

# KANSERLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA YAKLAŞIM

Emine Buket KIRDAĞ

Kanser hastalığının tedavisindeki gelişmeler , hastaların sağ kalımını ve yaşamdan beklenti süresini son yıllarda belirgin olarak artırmıştır ancak aynı zamanda , uygulanan tedavinin yan etkilerine bağlı olarak morbidite ve mortalitede de artışa neden olmuştur. Kanser hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimi,büyük ölçüde kanser tedavisinin kardiyotoksik etkilerine bağlı olarak görülmektedir.(1,2)

## 1-KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği olan bazı hastalarda,etyolojide kardiyotoksik ilaçların kullanımı olduğunu görmekteyiz(3). Bu ilaçların en önemlileri arasında yer alan grup , kanser hastalarında yaşam süresinin belirgin artışına yol açan kemoterapötiklerdir. Kemoterapi kullanımına bağlı gelişen klinik kalp yetersizliği insidansı %1-5 arasındadır. (4). Kanser hastalarında uygulanan bazı tedavilerin kardiyovasküler yan etkileri, tedaviden kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve tedaviye ara verilmesine neden olacak kadar kötü olabilir. Birtakım kardiyak yan etkiler ise yıllar sonra ortaya çıkabilir(5).

Kardiyovasküler riske sahip, daha yaşlı kanser hastalarında, kemoterapi öncesinde kısa dönem kalp yetmezliği görülme riski de artmıştır. (6) Birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan antrasiklinler ,irreversible kardiyak hasara neden olabilir, bu da prognozu etkiler.(7)Antrasiklinin neden olduğu kardiyomiyopati,non iskemik hücrel dejenerasyonun belirtilerini taşıyan miyosit

morfolojisindeki değişikliklerle karakterizedir(8). Miyokardiyal disfonksiyonu ve kalp yetersizliğini indükleyebilen diğer ilaçlar , taksanlardır (Paklitaksel ve docetaksel)(9). Sisplatin ve ifosfamid gibi bazı alkilleyici ajanlar, iskemiye barındıran birtakım fizyopatolojik mekanizmalar ile nadiren de olsa kalp yetersizliğine neden olabilir.(10) Bevacizumab, özellikle gastrointestinal malignitelerin tedavisinde kullanılan ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü inhibitörü olan bir monoklonal antikor ajandır. Yapılan bazı metaanalizlerde , yaşam süresinde olumlu etkisi olmadığı gösterilmiş ancak kullanımına bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir.(11-13)Kardiyotoksisite için yüksek riskli hastaları tespit etmek amacıyla , kardiyovasküler risk faktörlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.(Tablo 1).

Kardiyotoksisiteye neden olabilecek ilaçlarla tedavi öncesi ve sonrasında, kardiyak fonksiyonların belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Risk değerlendirmesi klinik hikaye, fizik muayene ve kardiyak fonksiyonların tespiti için kullanılan temel ölçümleri içermelidir. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince tüm hastalara elektrokardiyografi önerilir. Kardiyotoksisite yapabilecek kemoterapi alan hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken tanısı için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ( tedavi öncesi ve tedavi süresince aynı metot kullanılmalıdır ) düzenli olarak ölçülmelidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ölçmek için kul-

<sup>1</sup> Uzman Doktor,Erbaa Devlet Hastanesi,kardiyotoksik@hotmail.com

olan hemodinamisi stabil hastalarda ,tedavide 3-6 ay düşük molekül ağırlıklı heparin verilmektedir. Yapılan birtakım çalışmalarda bu uygulamanın tromboemboliyi vitamin k antagonistlerine göre daha fazla azaltmasına rağmen , mortalite ve kanama riski bakımından fark yaratmadığı gözlemlenmiştir (49). Nükslerin önlenmesi ve kanama sıklığı bakımından yeni nesil oral antikoagülanlar ve vitamin k antagonistleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır(50). Uzun dönem düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine rağmen tekrarlayan venöz tromboemboli görülen hastalarda, vena kavaaya filtre yerleştirilmesi önerilmektedir bununla birlikte bu filtreler sadece ciddi aktif kanama sebebiyle antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır (51).Arteriel trombozlar venöz tromboembolilere oranla daha az sıklıkla görülür. Daha çok metastaz yapmış meme, pankreas, kolorektal ve akciğer kanseri nedeni ile takipli ve antrasiklinler, taxane ve platinum içerikli kemoterapi ilaçlarıyla tedavi gören hastalarda görülür.Arteriyel tromboz kötü prognozludur(52). Kanser hastalarında arteriyel trombotik olayların tedavisi net olmamakla birlikte, trombolitik ve/veya endovasküler girişim ya da antitrombotik tedavi,kardiyoloji ve onkoloji bölümlerinin multidisipliner bir yaklaşımla aldığı ortak karara göre yapılmalıdır (53).

**Anahtar kelimler:** Kardiyovasküler kanser, kemoterapi,tromboemboli,hipertansiyon ,kalp yetersizliği

### Kaynaklar

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J . Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374–1403.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:220–241.
3. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am Heart Journal 1991;121:1852-3.
4. Shakir DK, Rasul KI. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. J Clin Med Res 2009;1:8-12.
5. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation 2012;126:2749–2763.
6. Limat S, Daguindau E, Cahn JY. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Pharm Ther 2014;39:168–174

7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:1077–1084.
8. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD et al. Longterm 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;128:1927-95.
9. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. J Clin Oncol 1991;9:1215–1223.
10. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. Int J Cancer 2001;93:139–141.
11. An MM, Zou Z, Shen H et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:813-21.
12. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:4286-93.
13. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J Clinical Oncol 2011;29:632-8
14. Mackey JR, Clemons M, Cote MA et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. Curr Oncol 2008;15:24-35.
15. Plana JC, Galderisi M, Barac A 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.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V 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.
17. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310:66–74.
18. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1992;10:1795-801.
19. Collins C, Weiden PL. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. Cancer Treat Rep 1987;71:733-6.
20. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. J Heart Lung Transplant 2005;24:2196-201.

21. Plana JC, Galderisi M, Barac A. 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.
22. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226–230.
23. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519–530.
24. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226–230.
25. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831–2837.
26. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–740.
27. Meyersohn NM, Pursnani A, Neilan TG. Detection of Cardiac Toxicity Due to Cancer Treatment: Role of Cardiac MRI. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:396.
28. Windecker S, Kolh P, Alfonso F. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
29. Roffi M, Patrono C, Collet JP. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
30. Steg PG, James SK, Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology.
31. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519–530.
32. McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987;60:1020–1024.
33. Orzan F, Brusca A, Conte MR. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993;69:496–500.
34. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122–31.
35. Fadilloğlu E, Erdoğan H, Söğüt S. The effects of caffeic acid phenethyl ester on DNA-turnover rates and nitric oxide level in doxorubicin-induced myocardial injury. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(5):366–70.
36. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
37. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685–96.
38. Imazio M, Demichelis B, Parrini I. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005;95:1393–1394.
39. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
40. Soignet SL, Frankel SR, Douer D. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852–3860.
41. Chen B, Peng X, Pentassuglia L. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 114–21.
42. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:72–80.
43. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807–815.
44. Wu S, Chen JJ, Kudelka A. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117–123.
45. Maitland ML, Bakris GL, Black HR. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
47. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6830–6840.