρας της θεραπείας του καρκίνου,
- δυνητικά, την προεγχειρητική εκτίμηση των ογκολογικών ασθενών,
- δυνητικά, την παρακολούθηση και θεραπεία ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα που επινέμονται το ΚΑ σύστημα (αμυλοείδωση, όγκοι καρδιάς).

3. Κριτήρια παραπομπής ασθενών

Η αξιολόγηση του συνόλου των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα που πρόκειται να υποβληθούν σε αντινεοπλασματική θεραπεία από τα ιατρεία Καρδιο-Ογκολογίας δεν είναι δυνατή

στην πρώτη φάση λειτουργίας του λόγω του ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού των ασθενών, του περιορισμένου αριθμού και των δυνατοτήτων των ιατρικών Καρδιο-Ογκολογίας αλλά και του πολύ χαμηλού κινδύνου εμφάνισης καρδιοτοξικότητας πολλών από τους ασθενείς. Κατά συνέπεια, είναι απαραίτητη αρχικά η θέσπιση κριτηρίων παραπομπής των ασθενών, με στόχο την εκτίμηση των ασθενών με μεγαλύτερο κίνδυνο και κατά συνέπεια μεγαλύτερη πιθανότητα ωφέλειας από την αξιολόγησή τους στο ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν:

- το ιστορικό εγκατεστημένης ΚΑ νόσου ή πολλαπλών (2 ή περισσότερων) παραγόντων ΚΑ κινδύνου,
- το ιστορικό προηγηθείσας καρδιοτοξικότητας ή λήψης δυνητικά καρδιοτοξικής αντινεοπλασματικής θεραπείας,
- τον προγραμματισμό επικείμενης δυνητικά καρδιοτοξικής αντινεοπλασματικής θεραπείας,
- την εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων ΚΑ νόσου πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία του καρκίνου.

Επιπλέον, με βάση τον καθορισμό των παρεχόμενων υπηρεσιών που συζητήθηκε παραπάνω, το ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας μπορεί να δεχθεί και παραπομπές ασθενών με στόχο:

- την προεγχειρητική εκτίμηση ενόψει ογκολογικού χειρουργείου,
- την παρακολούθηση και αντιμετώπιση νεοπλασματικών παθήσεων που επινέμονται το

ΚΑ σύστημα, όπως αμυλοείδωση ή όγκοι της καρδιάς.

Τα ανωτέρω κριτήρια παραπομπής πρέπει να καθορίζονται σε συμφωνία με τις συνεργαζόμενες ογκολογικές και/ή αιματολογικές μονάδες με στόχο την εύρυθμη λειτουργία του ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας και τη βελτιστοποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών. Η δημιουργία μια φόρμας παραπομπής ογκολογικού ασθενούς στο ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας και η αποστολή της στις συνεργαζόμενες ογκολογικές και αιματολογικές μονάδες μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην παραπομπή των κατάλληλων ασθενών, την εξασφάλιση των απαραίτητων πληροφοριών από το ογκολογικό/αιματολογικό ιστορικό τους και την καλύτερη επικοινωνία των ιατρών. Παράδειγμα μιας τέτοιας φόρμας παρέχεται στο Παράρτημα.

4. Πρωτόκολλα παρακολούθησης

Ένα δύσκολο βήμα κατά το σχεδιασμό της λειτουργίας ενός ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας είναι η περιγραφή των στρατηγικών παρακολούθησης και αντιμετώπισης των ασθενών με κακοήθεια, καθώς τα δεδομένα που υπάρχουν από μελέτες είναι περιορισμένα και σε κάποιες περιπτώσεις αντιφατικά. Η βασική αρχική εκτίμηση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, την κλινική εξέταση με επικέντρωση στο ΚΑ σύστημα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Το επόμενο βήμα σε ασθενείς με παθολογικά ευρήματα κατά τη λήψη του ιστορικού ή την αρχική κλινική αξιολόγηση ή σε επικείμενη αντινεοπλασματική

θεραπεία με υψηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας είναι η διενέργεια και ηχωκαρδιογραφήματος. Επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις που περιλαμβάνουν δυναμικές δοκιμασίες κόπωσης ή 24ωρη καταγραφή του ΗΚΓ είναι απαραίτητες σε ειδικές περιπτώσεις. Ανάλογα με τον αρχικό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας και τον τύπο της αντινεοπλασματικής θεραπείας που πρόκειται να χορηγηθεί, τα πρωτόκολλα παρακολούθησης διαφέρουν. Παραδείγματος χάριν, σε ασθενείς που είναι υψηλού κινδύνου και πρόκειται να λάβουν ανθρακυκλίνες, προτείνεται μετά την αρχική τους εκτίμηση, η ανά 3μηνο παρακολούθησή τους με ηχωκαρδιογράφημα στη διάρκεια της θεραπείας τους έως και ένα χρόνο, με εκτίμηση μετά ανά 6μηνο για τα επόμενα 4 χρόνια και στη συνέχεια ετησίως⁶. Τέλος, αρκετές μελέτες, υποστηρίζουν τη χρήση ευαίσθητων βιοδεικτών, όπως είναι η τροπονίνη και τα νατριουρητικά πεπτίδια, αλλά και απεικονιστικών τεχνικών, όπως είναι η συστολική επιμήκης παραμόρφωση του μυοκαρδίου, για την πρόωπη ανίχνευση υποκλινικής βλάβης και την εφαρμογή μέτρων παρέμβασης, όσο το δυνατόν συντομότερα.

5. Στρατηγικές πρόληψης

Οι στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης της καρδιοτοξικότητας περιλαμβάνουν την διάγνωση και βέλτιστη θεραπεία πιθανής υποκείμενης ΚΑ νόσου, τον εντοπισμό και τη βελτιστοποίηση του ελέγχου των παραγόντων ΚΑ κινδύνου και τον κατάλληλο σχεδιασμό της αντινεοπλασματικής θεραπείας (πχ, κατάλληλη συνολική δόση ανθρακυκλινών, κατάλληλος σχεδιασμός πεδίων

ακτινοβολήσης στον θώρακα κλπ). Τα δεδομένα για την προφυλακτική χορήγηση φαρμάκων του ΚΑ συστήματος, όπως αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, β-αναστολέων ή στατινών παραμένουν περιορισμένα. Οι στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης που εφαρμόζονται αφού διαγνωστεί κλινική ή υποκλινική καρδιοτοξικότητα, περιλαμβάνουν την πιθανή τροποποίηση του χημειοθεραπευτικού σχήματος όπου απαιτείται και αν αυτό είναι εφικτό, την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών μέτρων που περιλαμβάνουν κυρίως φάρμακα και ειδικά πρωτόκολλα άσκησης και την αποτελεσματική και στενή παρακολούθησή τους. Οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι β-αποκλειστές και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είναι αποτελεσματικοί σε ικανοποιητικό ποσοστό στην αποκατάσταση της μυοκαρδιακής λειτουργίας αν δοθούν νωρίς κατά την ανίχνευση της βλάβης.

6. Πρωτόκολλα μακροχρόνιας παρακολούθησης

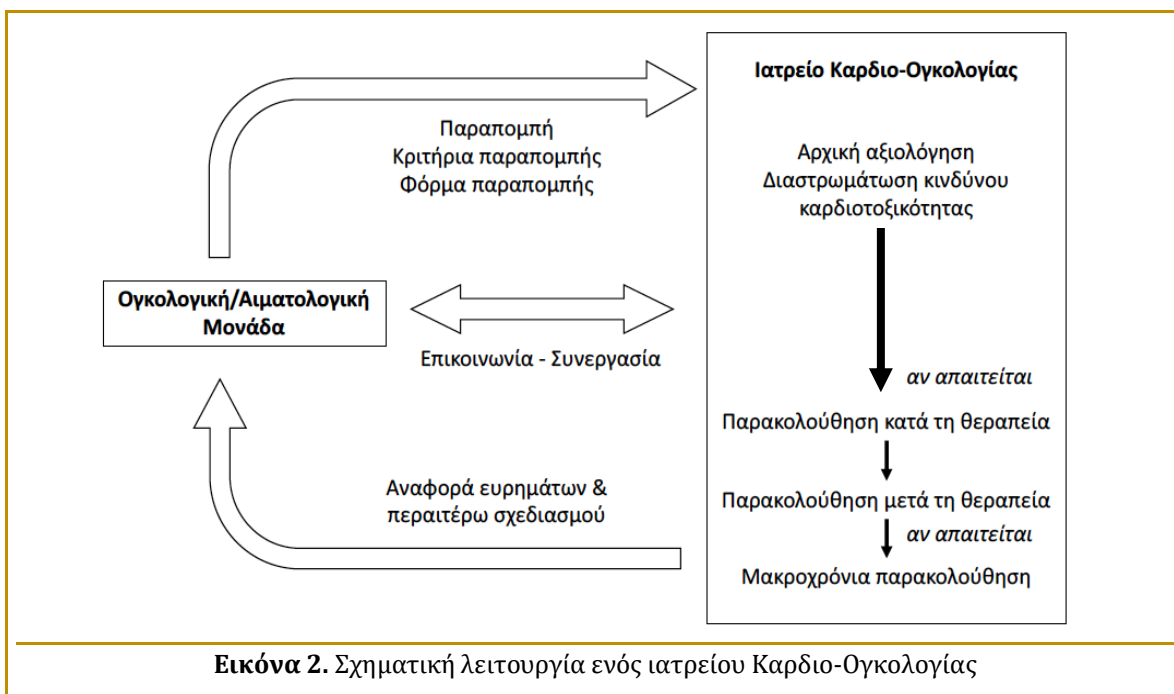
Ο όρος «late effect clinics» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα ιατρεία Καρδιο-Ογκολογίας που αντιμετωπίζουν μακροχρόνια τους ασθενείς που έχουν επιβιώσει από κακοήθεις νόσους και έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ή έχουν εμφανίσει κάποια ΚΑ επιπλοκή. Πρόκειται κυρίως για ενήλικες που έχουν λάβει υψηλές δόσεις ΑΚΘ που περιλάμβανε την περιοχή της καρδιάς και έχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης βαλβιδοπαθειών, νόσων του περικαρδίου ή/και πρώιμης στεφανιαίας νόσου αρκετά χρόνια μετά την ολοκλήρω-

ση της θεραπείας, ενήλικες που έχουν επιβιώσει από κακοήθειες της παιδικής και εφηβικής ηλικίας και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Για καθεμιά από αυτές τις κατηγορίες ασθενών υπάρχουν ειδικές συστάσεις για τη μακροχρόνια παρακολούθησή τους.

7. Ομάδα Καρδιο-Ογκολογίας

Τέλος, η δημιουργία ομάδας Καρδιο-Ογκολογίας με τη συμμετοχή όλων όσων εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των ασθενών με κακοήθεια είναι ζωτικής σημασίας για την ολιστική και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών. Ο χειρουργός, ο ογκολόγος, ο αιματολόγος, ο ακτινοθεραπευτής, ο ακτινολόγος, ο επεμβατικός ακτινολόγος, ο καρδιολόγος και όλες οι άλλες ειδικότητες που συμμετέχουν στη διαχείριση αυτών των ασθενών, ανάλογα με τις ανάγκες, πρέπει να συνα-

ντιούνται σε τακτική βάση, αλλά και να είναι σε διαρκή επικοινωνία όποτε απαιτείται. Ο καρκίνος είναι πολυσυστηματική και χρόνια νόσος και η αντιμετώπισή του μπορεί να επηρεάσει κάθε σύστημα οξέως ή χρονίως¹³⁶. Οι δυσκολίες και οι προκλήσεις στην οργάνωση των ιατρικών Καρδιο-Ογκολογίας περιλαμβάνουν την αντίληψη που υπάρχει σχετικά με την ανάγκη δημιουργίας τους, την απουσία υποδομών και χρηματοδότησης, την απουσία κατευθυντήριων οδηγιών και τις περιορισμένες δυνατότητες εκπαίδευσης του προσωπικού που τα επανδρώνει, καθώς είναι ένας σχετικά νέος τομέας με ελάχιστους ειδικούς που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως μέντορες για τους καρδιολόγους με ειδικό ενδιαφέρον στον τομέα αυτό^{140,145,146}. Ο τρόπος λειτουργίας ενός ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας απεικονίζεται στην εικόνα 2.



Το ιατρείο αυτό είναι η δομή εκείνη που μπορεί να συνδράμει αποτελεσματικά τις ειδικότητες που διαχειρίζονται ασθενείς με καρκίνο, εξασφαλίζοντάς τους τις βέλτιστες συνθήκες τουλάχιστον από το ΚΑ σύστημα ώστε να λάβουν την ενδεδειγμένη αντινεοπλασματική αγωγή και να έχουν τη βέλτιστη δυνατή έκβαση.

Συμπέρασμα

Η δημιουργία ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας απαιτεί κατάλληλη στελέχωση με εξειδικευμένο προσωπικό, καθορισμό των παρεχόμενων υπηρεσιών και κριτήρια παραπομπής των ασθενών, διαμόρφωση πρωτοκόλλων παρακολούθησης, προσδιορισμό στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της καρδιοτοξικότητας και στενή και αγωγική συνεργασία διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια με την προόδο των χημειοθεραπευτικών παραγόντων adjuvant (όπως ανθρακυκλίνες, ταξάνες, μονοκλωνικά αντισώματα) τα ποσοστά θνητότητας του καρκίνου έχουν παρουσιάσει σημαντική μείωση^{2,147}. Οι παρενέργειες των παραγόντων με σημαντική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία των χημειοθεραπευόμενων ασθενών αποτελούν ένα υπαρκτό πρόβλημα αναγνωρισμένο τόσο από ογκολόγους, όσο και από καρδιολόγους¹⁴⁸.

Σκοπός της Πανελλήνιας καταγραφικής μελέτης Καρδιο-Ογκολογίας ήταν η καταγραφή βασικών δημογραφικών χαρακτηριστικών, βασικών μεθόδων διάγνωσης και αντιμετώπισης διαδοχικών ασθενών που παραπέμφθηκαν από ογκολόγους σε 15 τριτοβάθμια Καρδιο-Ογκολογικά Ιατρεία της πατρίδας μας (Πίνακας 8).

Στοιχεία καταγραφής

Δημογραφικά

Τα δημογραφικά στοιχεία που καταγράφηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος και

προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου. Οι ακόλουθες επισκέψεις καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων: αρχική επίσκεψη, 1^{ος} μήνας, 3^{ος} μήνας, 6^{ος} μήνας, 12^{ος} μήνας. Παράγοντες όπως το βάρος και η ηλικία έχουν τεκμηριωθεί ως σχετικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας. Ειδικότερα ο δείκτης μάζας σώματος >30 και η ηλικία >65 και <18 έτη¹⁴⁹.

Ογκολογικό ιστορικό

Το ογκολογικό ιστορικό καταγράφηκε και συμπεριλάμβανε: ημερομηνία διάγνωσης, τύπο νεοπλασματος, στάδιο νόσου και χημειοθεραπευτικό παράγοντα (κύκλοι, διάρκεια, δόση) όπως και συνεδρίες ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ). Παράγοντες όπως οι ανθρακυκλίνες ήταν μερικά από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα στα οποία η καταγραφή της συνολικής τους δόσης κρίθηκε απαραίτητη⁵. Όπως στο παράδειγμα των ανθρακυκλινών έτσι και ο κάθε χημειοθεραπευτικός παράγοντας επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοτοξικότητας με τον δικό του μηχανισμό και διαφορετική βαρύτητα. Ίσως ο καλύτερος τρόπος για μια συνολική εκτίμηση του κινδύνου εμ-

φάνισης καρδιοτοξικότητας είναι το Mayo Clinic Risk Score που βαθμονομεί τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοτοξικότητας με βάση διάφορους παράγοντες κινδύνου (τόσο συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς όσο και συγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα)²⁴. Η ΑΚΘ είναι από τις μορφές θεραπείας που η ποσοτικοποίηση της επίπτωσης της είναι δυσκολότερη. Αυτό συμβαίνει διότι μεσολαβεί μεγάλο χρονικό διάστημα ανάμεσα στη συνεδρία και την παρουσίαση των συμπτωμάτων, όπως και την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών. Ο πιθανός μηχανισμός είναι η διάμεση μυοκαρδιακή ίνωση που εξηγεί και την καθυστέρηση των ευρημάτων. Παρόλα αυτά το ποσοστό επίπτωσης καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται 4.9 φορές. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα αισθητή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο μαστού¹⁵⁰. Σε ασθενείς που υποβάλλονται μόνο σε ΑΚΘ η εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας είναι συνηθέστερη, ενώ σε συνδυασμό ΑΚΘ με ανθρακυκλίνες παρατηρείται και συστολική δυσλειτουργία.

Καρδιολογικό ιστορικό

Στο καρδιολογικό ιστορικό συμπεριλήφθησαν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό. Παράγοντες που παρατηρούνται συχνά τόσο σε νεοπλασίες όσο και σε ΚΑ νοσήματα όπως η καρδιακή ανεπάρκεια¹⁵¹.

Αρρυθμίες

Τα αρρυθμιολογικά συμβάματα, καταγραφή ευρημάτων από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, και το

Πίνακας 8. Τα 15 Τριτοβάθμια Νοσοκομεία που συμμετέχουν στην Πανελλήνια καταγραφική μελέτη Καρδιο-Ογκολογίας

1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
2. ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ 'Η ΣΩΤΗΡΙΑ'
3. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
4. ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
5. ΓΕΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΗΦΙΣΙΑΣ 'ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ'
6. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
7. ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΛΕΥΣΙΝΑΣ 'ΘΡΙΑΣΙΟ'
8. ΓΕΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ 'ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ'
9. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΝΑ 'Η ΕΛΠΙΣ'
10. Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΑ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ
11. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΜΕΤΑΞΑ
12. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΝΑ ΤΖΑΝΕΙΟ
13. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ
14. Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟ
15. Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕ/ΜΙΟΥ ΑΧΕΠΑ

holter ρυθμού ήταν επίσης μέρος της καταγραφής. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών εμφανίζει καρδιακές αρρυθμίες. Η παράταση του διαστήματος QT είναι συχνή παρενέργεια του τριοξειδίου του αρσενικού και των αναστολέων αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου. Επίσης συχνή μορφή υπερκοιλιακής αρρυθμίας είναι και η κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζεται στο πλαί-

σιο της άμεσης επίδρασης των χημειοθεραπευτικών στους κόλπους¹⁵². Κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να προκύψουν λόγω παράτασης QT και λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου από τοξικότητα σε χρόνια βάση. Τέλος η ΑΚΘ και η θαλιδομίδη μπορούν να προκαλέσουν μόνιμη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου όπως και διαταραχές αγωγής¹⁵³.

Απεικονιστικός έλεγχος

Στον απεικονιστικό έλεγχο συμπεριλήφθησαν: το ηχωκαρδιογράφημα, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (ΜΤΚ), το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και η στεφανιογραφία. Ο υπέρηχος είναι η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας πριν, κατά και μετά την ΧΜΘ. Η μέθοδος Simpson συστήνεται για τον υπολογισμό του ΚΕ και ενδεχόμενη μείωση πρέπει να επαληθευτεί σε επαναλαμβανόμενη μέτρηση 2 εβδομάδες μετά την ανίχνευσή της και να κατηγοριοποιηθεί ως συμπτωματική ή ασυμπτωματική/αναστρέψιμη - μη αναστρέψιμη⁶⁵. Η ΜΤΚ μπορεί να προσδιορίσει την αιτία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και να αποσαφηνίσει διαγνωστικά διλήμματα που έχουν προκύψει από άλλες απεικονιστικές τεχνικές¹⁵⁴. Όγκοι καρδιάς και διθητικές νόσοι συμπεριλαμβάνονται στο διαγνωστικό της φάσμα. Είναι επίσης χρήσιμη για την εκτίμηση του περικαρδίου ειδικά σε ασθενείς με ΑΚΘ. Η όψιμη ενίσχυση σήματος με γαδολίνιο χρησιμεύει για την ανίχνευση ουλών ή ίνωσης του μυοκαρδίου με προγνωστική αξία¹⁵⁵.

Βιοδείκτες

Η συλλογή και καταγραφή εργαστηριακών δεικτών (ουρία, κρεατινίνη, νάτριο, κάλιο, ασβέστιο,

aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), ολική χοληρυθρίνη, brain natriuretic peptide (BNP), n-terminal (NT) pro BNP, τροπονίνη, υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη, αιμοσφαιρίνη, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, ολική χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), lactic dehydrogenase (LDH), thyroid stimulating hormone (TSH), λεύκωμα) αποτέλεσε σημαντικό κομμάτι της καταγραφής για την παρακολούθηση των διακυμάνσεων των επιμέρους βιοδεικτών σε σχέση με την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας. Παρόλα αυτά το κύριο πρόβλημα είναι η απουσία κατευθυντήριων οδηγιών για την σωστή χρονική στιγμή και τα διαστήματα αυτής για την λήψη των ανωτέρω δεικτών. Το γεγονός αυτό περιπλέκεται παραπάνω με την δυσκολία οργάνωσης νέου πλάνου ΧΜΘ (μείωση δόσης, διακοπή θεραπείας) σε περίπτωση εύρεσης μη φυσιολογικών τιμών. Προς το παρόν η απόφαση για την διαχείριση αυτών των ασθενών παραμένει στην κρίση και εμπειρία του κάθε ιατρού¹⁵⁶.

Φαρμακευτική αγωγή

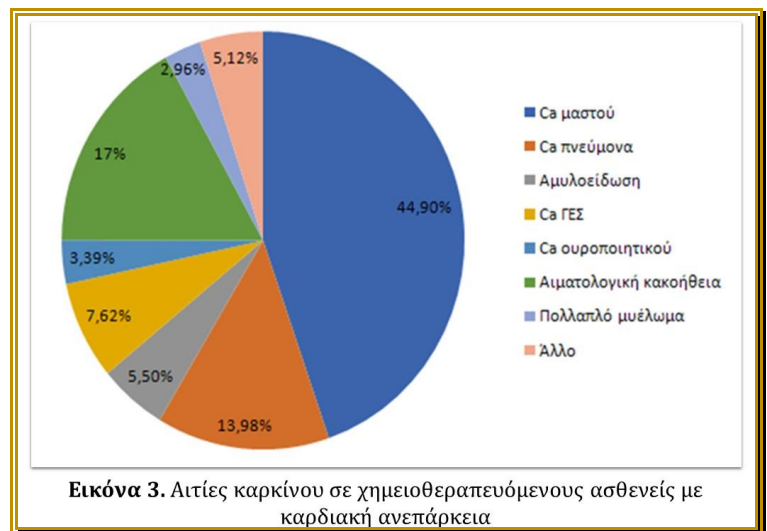
Η χορήγηση καρδιολογικών φαρμάκων συγκεκριμένα: β αποκλειστές, ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (α-MEA), αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ), ιβαμπραδίνη, αμιοδαρόνη, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, ινότροπα καταγράφηκε συστηματικά στη μελέτη μας. Από τις παραπάνω κατηγορίες

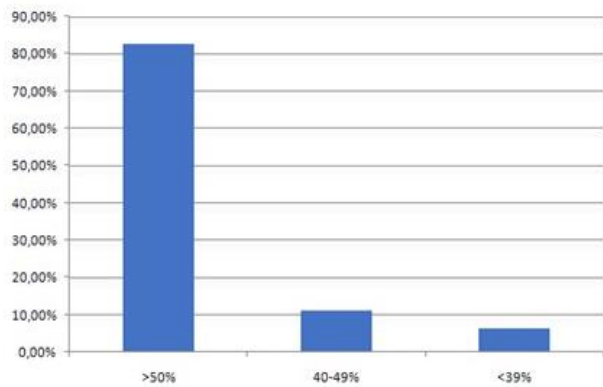
εχθεί παρατηρηθεί συσχέτιση ως προς την προφύλαξη ενάντια σε υψηλού κινδύνου καρδιοτοξικότητας μέσω της χορήγησης α-MEA, ΑΥΑ και β αποκλειστών προ της έναρξης ΧΜΘ¹⁵⁷. Σε περίπτωση κολπικής μαρμαρυγής είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του CHA₂DS₂ Vasc score και ανάλογα με το αποτέλεσμα αποφασίζεται η χορήγηση ή μη αντιπηκτικής αγωγής¹⁵.

Αποτελέσματα

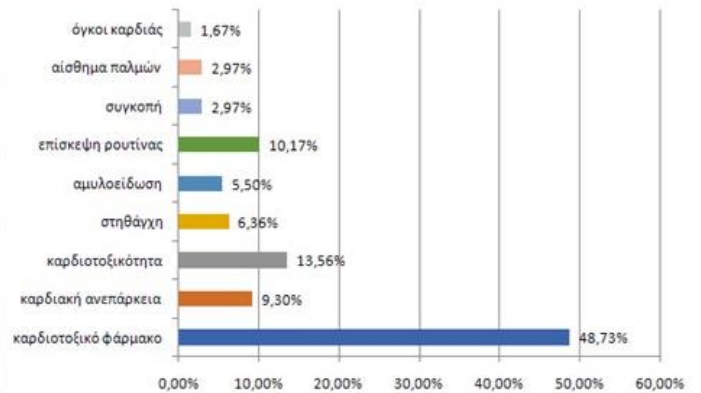
Η καταγραφή ασθενών πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο 2017 έως το Νοέμβριο 2019. Συνολικά καταγράφηκαν 200 ασθενείς με μέση ηλικία τα 62 έτη (69% γυναίκες, 31% άνδρες) εκ των οποίων το 76% επισκέφθηκε το καρδιολογικό ιατρείο για πρώτη φορά. Οι κύριες αιτίες καρκίνου ήταν οι εξής: 44.9% καρκίνος μαστού, 13.9% καρκίνος πνεύμονα, 3.3 % καρκίνος ουροποιητικού, 7.6 % καρκίνος γαστρεντερικού σωλήνα, 5.5 % αμυλοείδωση, 2.9 % πολλαπλούν μυέλωμα, 17 % αιματολογική κακοήθεια και λοιπά 1% (εικόνα 3). Η κύρια αιτία επίσκεψης σε ποσοστό 48.7% ήταν η χορήγηση καρδιοτοξικού φαρμάκου και δεύτερη πιο συχνή η καρδιοτοξικότητα. Κατά φθίνουσα σειρά καταγράφηκαν επίσκεψη ρουτίνας 10.1%, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας 9.3%, στηθάγχη 6.3%, αμυλοείδωση 5.5%, αίσθημα παλμών 2.9%, συγκοπή 2.9%, όγκοι καρδιάς 1.6% (εικόνα 4). Στο 44.6 % είχε προηγηθεί ακτινοθεραπεία. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΚΑ νόσο χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες: υπέρταση 41.8%, διαβήτη 20%, δυσλιπιδαιμία 20.8% και κάπνισμα 31.1%. Το 82.6% των ασθενών είχε

ΚΕ >50%, το 11.1% είχε 40-50% και το 6.23% είχε <40% (εικόνα 5). Η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς ήταν: β αναστολείς 47.1%, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης/αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης 46.6%, διουρητικά 32%, αντιαιμοπεταλιακά 19.1 % και αντιπηκτικά 10.6% (εκ των οποίων 58% ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, 33% νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά και 9% ανταγωνιστές βιταμίνης κάππα) (εικόνα 6). Η αναλογία ασθενών βάσει κατηγορίας ΝΥΗΑ συμπεριλάμβανε: ΝΥΗΑ I 54.7%, ΝΥΗΑ II 27.7%, ΝΥΗΑ III 14.6% και ΝΥΗΑ IV 3.6% (εικόνα 7). Από το καρδιολογικό ιστορικό το 73.8% είχε ελεύθερο ιστορικό νόσου, 8.4% NSTEMI, 4% STEMI και 13.3% άγνωστο. Από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο 42% υπεβλήθη σε PCI και 10.3% σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Η περαιτέρω διερεύνηση των ασθενών επιτεύχθει συχνότερα με μέτρηση τιμής τροπονίνης και BNP και σπανιότερα με μαγνητική καρδιάς, Holter ρυθμού και πίεσης και υπέρηχο καρδιάς με strain.

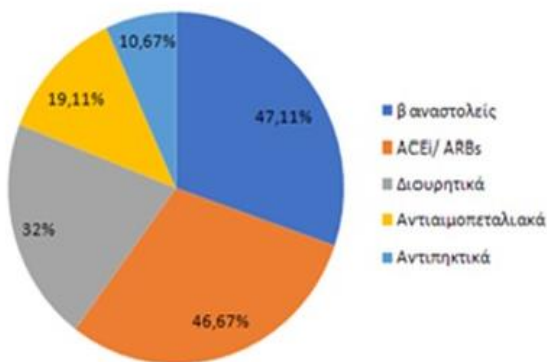




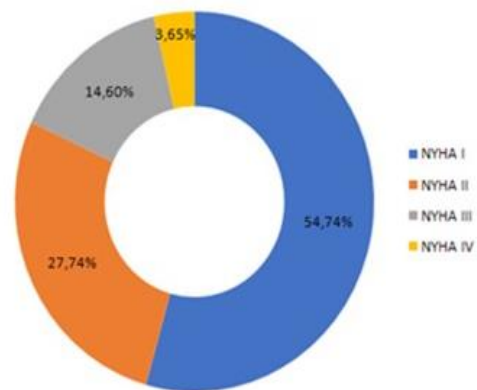
Εικόνα 4. Κύρια αίτια παραπομπής στο ιατρείο καρδιο-ογκολογίας



Εικόνα 5. Κατανομή ασθενών ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης



Εικόνα 6. Ποσοστά φαρμακευτικής αγωγής ανά κατηγορία



Εικόνα 7. Ποσοστά ασθενών ανά κατηγορία NYHA

Συμπέρασμα

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της Πανελλήνιας Πολυκεντρικής Καταγραφής Καρδιο-Ογκολογίας δείχνουν υποχρησιμοποίηση των καρδιακών βιοδεικτών και των νεότερων απεικονιστικών τεχνικών, όπως το ηχοκαρδιογράφημα με μελέτη παραμόρφωσης (strain) και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, στη διάγνωση

της καρδιοτοξικότητας. Αναμένεται η ολοκλήρωση της καταγραφικής αυτής μελέτης, οπότε και θα εξαχθούν επιπλέον χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας των Καρδιο-Ογκολογικών ιατρείων και την παροχή ιατρικών υπηρεσιών, όπως πχ τη συμμόρφωση με τις διεθνείς οδηγίες για τη βελτίωση τόσο της επιβίωσης, όσο και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Εισαγωγή

Η Κάρδιο-Ογκολογία εμφανίστηκε ως κλάδος της Καρδιολογίας σαν ανάγκη απάντησης στον ταχέως αυξανόμενο αριθμό ασθενών με καρκίνο, οι οποίοι με την χρήση καινούργιων μορφών θεραπείας εμφανίζουν παράταση ζωής με κόστος όμως την πιθανή καρδιοτοξικότητα. Από την άλλη, παρατηρείται αύξηση των ασθενών με γνωστή ΚΑ νόσο που εμφανίζουν καρκίνο. Επιπρόσθετα, είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι η χρήση αντιπηκτικών και η εμφανιζόμενη μετά ταύτα αιμορραγία βοήθησε στην διάγνωση μορφών καρκίνου του εντέρου που δεν ήταν γνωστοί στον ασθενή μέχρι εκείνη την στιγμή. Έτσι, ο ταχέως αυξανόμενος αριθμός Ογκολογικών ασθενών, η αυξημένη επιβίωση τους, καθώς και η εμφάνιση καινούργιων θεραπευτικών επιλογών οι οποίες εμφανίζουν επιπλοκές από το ΚΑ σύστημα επιβάλλουν στους ειδικούς στην Κάρδιο-Ογκολογία να εμπλέκονται σε όλα τα στάδια φροντίδας των ασθενών με καρκίνο: από την ε-

νημέρωση των πιθανών επιπλοκών της θεραπείας έως τη πιθανή αντιμετώπιση ή και πρόληψη των ανεπιθύμητων ΚΑών επιπλοκών με στόχο την άμβλυνση του αυξημένου ΚΑ κινδύνου. Στις ΗΠΑ, τα κέντρα παροχής υπηρεσιών Καρδιο-Ογκολογίας έχουν πολλαπλασιαστεί από το 2014, και πολλά προγράμματα σπουδών ενσωματώνουν θέματα Κάρδιο-Ογκολογίας στο βασικό πρόγραμμά τους. Η επιτυχία της προσπάθειας αυτής εξαρτάται από τη συνεργασία των Ογκολόγων και Καρδιολόγων και την αποδοχή από την ιατρική κοινότητα και του συστήματος υγείας. Στόχος η δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων που να μπορούν να μεταλαμπαδεύσουν τη γνώση και την εμπειρία και να προωθήσουν την έρευνα και έτσι να γίνει εφικτή η δημιουργία ενός δικτύου ιατρικών εξειδικευμένων υπηρεσιών υψηλού επιπέδου για την ολιστική αντιμετώπιση του ασθενούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούν είναι μία προσπάθεια βελτίωσης της παροχής ιατρικής φροντίδας προς τους Καρδιο-Ογκολογικούς ασθενείς με βάση την τρέχουσα

Πίνακας 9. Διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης Καρδιοτοξικότητας με τη μορφή μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας

Παράγοντες Σχετιζόμενοι με τον Ασθενή (βαθμολογούνται με 1)	Παράγοντες Σχετιζόμενοι με την Θεραπεία
<p>Ηλικία</p> <p>Φύλο (Θήλυ)</p> <p>Υπέρταση</p> <p>Διαβήτης</p> <p>Αθηροσκλήρωση</p> <p>(Συμπεριλαμβανομένου όλου του Αγγειακού Δικτύου)</p> <p>Προυπάρχουσα Καρδιακή Πάθηση</p> <p>Προηγούμενη Χρήση Ανθρακυκλινών</p> <p>Προηγηθείσα Ακτινοβολία στο θώρακα</p>	<p>Υψηλή Βαθμολογία με 4: Ανθρακυκλίνες, Τραστουζουμάμπη, Κυκλοφωσφαμίδη κ.λ.π</p> <p>Ενδιάμεση Βαθμολογία με 2: Τοξεταξέλη, Σουνιτιμίμπη κ.λ.π</p> <p>Χαμηλή Βαθμολογία με 1: Μπεβασιζουμάμπη, ιματινίμπη κ.λ.π</p> <p>Πολύ Χαμηλή Βαθμολογία με 0: Ετοποσίδη, Θαλιδομίδη</p>
<p>Βαθμός Καρδιοτοξικότητας= Άθροισμα της στήλης 1 με τη στήλη 2</p> <p>Βαθμολογία >6 πολύ υψηλή</p> <p>Βαθμολογία 5-6 υψηλή</p> <p>Βαθμολογία 3-4 ενδιάμεση</p> <p>Βαθμολογία 1-2 χαμηλή</p> <p>Βαθμολογία 0 πολύ χαμηλή</p>	

διεθνή βιβλιογραφία^{2,47,71,147,159-166} και την εμπειρία ειδικών στην Καρδιο-Ογκολογία.

1. Καρδιοτοξικότητα

Περιλαμβάνει δυνητικές επιπλοκές από τη θεραπεία για τον καρκίνο και μπορεί να εμφανιστεί με μια ή και περισσότερες από τις παρακάτω επιπλοκές:

1. Μυοκαρδιακή βλάβη (καρδιακή ανεπάρκεια),
2. Αγγειακή προσβολή που περιλαμβάνει διαταραχές ενδοθηλίου (περιφερικών και πνευμονικών αγγείων) και του στεφανιαίου δικτύου (στεφανιαίο σύνδρομο) 3. Διαταραχή στη παρα-

γωγή ή/και στην αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος (όλων των μορφών διαταραχές), 4. Διαταραχή διάμεσου ιστού (ινοβλάστες μεταλλοπρωτεΐνάσες, ίνωση). 5. Προσβολή του περικαρδίου, 6. Προσβολή των βαλβίδων.

Επειδή ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο που θα υποβληθούν σε θεραπεία συνεχώς αυξάνει, είναι ανέφικτη η παρακολούθηση του συνόλου των ασθενών αυτών. Έτσι, είναι σκόπιμη η διαστρωμάτωση κινδύνου με στόχο την επιλογή των κατάλληλων ασθενών για αξιολόγηση και παρακολούθηση (Πίνακας 9, η προτεινόμενη διαστρωμάτωση αφορά μόνο την εμφάνιση μυο-

καρδιακής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας).

Αφού γίνει η διαστρωμάτωση κινδύνου καλείται η Κάρδιο- Ογκολογική ομάδα να αναπτύξει την στρατηγική παρακολούθησης του ασθενούς (Εικόνα 8).

Σημαντική παράμετρος στην παρακολούθηση των ασθενών είναι η σε βάθος γνώση των πιθανών επιπλοκών των αντινεοπλασματικών θεραπειών (εικόνα 9), και η τοξικότητά τους (πίνακας 10) έτσι ώστε να προληφθεί όσο αυτό είναι εφικτό η ΚΑ τοξικότητα των θεραπειών αυτών (πίνακας 11).

Πίνακας 10. Κίνδυνος Καρδιοτοξικότητας από Αντινεοπλασματικές Θεραπείες

Χορήγηση υψηλής δόσης Ανθρακυκλινών (doxorubicin>250mg/m ² , epirubicin>600mg/m ²)
Χορήγηση υψηλής δόσης Ακτινοβολίας (>30Gy) με τον Καρδιακό Σχηματισμό εντός πεδίου
Χαμηλές δόσεις Ανθρακυκλινών (doxorubicin<250/m ² , epirubicin<600mg/m ²) σε συνδυασμό με χαμηλότερη δόση Ακτινοβολίας (30Gy) με τον Καρδιακό Σχηματισμό εντός του πεδίου
Χαμηλές δόσεις Ανθρακυκλινών (doxorubicin<250/m ² , epirubicin<600mg/m ²) ή Trastuzumab και παρουσία ενός από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> • > από 2 παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου (χοληστερίνη, υπέρταση, κάπνισμα, κ.λ.π) • Ηλικία>60 ετών Κλάσμα Εξώθησης 50-55%, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, μεγαλύτερη από μετρίου βαθμού βαλβιδοπάθεια
Χαμηλές δόσεις ανθρακυκλινών (doxorubicin<250mg/m ² , epirubicin<600mg/m ²) ακολουθούμενη από χορήγηση Trastuzumab
Χαμηλές δόσεις Ανθρακυκλινών (doxorubicin<250mg/m ² , epirubicin<600mg/m ²) ή Trastuzumab ή χορήγησης χαμηλής δόσης Ακτινοβολίας (<30Gy) χωρίς κανένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ΔΕΝ φαίνεται να συνιστούν υψηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.

Πίνακας 11. Πρόληψη Καρδιοτοξικότητας από Αντινεοπλασματικές Θεραπείες

Έλεγχος των παραγόντων Καρδιαγγειακού Κινδύνου (Αρτηριακή Υπέρταση, Σακχαρώδης Διαβήτης, Κάπνισμα, κλπ.)
Χορήγηση του Καρδιοπροστατευτικού Παράγοντα Dexrazoxane ή επίχορήγησης υψηλής δόσης Doxorubicin τότε συστήνεται συνεχής έγχυση ή έγχυση σε λιποσωματική μορφή
Σε ακτινοβολία γίνεται σύσταση αποφυγής ή περιορισμού κατά το δυνατόν της έκθεσης του Καρδιακού Σχηματισμού στην ακτινοβολία και χρησιμοποίησης προστατευτικών φίλτρων. Συστήνεται η ακτινοβολία να γίνεται σε όσο το δυνατόν βαθιά εισπνοή.

1.1. Μυοκαρδιακή Βλάβη

Είναι διαφορετικού τύπου ανάλογα με το φάρμακο που χρησιμοποιείται, (εικόνα 10), αν και τελευταία η συγκεκριμένη ταξινόμηση αμφισβητείται.

Ανεξάρτητα του τύπου της μυοκαρδιακής βλάβης ο πίνακας 12 δείχνει τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν για τη παρακολούθηση των ασθενών αυτών.

Στις εικόνες 11,12,13 προτείνονται αλγόριθμοι παρακολούθησης των ασθενών ανάλογα με τον τύπο της τοξικότητας. (Σχετικά με το ΚΕ, το όριο 53% έχει αμφισβητηθεί σε πρόσφατες δημοσιεύσεις και προτείνεται η πτώση του ΚΕ περισσότερο από 10 ποσοστιαίες μονάδες και σε επίπεδα <50%).

Η ηχοκαρδιογραφία (εικόνες 14, 15) και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (πίνακας 13) θεωρούνται οι κυριότερες απεικονιστικές τεχνικές για την διάγνωση της μυοκαρδιακής βλάβης και φαίνεται ότι με βάση αυτές τις τεχνικές μπορεί να γίνει διαστρωμάτωση κινδύνου. Η μαγνητική τομογραφία ΜΤΚ μάλιστα θεωρείται ότι είναι η τεχνική που επιβεβαιώνει τα ευρήματα της υπερηχοκαρδιογραφίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και η διαχρονική μεταβολή του ΚΕ.

1.2. Αγγειακές Επιπλοκές

Περιλαμβάνουν 3 κατηγορίες, α) την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, β) τη θρόμβωση, και γ) τον σπασμό (εικόνα 16).

Όσον αφορά την υπέρταση οι κύριοι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται κατά περίπτωση και σε διαφορετικό ποσοστό, φαίνεται να είναι όχι μόνο η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (ελαττωμένη παραγωγή νιτρικού οξέως και προσταγλανδινών, αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης), αλλά και η αραίωση των τριχοειδών, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η ελαττωμένη αποβολή νατρίου.

Η ΣΝ και οι εκφάνσεις της (οξύ στεφανιαίο επεισόδιο) αποτελούν ένα τομέα που εμφανίζει πολλές δυσκολίες στη διαχείρισή της. Έτσι, στην εικόνα 17 προτείνεται ο αλγόριθμος που πρέπει να ακολουθείται στους ασθενείς αυτούς.

Ενώ η εικόνα 18 δείχνει τις ενδείξεις στεφανιογραφίας και επαναιμάτωσης στη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού.

1.3. Διαταραχές στην παραγωγή και αγωγή του ερεθίσματος

Με τη χορήγηση ΧΜΘ, όλες οι μορφές αρρυθμολογικών διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η παρακολούθηση του QTc διαστήματος, ιδιαίτερα σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα αυτό (αντικαταθλιπτικά, μακρολίδες). Όταν το QTc διάστημα είναι > 500ms υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση torsades de pointes. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν το QTc διάστημα είναι 470-500 ms ή έχει αυξηθεί κατά 60 ms από την προηγούμενη τιμή αναφοράς. Η αντιμετώπιση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντή-

ριες οδηγίες. Η αντιπηκτική αγωγή που προτείνεται στην εικόνα 19 αφορά ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και καρκίνο.

1.4. Ακτινοθεραπεία

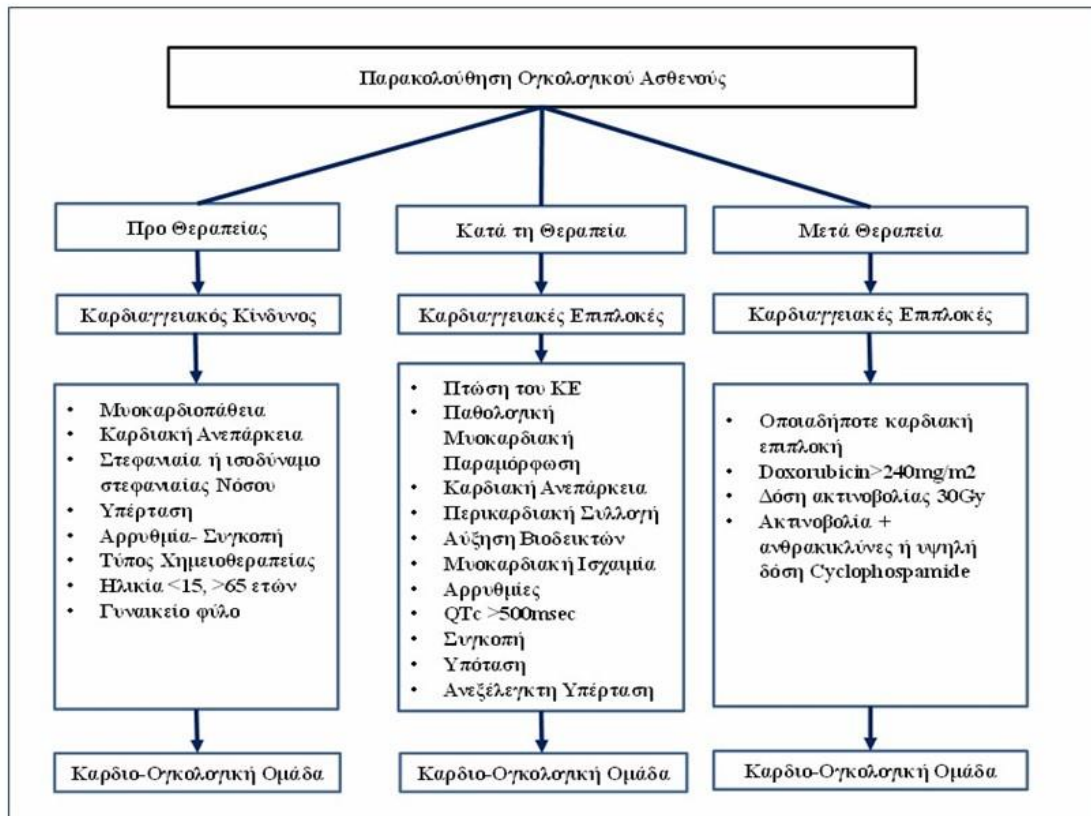
Η **ακτινοθεραπεία** είναι μία θεραπευτική παρέμβαση που έχει επιπλοκές από όλο το ΚΑ σύστημα και μάλιστα αρκετά όψιμες. Το φάσμα των καρδιακών επιπλοκών και η θεραπευτική προσέγγιση φαίνονται στην εικόνα 20.

2. Κάρδιο –Ογκολογική Εκτίμηση

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος για την Καρδιολογική εκτίμηση του Ογκολογικού ασθενούς φαίνεται στην εικόνα 21.

Συμπέρασμα

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των Ελλήνων Ειδικών στην Καρδιο-Ογκολογία που αφορούν τη χρήση αναλυτικών αλγορίθμων για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, τη διάγνωση, την παρακολούθηση και τη θεραπεία της καρδιοτοξικότητας από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες, συμβάλλουν σε μία περισσότερο ολιστική προσέγγιση των ογκολογικών ασθενών και δυνητικά μπορούν να αποτελέσουν βασικό εργαλείο για τους καρδιολόγους και τους ογκολόγους για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών.



Εικόνα 8. Παρακολούθηση Ογκολογικού Ασθενούς

Πίνακας 12. Παρακολούθηση ασθενών πριν, κατά και μετά τη Χημειοθεραπεία

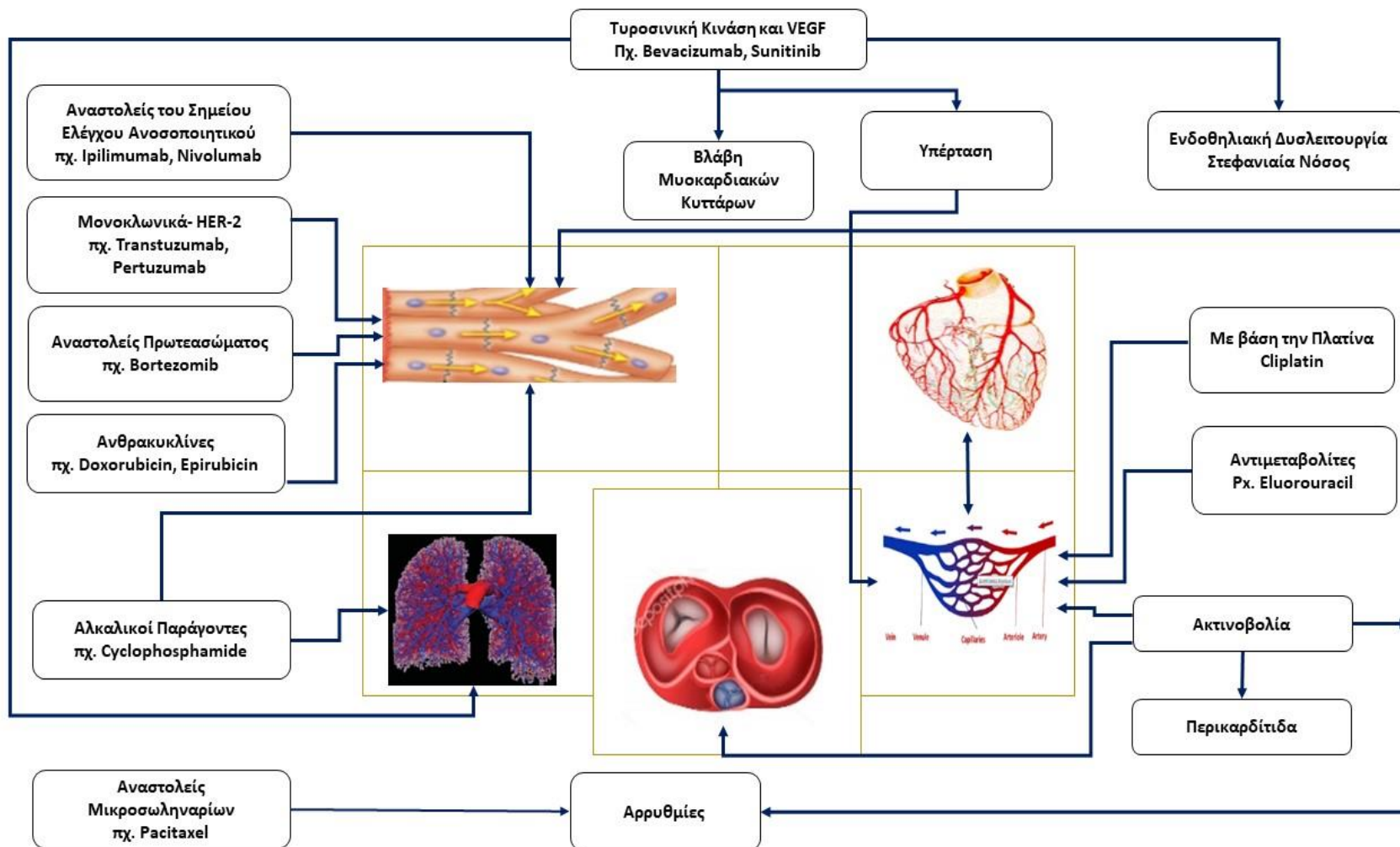
Λήψης πλήρους και εκτεταμένου ιστορικού. Ενδεδλεχής φυσική εξέταση, ΗΚΓ, Ηχωκαρδιογράφημα (σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας

Επί υπάρξεως σημείων ή συμπτωμάτων συμβατών με Καρδιακό Νόσημα συνιστώνται:

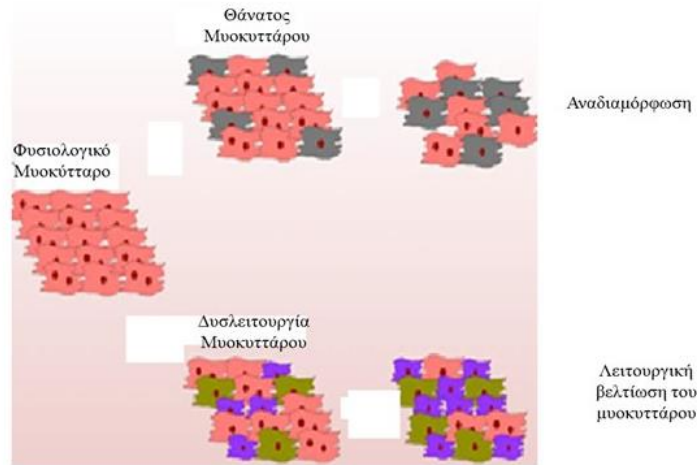
- Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, Ηχωκαρδιογραφήματα (Μέθοδος εκλογής: μέτρηση Κλάσματος Εξώθησης (κατά προτίμηση 3D), μέτρηση ιστικών ταχυτήτων και των παραμέτρων παραμόρφωσης)
- MRI ή MUGA όταν δεν είναι δυνατή η ηχωκαρδιολογική μελέτη ή όταν παρά την χορήγηση παράγοντα αντίθεσης υπάρχει φτωχό ακουστικό ηχωκαρδιογραφικό παράθυρο
- Μέτρηση βιοδεικτών (τροπονίνης, BNP)
- Τοποθέτηση holter ρυθμού ή και πίεσης όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή διαταραχές παραγωγής ή αγωγής του ερεθίσματος
- Στεφανιογραφικός έλεγχος επί στεφανιαίου επεισοδίου
- Καρδιολογική Εκτίμηση

Επανάληψη των παραπάνω σε 6 μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς εκτός και αν η Καρδιολογική ομάδα κρίνει διαφορετικά. Επί αδυναμίας εκτέλεσης ηχωκαρδιογραφήματος συστήνεται η διενέργεια MRI. Επί ευρημάτων συμβατά με καρδιακή δυσλειτουργία AME-ΣΗ καρδιολογική παρακολούθηση

Συχνός έλεγχος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Συστήνεται η τροποποίηση του τρόπου ζωής και εισαγωγή σε πρόγραμμα υγιεινής διατροφής και άσκησης



Εικόνα 9. Πιθανές Επιπλοκές Αντινεοπλασματικών Θεραπειών



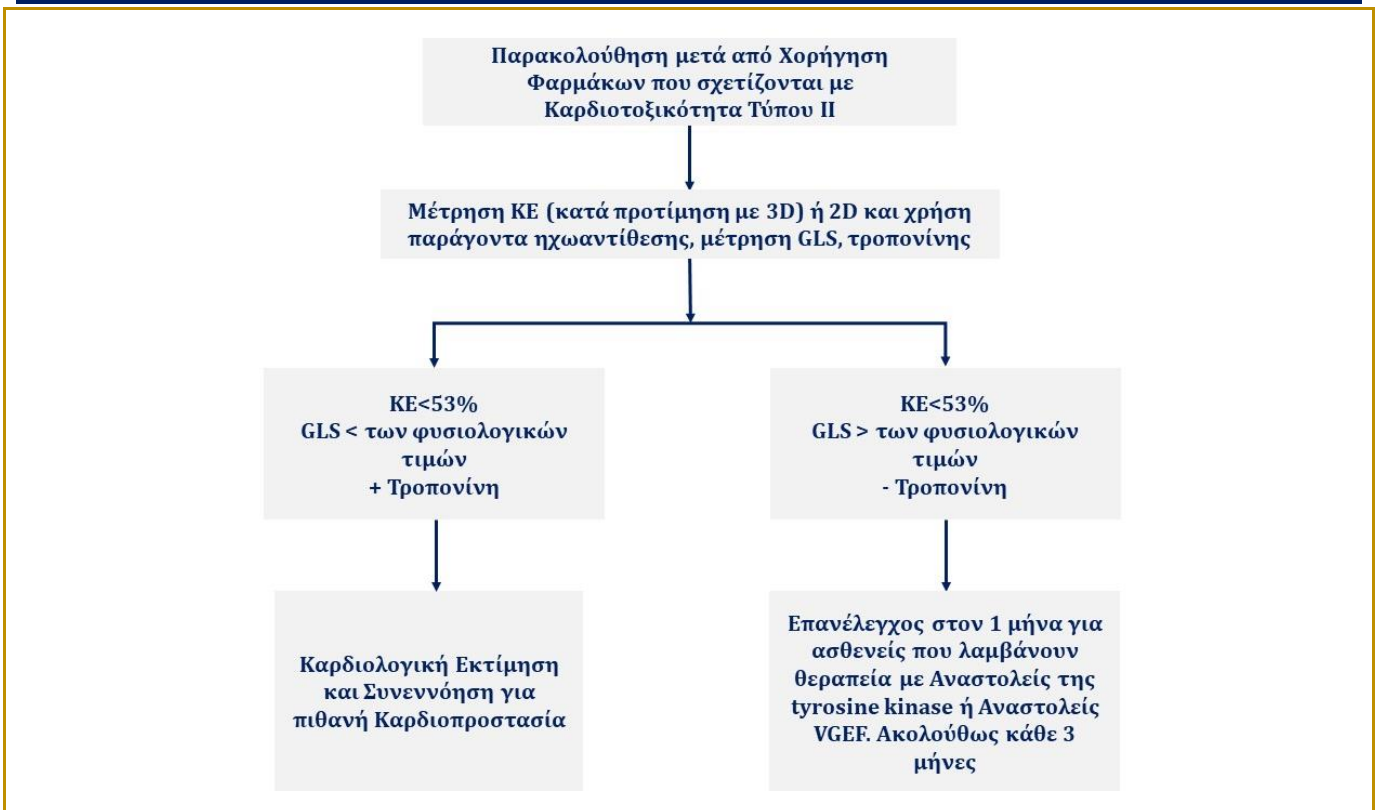
J. Moslehi Circulation. 2017;136:3-5.

	Τύπος Θεραπείας	Μυοκαρδιακή Βλάβη	Βιοψία	Δοσο-εξαρτώμενη	Παράγοντες Κινδύνου
Τύπος I	Κυρίως Ανθρακυκλίνες	Άμεση και Μόνιμη Βλάβη	Νέκρωση, Κενोटόπια Αραίωση	Άθροιστικά	Υπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων. Γενετική προδιάθεση
Τύπος II	Trastuzumab Sunitib	Παροδική Δυσλειτουργία Μυοκυττάρου	Ελάχιστες αλλοιώσεις	Ανεξάρτητη	Προηγούμενη έκθεση σε Ανθρακυκλίνες Υπέρταση Γενετική Προδιάθεση

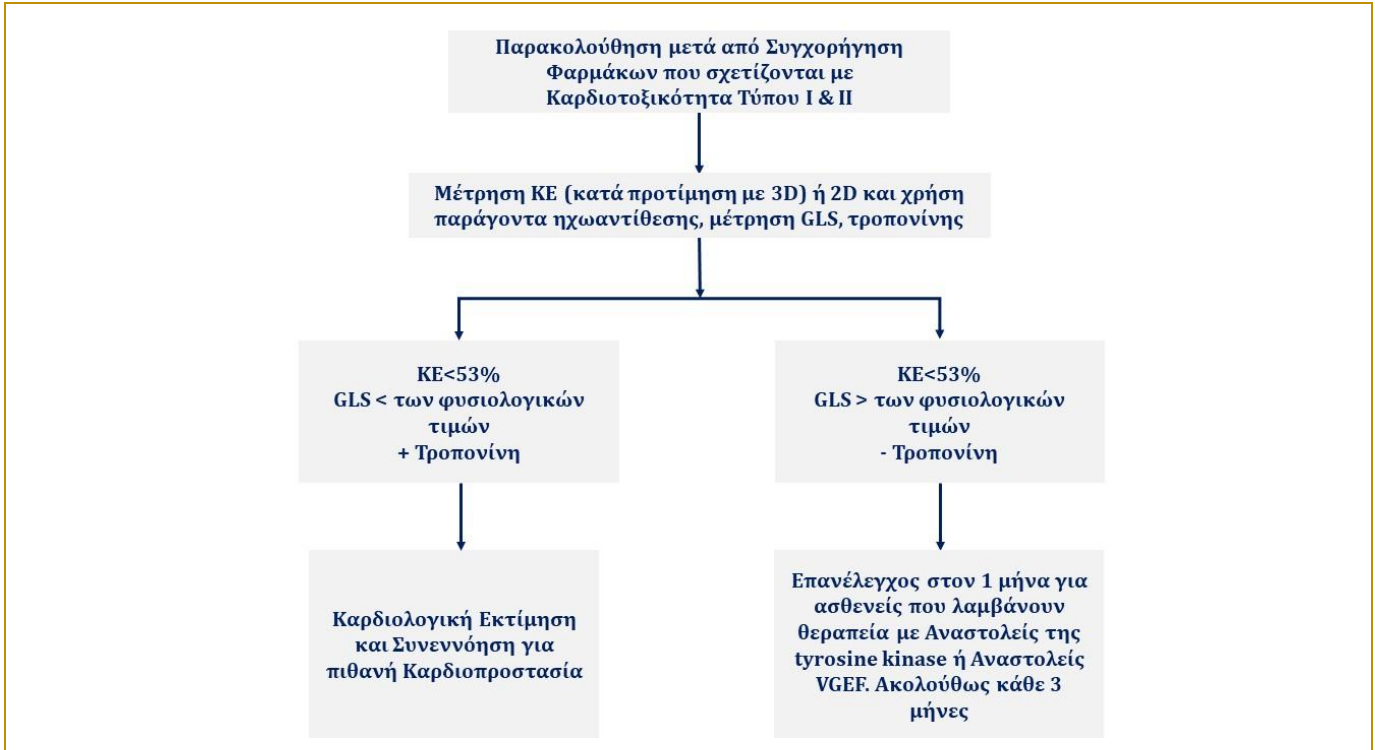
Εικόνα 10. Τύποι Καρδιοτοξικότητας από Αντινεοπλασματικές Θεραπείες



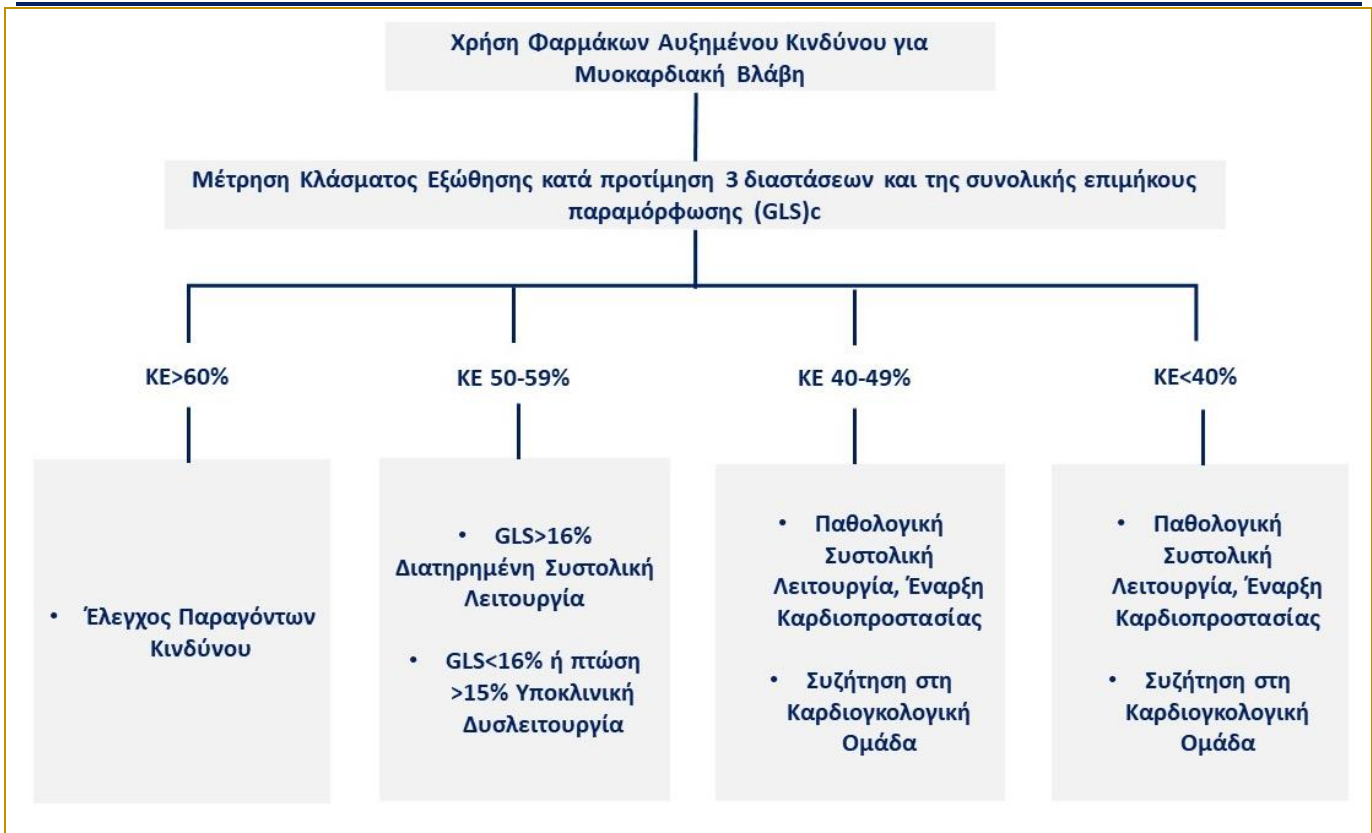
Εικόνα 11. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με Καρδιοτοξικότητα τύπου I



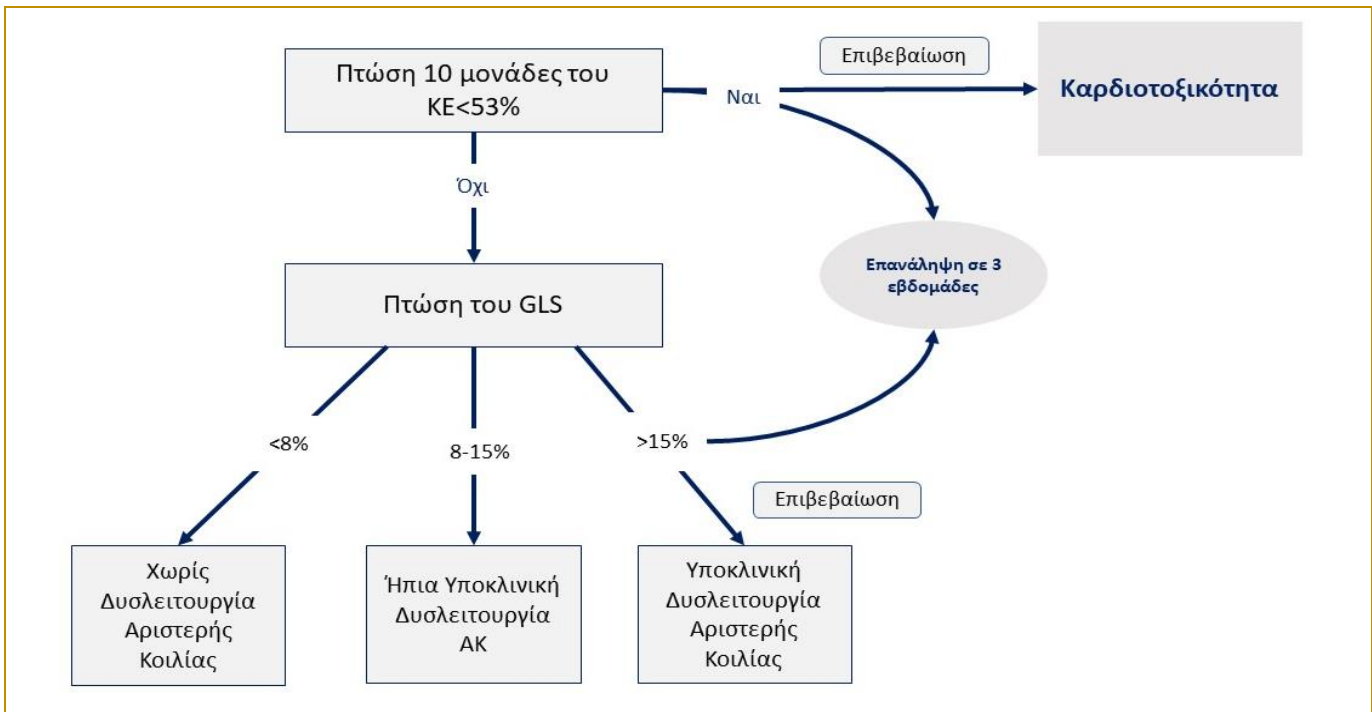
Εικόνα 12. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με Καρδιοτοξικότητα τύπου II



Εικόνα 13. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών στους οποίους συγχορηγούνται φάρμακα που σχετίζονται με Καρδιοτοξικότητα τύπου I & II



Εικόνα 14. Προτεινόμενος αλγόριθμος I Υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα αυξημένου κινδύνου για μυοκαρδιακή βλάβη [Liu J et al JACC Imaging 2018, 11 (8): 1122-1131]

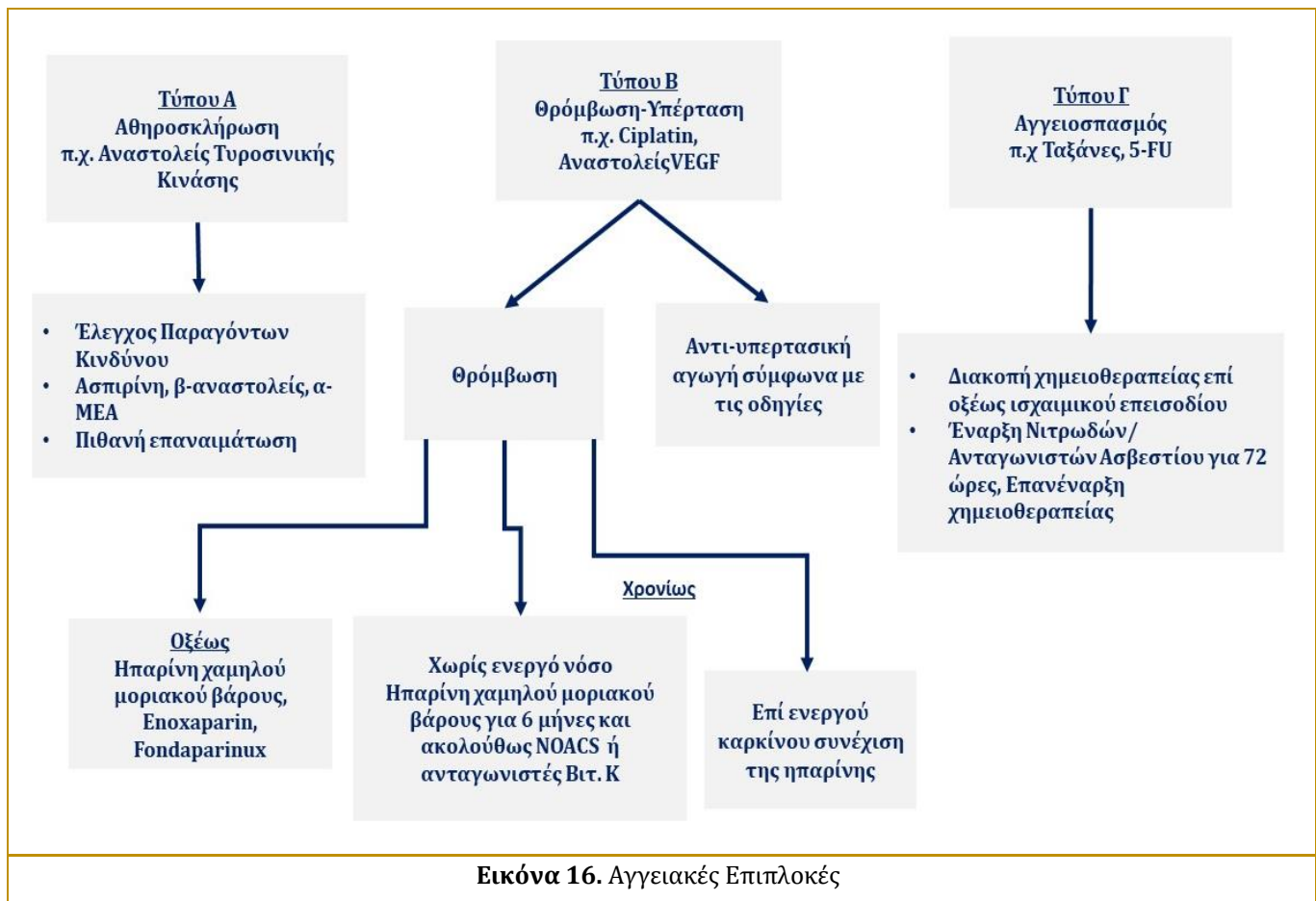


Εικόνα 15. Προτεινόμενος αλγόριθμος II Υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα αυξημένου κινδύνου για μυοκαρδιακή βλάβη

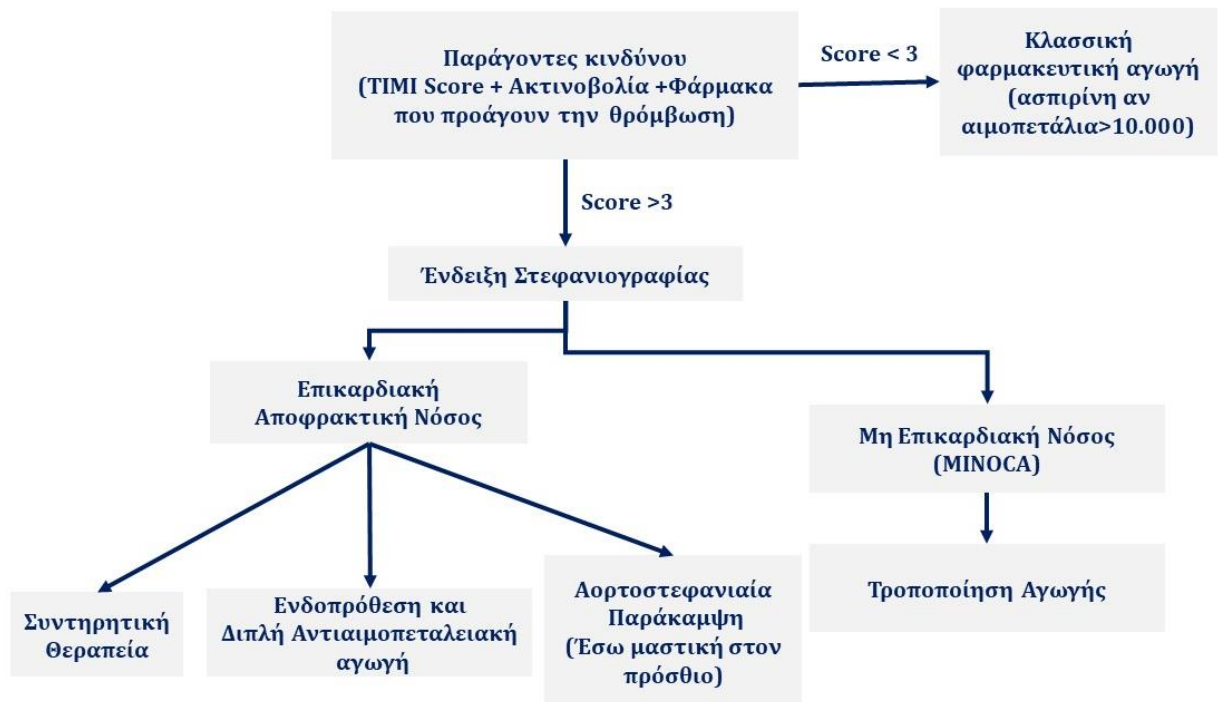
Πίνακας 13. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης ασθενών με Μαγνητική Τομογραφία καρδιάς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα αυξημένου κινδύνου για μυοκαρδιακή βλάβη

	T2 Ακολουθία	T1 Ακολουθία	Κινητικότητα τοιχωμάτων ΑΚ	Ιστορική Εικόνα
Μη Τοξικότητα	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Φυσιολογική
Υποκλινική Βλάβη	Παθολογική	Χωρίς Μεταβολές	Φυσιολογική	Εμφάνιση ενδομυοκαρδιακών κενотоπιών
Καρδιοτοξικότητα	Παθολογική	Παθολογική	Παθολογική	Μαζική Εμφάνιση κενотоπιών Ίνωση Απώλεια μυοκυττάρων

C. Galán-Arriola et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:779–91



Εικόνα 16. Αγγειακές Επιπλοκές



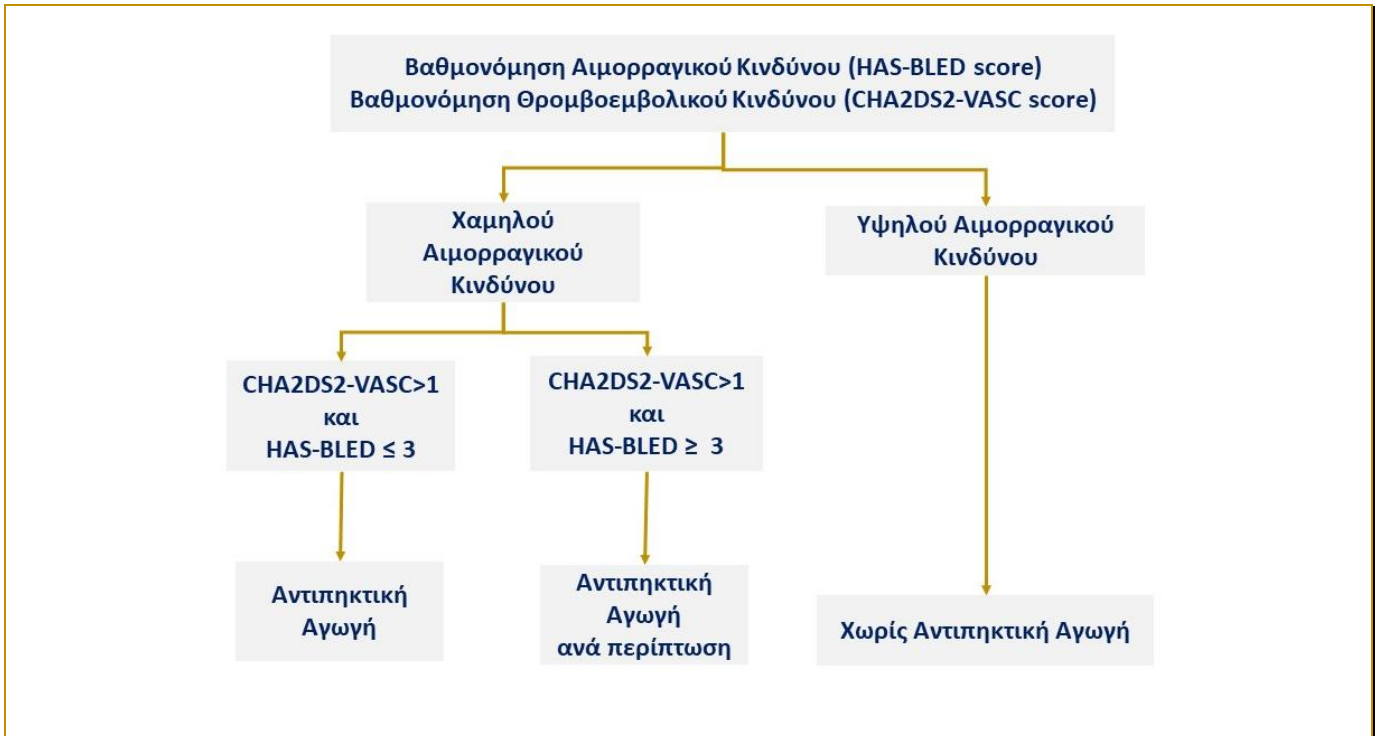
Εικόνα 17. Αλγόριθμος αντιμετώπισης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου σε Ογκολογικούς ασθενείς [Dana Elena Giza1 & Kostas Marmagkiolis Curr Cardiol Rep (2017) 19:56]

- Στεφανιογραφία**
- Η κερκιδική προσπέλαση είναι η ενδεδειγμένη
 - Η μηριαία προσπέλαση ενδείκνυται σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, παθολογική αμφοτερόπλευρα δοκιμασία Allen, πολλαπλές ακτινοβολίες θώρακα, αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή
 - Χρήση κατά το δυνατόν καθετήρων μικρού διαμετρήματος
 - Χρήση ηπαρίνης στα 30-50 U/Kg σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων < 50.000/ml
 - Χρήση ασπιρίνης όταν αιμοπετάλια > 10.000/ml
 - Διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή όταν τα αιμοπετάλια > 30.000/ml
 - Αποφυγή χρήσης IIb-IIIa και πρασουγγέλης όταν τα αιμοπετάλια είναι < 50.000/ml

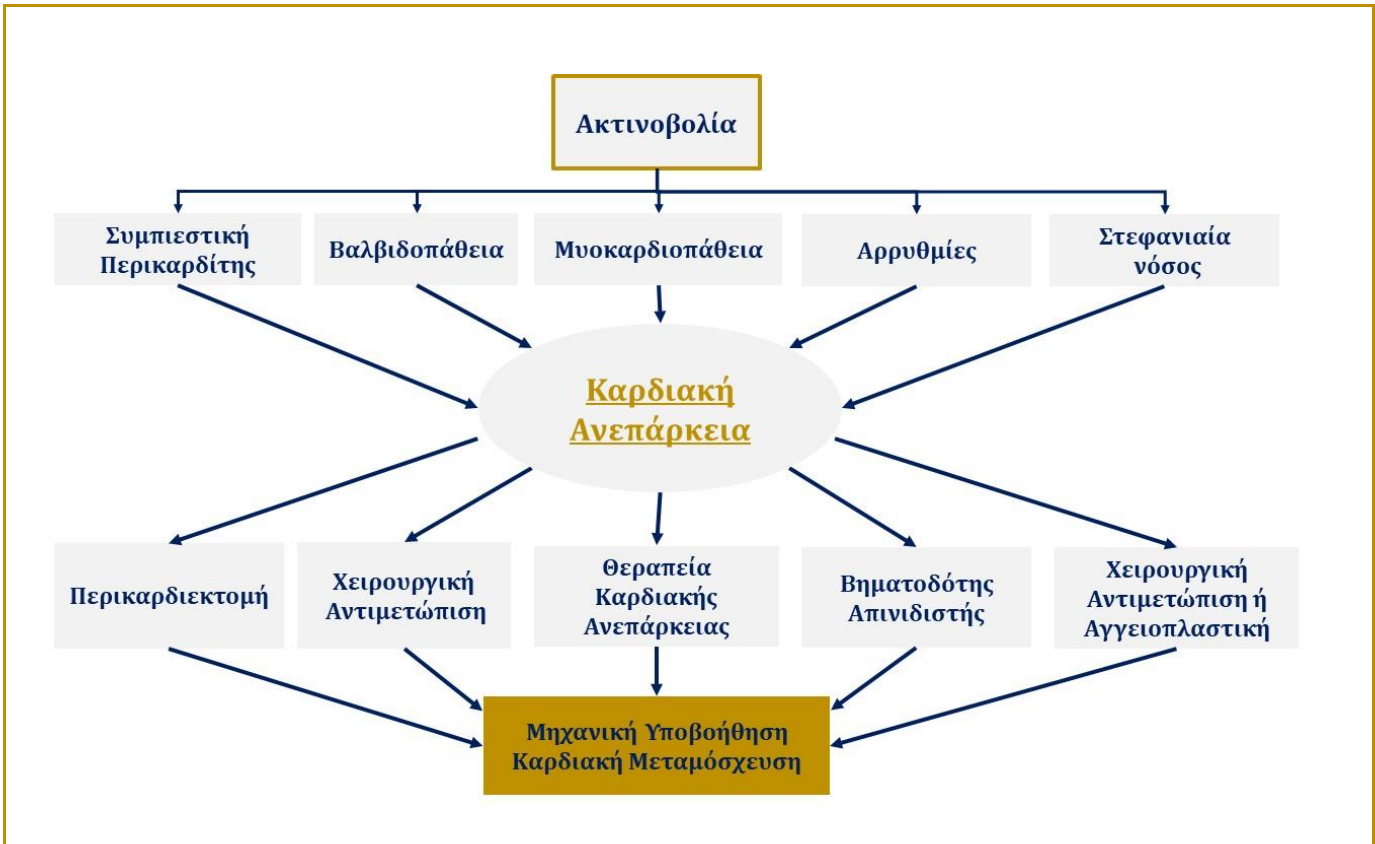
- Σύσταση Επαναϊμάτωσης**
- Σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης > 1 έτους σύμφωνα με τις οδηγίες
 - Σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης < 1 έτους μόνο σε όσους εμφανίζουν STEMI ή non-STEMI υψηλού κινδύνου ή στηθάγχη III-IV παρά την έντονη αγωγή.

- Επιλογές Επαναϊμάτωσης**
- Αγγειοπλαστική όσοι δεν μπορούν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (αιμοπετάλια < 30.000/ml)
 - Μη επικαλυμμένες προθέσεις με αιμοπετάλια > 30.000/ml ή όσοι θα υποβληθούν σε μη καρδιακή εγχείρηση ή επείγουσα χημειοθεραπεία στις επόμενες 4 εβδομάδες
 - Επικαλυμμένες προθέσεις νέας γενιάς με αιμοπετάλια > 30.000/ml

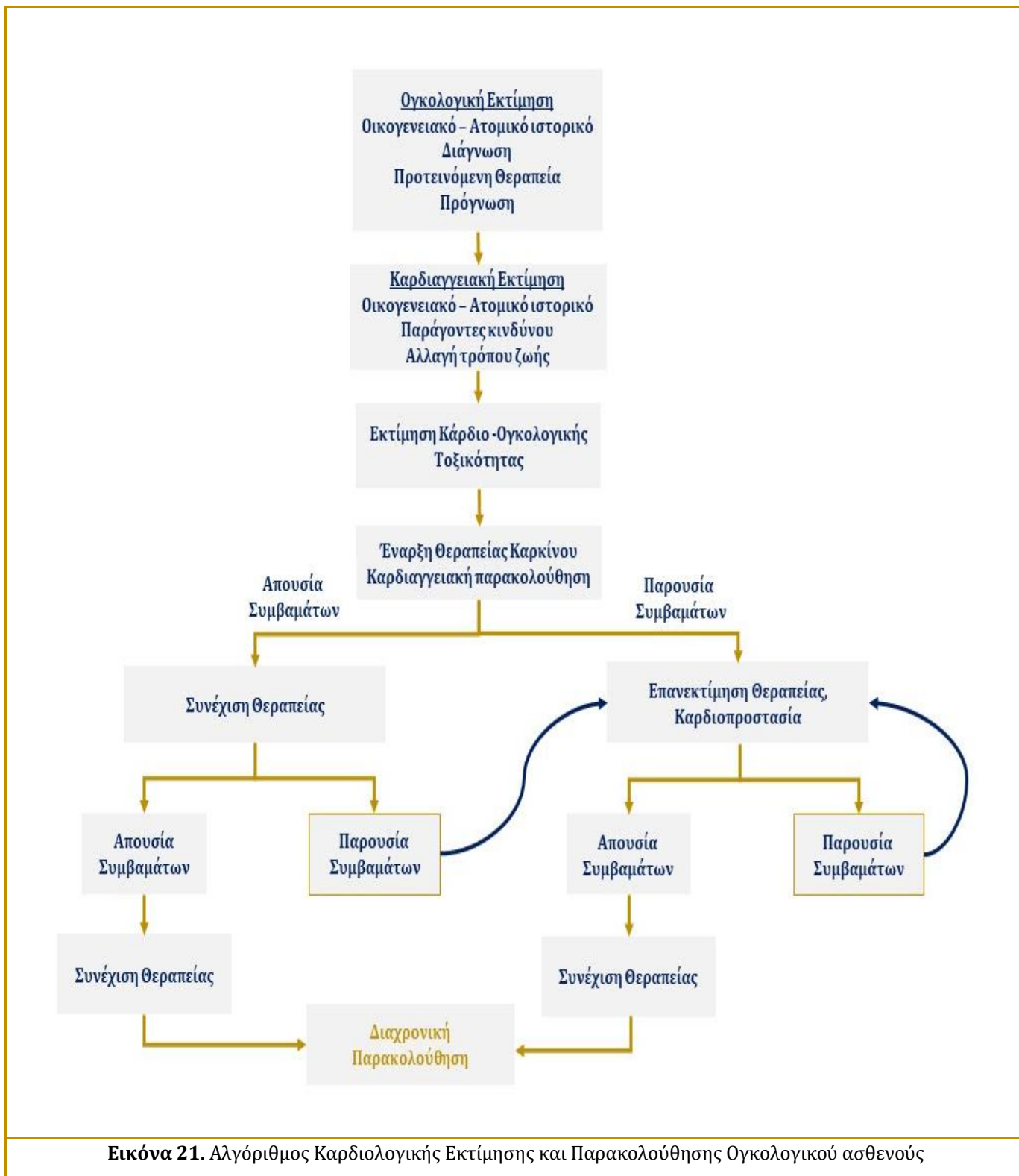
Εικόνα 18. Ενδείξεις Στεφανιογραφίας και Επαναϊμάτωσης σε Ογκολογικούς ασθενείς [C.A. Iliescu, C.L. Grines, SCAI Expert Consensus Statement 2016 Apr;87(5):E202-23]



Εικόνα 19. Αντιπηκτική Αγωγή σε Ογκολογικούς ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή/Πτερυγισμό



Εικόνα 20. Καρδιαγγειακές επιπλοκές της Ακτινοθεραπείας και θεραπευτικές επιλογές



Εικόνα 21. Αλγόριθμος Καρδιολογικής Εκτίμησης και Παρακολούθησης Ογκολογικού ασθενούς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sendon JL, Alvarez-Ortega C, Aunon PJ et al. Classification, prevalence and outcomes of anticancer-therapy induced cardiotoxicity; the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020; Feb 4:1-12
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801
3. Wang D, Okoye GD, Neilan T et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:21
4. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD et al., American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128: 1927–1995
5. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16: e123–136
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-8
7. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi Met al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):123–40
8. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RDet al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195–205
9. Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:404–410. doi: 10.1007/s11906-010-0146-y

10. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology. An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016;118:1008-1020
11. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-1677
12. Horenstein MS, Vander Heide RS, et al. Molecular basis of anthracycline induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 2000;71:436-444
13. McCaffrey TA, Tziros C, Lewis J, et al. Genomic profiling reveals the potential role of TCL1A and MDR1 deficiency in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Biol Sci.* 2013;9:350-360. doi: 10.7150/ijbs.6058
14. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM et al. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:537-544
15. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003;22:7265-7279.
16. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:467-475
17. Ma H, Jones KR, Guo R et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37:460-465
18. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets.* 2003;3:193-203
19. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263-302
20. Pentassuglia L, Timolati F, Seifriz F et al. Inhibition of ErbB2/neuregulin signaling augments paclitaxel-induced cardiotoxicity in adult ventricular myocytes. *Exp Cell Res.* 2007;313:1588-1601
21. Alter P, Herzum M, Sou M et al. Cardiotoxicity of 5- fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2006;4:1-5.
22. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:47
23. Forbat LN, Hancock BW, Gershlick AH. Methotrexate-induced pericarditis and pericardial effusion; first reported case. *Postgrad Med J.* 1995;71:244-5
24. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP et al.. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic proceedings.* 2014;89(9):1287-306
25. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(24):2231-47

26. Ewer MS, O'Shaughnessy JA. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2007;7(8):600-7
27. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(13):8880-5
28. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*. 2008;118(1):84-95
29. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela Ret al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9
30. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British journal of cancer*. 2007;96(12):1788-95
31. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2552-65
32. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation- associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:55-75
33. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2009;95:252-258
34. Boerma M. Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and future. *Radiat Res*. 2012;178:1-6
35. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1205-1211
36. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:419-424
37. Pezner RD. Coronary artery disease and breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:816-818
38. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):394-402
39. Negishi T, Miyazaki S, Negishi K. Echocardiography and Cardio-Oncology. *Heart Lung Circ*. 2019, e-pub June 4, <https://doi.org/a0.a016/j.hlc2019.04.023>
40. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):907-9
41. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SW. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):39
42. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(3):443-50

43. <http://www.londoncancer.org/media/75901/140214-Maximum-Anthracycline-doses-Guideline-v1.pdf>
44. Jawa Z, Perez RM, Garlie L et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(44):e5195
45. Santoni M, Guerra F, Conti A et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:123-31
46. Hu JR, Florido R, Lipson EJ et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovas Res*. 2019;115(5):854-68
47. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Cath Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-23
48. Lestuzzi C, Oliva S, Ferrà F. *Manual of Cardio-oncology: Cardiovascular Care in the Cancer Patient*: Springer International Publishing; 2017
49. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53.
50. Valent P, Hadzijasufovic E, Hoermann G et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54
51. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):820-8
52. Haq MM, Legha SS, Choksi J et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56(6):1361-5
53. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-314
54. Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1982;142(8):1570-1571
55. Jenkins C, Chan J, Hanekom L et al. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(9):1119-28
56. Jenkins C, Moir S, Chan J et al. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2009;30(1):98-106
57. Di Lisi D, Leggio G, Vitale G et al. Chemotherapy cardiotoxicity: cardioprotective drugs and early identification of cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(4):270-5
58. Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced

cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493-8

59. Ho E, Brown A, Barrett P et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart.* 2010;96(9):701-7

60. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1375-80

61. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J American Coll Cardiol.* 2011;57(22):2263-70

62. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603

63. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3396-403

64. Fei HW, Ali MT, Tan TC et al. Left ventricular global longitudinal strain in HER-2 + breast cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab who develop cardiotoxicity is associated with subsequent recovery of left ventricular ejection fraction. *Echocardiography.* 2016;33(4):519-26

65. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93

66. Fred A. Mettler, Jr, Walter Huda et al. Yoshizumi, Mahadevappa Mahesh. Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. *Radiology,* 2008;248:254-263

67. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* 1987;82(6):1109-18

68. Sourdon J, Lager F, Viel T et al. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is rescued by Endothelin Receptor Antagonism. *Theranostics.* 2017;7(11):2757-2774

69. Kupeli S, Hazirolan T, Varan A et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for

childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1025-30

70. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/ NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-1497

71. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2017;13:270-275

72. Neilan TG, Mongeon FP, Shah RV et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):1-11

73. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):vii155-66

74. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem*. 2015;61(9):1164-72

75. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-16

76. Li-Ling Tan, Alexander L. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment. *Curr Treat Options Cardio Med* 2018; 20:55

77. Christenson E.S, James T, Agrawal V et al. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy induced cardiac toxicity. *Clin Biochem* 2015;48:223-235

78. Cardinale D, Sandri MT, Matritoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early Troponin I release after high dose chemotherapy. *J Am Coll Card* 2000;36(2):517-522

79. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Myocardial injury revealed by plasma Troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:710-715

80. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754

81. Bosch X, Rovira M, Sitges Met al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355-62
82. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62
83. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010;160:487 e1-487.e7
84. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114 (23):2474-81
85. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W et al. Prolonged monitoring of Troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003;82:218-2
86. Horacek JM, Tichy M, Pudil R et al. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2008;19(9):1656-1657
87. Horacek JM, Pudil R, Tichy M et al. Cardiac Troponin I seems to be superior to cardiac Troponin T in early detection of cardiac injury associated with anthracycline treatment. *Onkologie* 2008;31(10):559-560
88. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E et al. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97:318-326
89. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Transtuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I elevation. *J Clin Oncol* 2010; 28:3910-3916
90. Ederhy S, Massard C, Dufaitre G et al. Frequency and management of Troponin I elevation in patients treated with molecular targeted therapies in phase I trials. *Invest New Drugs* 2012;30:611-615
91. Schmindinger M., Zielinski CC, Vogl UM et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-5212
92. Lipschultz SE, Miller TL, Scully RE et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30 (10):1042-9
93. Pavo N, Radener M, Hulsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101:1874-80
94. Lee HS, Son CB, Shin SH et al. Clinical correlation between brain natriuretic peptide and

anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cancer Res Treat* 2008;40 (3):121-126

95. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M et al. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37 (1):4-9

96. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51 (8):1405-1410

97. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In vivo* 2005;19:567-576

98. Daugaard G, Lassen U, Bie P et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Failure* 2005;7:87-93

99. Kamai T, Tokura Y, Uematsu T et al. Elevated serum levels of cardiovascular biomarkers are associated with progression of renal cancer. *Open Heart* 2018;5:000666. Doi:10.1136/openhrt-2017-000666

100. Bando S, Soeki T, Matsuura T et al. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer. *PLOS ONE* 12(6):e0178607

101. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharma-

cologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity, *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229

102. Tarantini L, Gori S, Faggiano P et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: A multi-center cohort analysis. *Ann Oncol* 2012;23:3058-3063

103. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221

104. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 365-375

105. Armenian SH, Sun CL, Shannon T et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011;118:6023-6029

106. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V et al. Longterm cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-4115

107. Hequet O, Le QH, Moullet I et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22:1864-1871

108. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: A population study. *J Natl Cancer Inst* 2015;108:djv301

109. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:191-198
110. Menna P, Salvatorelli E. Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview. *Chemotherapy*. 2017;62(3):159-168
111. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337-351
112. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B et al. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: A meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:10-19
113. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2900-2909
114. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003917
115. Tebbi CK, London WB, Friedman D et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493-500
116. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S et al. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(4),djv357
117. Reichardt P, Tabone MD, Mora J et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labelling. *Future Oncol*. 2018;14:2663-2676
118. EMA. European Medicines Agency. Questions and answers on Cardioxane (dexrazoxane: powder for solution for injection: 500 mg). Outcome of a procedure under Article 13 of Regulation (EC) No 1234/2008 (2017).www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals
119. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
120. Oliveira PJ, Bjork JA, Santos MS et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200(2):159-68
121. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306-10
122. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2 3 2 factorial, ran-

domized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-1680

123. Seicean S, Seicean A, Alan N et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;3):420-6

124. Yingxu M, Fan B, Fen Q et al. Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:18-29

125. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(20):2281-2290

126. Totzeck M, Mincu R, Heusch G et al. Heart failure from cancer therapy: can we prevent it? *ESC Heart Fail* 2019;6(4):856-862

127. Dessi M, Madeddu C, Piras A et al. Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubin induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate. *SpringerPlus*; 2013;2:198-208

128. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030-1037

129. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M et al. Effect of enalapril on preventing anthracycline induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17:130-139

130. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-896

131. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35: 870-877

132. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D et al. Exercise Therapy and Cardiovascular Toxicity in Cancer. *Circulation* 2018;137(11):1176-1191

133. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200

134. American Cancer Society. *Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures 2014-2015*

135. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, Maniadakis N, Parissis J. The medical and socioeco-

conomic burden of heart failure: A comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol* 2016;203:279-81

136. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail* 2018;20(12):1732-4

137. Pituskin E, Paterson I, Cox-Kennett N, Rothe D, Perri M, Becher H. The Role of Cardio-Oncology in the Interprofessional Care of Adult Patients Receiving Cancer Therapy. *Sem Oncol Nurs* 2017;33(4):384-92

138. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Provision and Clinical Utility of Cardio-Oncology Services for Detection of Cardiac Toxicity in Cancer Patients. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(12):1499-500

139. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20(12):1721-31

140. Okwuosa TM YA. Cardio-Oncology Programs in the United States. *Int J Coll Res Int Med Pub Health* 2016;Vol. 8 (No. 4)

141. Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40(22):1756-63

142. Nholá LF, Villarraga HR. Rationale for Cardio-Oncology Units. *Rev Esp Cardiol (English ed)* 2017;70(7):583-9

143. Ghosh AK MC, Woldman S, Crake T, Westwood, Walker JM. Setting up cardio-oncology services *Br J Cardiol* 2017;24(1)

144. Parent S, Pituskin E, Paterson DI. The Cardio-oncology Program: A Multidisciplinary Approach to the Care of Cancer Patients With Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol* 2016;32(7):847-51

145. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning Cardio-Oncology Programs: Challenges and Opportunities for Early Career Cardiologists/Faculty Directors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(10):1193-7

146. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(25):2739-46

147. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E et al. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol* 2018;13(1):64-69

148. Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:795602

149. Luethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the 'Silver Tsunami': prevalence trajectories and co-morbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1029-1036

150. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319-2328

151. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104–1114
152. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38:129–152
153. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295–316
154. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD et al. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080–1091
155. Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:134–136
156. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129
157. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: Prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002843
158. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006650.
159. Hermann J. *Clinical Cardiology*, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, 2017, Elsevier
160. Shelburne N, Adhikari B, Brell J et al. Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity: Current State of Knowledge and Future Research Priorities. *Natl Cancer Inst* 2014;106(9): dju232
161. Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N et al. Acute Coronary Syndrome Management in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep* 2018;20(10):78
162. Nohria A, Groarke J D. Management of acute coronary syndromes in patients with cancer: room for improvement. *European Heart Journal* 2019;40:1801–1803
163. Liu J, Banchs J, Mousavi N. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1122–31
164. Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:779–91
165. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911–96
166. Bishiniotis T., Katseas G, Pentheroudakis G et al. 5-FU cardiotoxicity detected by dipyridamole thallium-201 cardiac imaging. *J Nuclear Cardiol* 1997;4(1):243-244

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**Φόρμα παραπομπής ογκολογικού ή αιματολογικού ασθενούς στο ιατρείο Καρδιο-Ογκολογίας
ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Τηλέφωνο επικοινωνίας για ραντεβού:

Υπεύθυνοι ιατροί:

Συνεργάτες ιατροί:

ΦΟΡΜΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ				
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΗ				
ΕΠΩΝΥΜΟ:		ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:		
ΟΝΟΜΑ:		ΤΗΛΕΦΩΝΟ:		
ΗΜ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ:		ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ:		
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ				
Ημ/νία διάγνωσης:				
Πρωτοπαθής εντόπιση:				
Ιστολογικός τύπος:				
Δευτ/θείς εντοπίσεις:				
Σταδιοποίηση:				
Επιπρόσθετα στοιχεία:				
ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
Τύπος	Ημ/νία			
Χειρουργική επέμβαση				
Χημειοθεραπεία				
Ακτινοθεραπεία				
ΛΟΓΟΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ				
Εκτίμηση προεγχειρητικού κινδύνου				
Εκτίμηση κινδύνου καρδιοτοξικότητας				
Γνωστή καρδιαγγειακή νόσος				
Εμφάνιση καρδιαγγειακής επιπλοκής στη διάρκεια της θεραπείας				
Εμφάνιση καρδιαγγειακής επιπλοκής μετά το πέρας της θεραπείας				
Άλλο				
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΑΝΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ				
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ:				
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ				
Ημερομηνία έναρξης	Δραστική ουσία	Δόση ανά σχήμα	Μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων	Υπολογιζόμενη αθροιστική δόση
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ				
ΠΕΡΙΟΧΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ	ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΔΟΣΗ (Gy)	

Ο/η Ογκολόγος/Αιματολόγος

Υπογραφή και σφραγίδα