

Bölüm 112

KEMOTERAPİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Ersan OFLAR¹

GİRİŞ

Kanser prevalansındaki son dönemdeki artışla birlikte tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak yaşayan kanser hastaları sayısında özellikle son yıllarda ciddi artış gözlenmiştir. Çağdaş kanser tedavisinin, 1991 ile 2012 arasındaki dönemde kansere bağlı ölüm oranını% 23 azalttığı gösterilmiştir. [1] 2030 yılına kadar dünya genelinde yılda 23.6 milyon hastaya ulaştığı tahmin edilen kanser insidansındaki yükseliş , kanser sağ kalımlarındaki sürekli artış sonucudur.(2) Her ne kadar tanı ve tedavideki gelişmeler kanser hastalarında sağ kalımı artırsada mevcut tedavilerin yan etkilere bağlı olarak morbidite ve mortalite de ciddi artışlar söz konusudur. Kardiyovasküler sistemle ilgilenen hekimler için kritik nokta ise kanserden kurtulanların çoğunun, kanser dışı popülasyona göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine sahip olmasıdır.Hipertansiyon, kalp yetmezliği, vasküler komplikasyonlar ve kardiyak aritmi gibi bir çok kardiyovasküler komplikasyonlara neden olan yeni kanser tedavilerinin belirgin şekilde artması bu konuda daha kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşımı zaruri kılmaktadır. Meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada,kanserden sonra mortalitenin ikinci en büyük ölüm nedeninin kardiyovasküler sistem nedenli ölüm olması onkolojik hastalara yaklaşımın ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır(3)Bu amaçla kurulan ve giderek ilgi düzeyi artan Kardi-

yoOnkoloji, kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler (KV) komplikasyonların, önlenmesine, erken teşhisine ve tedavisine odaklanan gelişmekte olan bir tıbbi disiplindir.(4)

Kardiyovasküler hastalıklar kanser tedavisinin direk toksik etkisi bağlı olabileceği gibi tedaviye bağlı mevcut kardiyak risk faktörlerinin hızlanması sonucu da gelişebilir. Genel olarak kanser tedavisine bağlı yan etkileri dokuz gruba ayrılabilir.(Tablo1) Kemoterapi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği(KKY), tromboembolik hastalıklar, iskemik kalp hastalığı, QT uzaması ve bradikardi gibi sayısız kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir.(5) Radyasyon tedavisi ise perikardit gibi akut komplikasyonlara yada hızlandırılmış koroner arter hastalığı, valvüler hastalık ve restriktif veya konstriktif perikardit gibi uzun süreli komplikasyonlara neden olabilir. (6)Kitabın bu bölümünde kemoteröpatik ilaçlara bağlı kardiyovasküler hastalıklardan bahsedilecek olup radyoterapi bağlı etkilere değinilmeyecektir. Kemoterapinin neden olduğu kardiyak toksisite, risk faktörleri, ilaçlara bağlı oluşabilecek kardiyak hastalıkların risk tahmini ve kardiyovasküler hastalıklar ayrı başlıklarda incelenecekten ve sık kullanılan kemoterapi ilaçlarına değinilecektir .

Kardiyotoksisite Sınıflaması

Tarihsel olarak kanser tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyon (KTİKD) tanımlaması meme

¹ Bakırköy Dr Sadi konuk Eğitim ve Araştırma Hastensi, ersanoflar@hotmail.com

başvuran hastalarda Enalapril ve Karvedilol ile sol ventriküler fonksiyon bozukluğunun önlenmesi çalışması, enalapril ve karvedilolün bir kombinasyonunu kullanmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi alan hastaların SoV fonksiyonunda azalma ve düşük ölüm insidansı sergilemediklerini ortaya koymuştur. Yardımcı Meme Kanseri Tedavisi (PRADA) çalışması sırasında Kardiyak Fonksiyon Bozukluğunun Önlenmesi, kandesartanın, antrasiklin tedavisi sırasında SoV fonksiyonunda çok az miktarda kısa süreli bir azalmayı önlediğini göstermiştir.

Deksrazoksan

Metal şelatlama ajanı etilendiamintetraasetik asidin (EDTA) bir türevidir. Deksraksoksan, demir şelasyonu yoluyla ve serbest radikallerin üretimini azaltarak antrasikline bağlı kalp fonksiyon bozukluğunu azaltır. Ayrıca topoizomeraz II'ye bağlanarak antrasiklin komplekslerini önler. ASCO, sadece metastatik meme kanseri ve >300mg / m² alan ve ilave antrasiklin kullanımından faydalanabilen diğer maligniteleri olan hastalarda deksrazoksan kullanımını önermektedir. (47) Antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda deksrazoksan kardiyak olay görülmeyen sağkalımı azaltır ve SoV fonksiyon bozukluğu riskini azaltır.

SONUÇ

Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler hastalıklar artan onkoloji hastası popülasyonu göz önüne alındığında giderek artan oranda karşımıza çıkmaya devam edecektir. Kardiyotoksikite açısından riskli hastalar kemoterapi tedavisi başlamadan mutlaka bir kardiyolojik değerlendirmeye tabi tutulmalı ve primer ve sekonder koruma açısından değerlendirilmelidir. Onkolojik hastaların ne sıklıkla kardiyolojik değerlendirmeye tabi tutulacağı, görüntülemenin ne sıklıkla yapılacağı, kardiyak biyobelirteçler yükseldiğinde nasıl bir yol izleneceği hala merkezler arasında farklılık göstermektedir. Son yıllarda kardiyovasküler alanında gelişmeler bu soruna ışık tutacak gibi gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Miller, K.D., Siegel, R.L., Lin, C.C., Mariotto, A.B., Kramer, J.L., Rowland, J.H. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 271–289
2. Thun, M.J., DeLancey, J.O., Center, M.M., Jemal, A., and Ward, E.M. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis.* 2010; 31: 100–110
3. Abdel-Qadir, H., Austin, P.C., Lee, D.S., Amir, E., Tu, J.V., Thavendiranathan, P. et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 88–93
4. Yeh, E.T. and Chang, H.M. Oncocardiology-past, present, and future: a review. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 1066–10721.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Abo-yans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 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;37:2768-801.
6. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3):656–665. [PubMed: 20159360]
7. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-1642.
8. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure intargeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res.* 2010;106:35-46.
9. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:14-25.
10. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:1415-1421.
11. 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.
12. De Moor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:561-570.
13. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981-1988.
14. Blum RH, Carter SK. Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med.* 1974;80:249-259.
15. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardi-

- oprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000665.
16. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science.* 1984;226:466-468.
 17. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer.* 2004;91:37-44.
 18. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981-1988.
 19. 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;27:911-939.
 20. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1991;68:1221-1229.
 21. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipschultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561-578.
 22. Lipschultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 acute lymphoblastic leukemia protocol. *J Clin Oncol.* 2002;20:1677-1682.
 23. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-717.
 24. Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1015-1024.
 25. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215-1221.
 26. Gershwin ME, Goetzel EJ, Steinberg AD. Cyclophosphamide: use in practice. *Ann Intern Med.* 1974;80:531-540.
 27. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263-302.
 28. Field JJ, Kanakkanthara A, Miller JH. Microtubule-targeting agents are clinically successful due to both mitotic and interphase impairment of microtubule function. *Bioorg Med Chem.* 2014;22:5050-5059.
 29. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3360-3368.
 30. Vaidya T, Kamta J, Chara M, Ande A, Ait-Oudhia S. Systems pharmacological analysis of mitochondrial cardiotoxicity induced by selected tyrosine kinase inhibitors. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45:401-418.
 31. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11:1172-1183.
 32. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:C1358-C1366.
 33. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:C1358-C1366.
 34. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:C1358-C1366.
 35. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma. *Cardiol Rev.* 2018;26:122-129.
 36. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs.* 2000;18:299-313.
 37. Becker K, Erckenbrecht JF, Haussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs.* 1999;57:475-484.
 38. Parent S, Pituskin E, Paterson DL. The cardio-oncology program: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2016;32:847-51.
 39. Shopp GM, Helson L, Bouchard A, Salvail D, Majeed M. Liposomes ameliorate Crizotinib- and Nilotinib-induced inhibition of the cardiac IKr channel and QTc prolongation. *Anticancer Res.* 2014;34:4733-4740.
 40. Lee CS, Rattu MA, Kim SS. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22:92-104.
 41. 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.
 42. 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;27:911-939.
 43. 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;71:2281-2290.
 44. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167:2306-2310.
 45. 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.
 46. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:81-89.
 47. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27:127-145.