

Bölüm 49

ANTRASİKLİN İLE İLİŞKİLİ KARDİYOTOKSİSİTE TANI VE TEDAVİSİ

Zafer BÜYÜKTERZİ¹

Meme kanseri kolon kanseri ve akciğer kanseri ile birlikte tüm dünyada en sık görülen üç kanser türünden biridir ve kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Son yıllarda etkili tedavi yöntemleri sağ kalım oranlarının artmasına yol açmaktadır. (1). Meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılan antrasiklin bazı kemoterapi rejimlerinin en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir (1,2)

1. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİ

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp yetmezliği kanser tedavisinin en önemli kardiyak yan etkileridir. Kanser tedavisi aksatılmadan kardiyak yan etkilerinin engellenmesi ve yönetilmesi çok önemlidir (2,3,4,5). Antrasiklinler erken safhada oluşan miyokart hasarına bağlı ilerleyici remodelling ve takibinde geç dönemde kalp yetmezliğine neden olabilirler. Çocuk yaş grubunda antrasiklin ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği riski yaklaşık 15 kat artış gösterebilir (3,4,5).

Meme kanserinde sık kullanılan bir ilaç olan docetaxel özellikle antrasiklinler veya trastuzumabla birlikte kullanıldığında veya bu ilaçlardan sonra verildiğinde kalp yetmezliği riskinde artışa yol açmaktadır (4,5,6). Antrasiklinlerin ve trastuzumabın birlikte kullanıldığı durumlarda kalp yetmezliği riskinde belirgin artış olmaktadır. (Tablo 1) (6,7,8).

Antrasiklin grubu antineoplastik antibiyotiklerden olan doksorubisinin 1960'lerde keşfedilmesinin ardından, kanser tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Antrasiklinler özellikle solid tümörlerin (meme kanseri gibi) tedavisinde yüksek etkinliğe sahiptir. Kanser tedavisi ile yaşam oranları yükseltilmiş olmasına rağmen bu ilaçların kardiyak yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır

¹ S.B.Ü. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, buyukterzizafer@hotmail.com

sane'nin kardiyovasküler koruyucu etkisi yanında doksorubisin tarafından potansiyalize edilen miyelosupresif etkisi mevcuttur (16,25,26,27).

Tedavi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü tespit edilen hastalarda özellikle eşlik eden natriüretik peptit yüksekliği varsa AHA /ACC evre B kalp yetmezliği olarak tanımlanması düşünülebilir. Asemptomatik yapısal kalp hastalığı olan hastalara LVEF oranına ve azalma miktarına bağlı olarak kılavuzlara uygun bir veya daha fazla ilaç tedavisi başlanmalıdır. Yapılan gözlemsel bir çalışmada yüksek doz antrasiklin içeren kemoterapiyi takiben LVEF <%45 olan hastalarda enalapril ve karvedilolun etkinliği incelenmiştir. Kontrol grubu olmamasına rağmen enalapril ve karvedilol ile tedavi edilen hastaların %42'sinde sistolik fonksiyonlarda tam düzelme meydana gelmiştir. Özellikle kanser tedavisi bittikten sonraki 6 aylık surede kalp yetmezliği tedavisi alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olasılığı artmıştır (16,26,28,29).

Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında klinik kalp yetmezliği bulguları gelişen hastalar güncel ESC kalp yetmezliği kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir. Kalp yetmezliği kemoterapi sırasında meydana gelirse kemoterapiye ara verilmesinin gerekip gerekmediği ilgili uzman ekip tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi planı bir kardiyoloğun katılımıyla yapılmalıdır. Tedavinin devamına sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti, kalp yetmezliği semptomlarının varlığı ve ciddiyeti, kanserin prognozu ve kanser tedavisinin etkinliği gibi birçok faktöre göre karar verilmelidir. Kardiyotoksik kanser tedavisine daha fazla maruz kalma konusunda dikkatli karar verilmesi gerekmektedir (16,27,29,30,31).

Sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma, düzenli egzersiz ve kilo kontrolü gibi hayat tarzı değişiklikleri mutlaka önerilmelidir. Kemoterapinin neden olduğu kardiyak yan etkilerden korunmak için özellikle aerobik egzersizler önerilmektedir. Yürüme ve bisiklet sürmek gibi fiziksel egzersizler test edilmiştir. Hastaların bitkin düşmemesi için yoğun egzersiz yapmamaları önerilmektedir. Toplam 4826 hastayı içeren bir derlemede egzersiz programı sırasında ve sonrasında yaşam kalitesinde artış izlenmiştir (30,31,32).

KAYNAKLAR

1. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749–2763.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:620.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
4. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection,

- prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869–878.
5. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47–58.
 6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
 7. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin- converting enzyme inhibition. *Circulation*.2006;114:2474-2481.
 8. Svoboda M, Poprach A, Dobes S, Kiss I, Vyzula R. Cardiac toxicity of targeted therapies used in the treatment for solid tumours: a review. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:191–207.
 9. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1058–1067.
 10. Doroshow JH. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983;43:4543–4551. 32. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–1642.
 11. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877–885.
 12. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:105–113.
 13. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–945.
 14. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375.
 15. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
 16. 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). Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):9-42. doi: 10.1002/ejhf.654. Epub 2016 Aug 27. Review. No abstract available
 17. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
 18. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603

19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
20. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
21. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.
22. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:809–816.
23. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.
24. Ky B, Carver JR. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323–331. 111. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517–522.
25. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.
26. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
27. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca G, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.
29. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.
30. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287–1306.

31. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:420–426.
32. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12:428–434.