

SİSTEMİK KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ KARDİYOMİYOPATİ

4.

BÖLÜM

Ziya Gökalp BİLGEL¹

GİRİŞ

İlaçlara bağlı kardiyotoksisite önemli bir sağlık problemidir ve kardiyonkolojinin ortak ilgi alanıdır. Birçok kemoterapötik ajan kalp yetmezliği (KY), miyokardiyal iskemi, hipertansiyon, perikardit, aritmi, tromboembolik olaylar gibi ciddi kardiyak etkilere sebep olabilir. Bu etkiler kullanılan ajana, uygulama dozuna ve süresine, kullanım şemasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bunlar içinde kardiyomiyopati (KMP) sık karşılaşılan bir klinik sorundur. Kemoterapi kaynaklı KMP'nin net bir tanımı olmamakla birlikte Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) %53'ün altına düşmesiyle birlikte bazale göre %10 azalma olarak tanımlamaktadır (1). Bunun dışında kalp yetmezliği semptom ve bulgularının dahil edildiği tanımlamalar da mevcuttur. Trastuzumab ile ilişkili Kardiyomiyopatinin Kardiyak İnceleme ve Değerlendirme Komitesinin önerisine göre SVEF'de global veya daha çok septumun tutulduğu belirgin azalma; KY semptomları; S3 kalp sesi ve/veya taşikardi; KY semptomları olmaksızın SVEF'nin %50'nin altına düşmesiyle birlikte bazal göre %10 düşüş olması durumlardan en az bir tanesinin varlığı tanı için yeterli görülmektedir (2).

Kemoterapi ilaçlarının temel hedefi kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellemektir. Ancak bu ilaçların miyosit ve endotel hücrelerinin özellikle stress karşısında verdikleri koruyucu yanıtı da baskılamaları kardiyomiyopati oluşumundaki temel mekanizmadır (3). Tekrarlanan kemoterapi uygulamaları potansiyel olarak önlenebilir kalıcı hasara ve hatta ölüme yol açabilir. Öte yandan, ilişkili olmayan kardiyak olaylar nedeniyle etkili kemoterapinin erken kesilmesi kemoterapi etkinliğini azaltabilir ve hatta kanser tedavisini tehlikeye atabilir. Bu nedenle kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitesinin tanınması klinik olarak önemlidir.

¹ Uzman Doktor, Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, zgbilgel@gmail.com. ORCID iD: 0000-0001-8162-7208

tan mekanizmayı anlamak için hala büyük çabaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte erken tanı sağlayabilecek yeni görüntüleme araçları ve biyobelirteçlere yönelik beklentiler en önemli konu olmaya devam etmektedir. Gelecekte hastalarda kardiyovasküler risklerine göre kişiselleştirilmiş kanser tedavisi ve önceden tanımlanmış bir kardiyoproteksiyon stratejisi daha iyi sonuçlar doğuracaktır.

KAYNAKLAR

1. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20(5): 1215–1221
2. Ciro Santoro, Maria Lembo, Maurizio Galderisi and Giuseppe Mercurio. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *Journal of Cardiovascular Medicine*: July 2018 - Volume 19 - Issue 7 - p 315-323 doi: 10.2459/JCM.0000000000000667
3. Diwakar Jain, Wilbert Aronow. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice *Hosp Pract* (1995). 2019 Feb;47(1):6-15. doi: 10.1080/21548331.2018.1530831.
4. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466.
5. Aarti Asnani, Tomas G Neilan, Debasish Tripathy, et al. Clinical manifestations, monitoring, and diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity. Jul 17, 2019. www.uptodate.com.
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869.
7. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC (2010) Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD005006. doi:10.1002/14651858.CD005006.pub4
8. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, Group CBCS (2004) Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15(3):440–449
9. A.Y. Higgins, T.D. O'Halloran, J.D. Chang, Chemotherapy-induced cardiomyopathy, Heart failure reviews, 20 (2015) 721-730.
10. Souid AK, Tacka KA, Galvan KA, Penefsky HS. Immediate effects of anticancer drugs on mitochondrial oxygen consumption. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:977–987.
11. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982; 68:505.
12. Alter P, Herzum M, Soufi M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4:1–5.
13. Altena R, Hummel YM, Nuver J, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:2286 – 2293.
14. Ma H, Jones KR, Guo R, Xu P, Shen Y, Ren J. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37:460 – 465.
15. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265–4274.

16. Dessalvi C, Deidda M, Mele D, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Jul;19(7):315-323.
17. 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; 15:1063 – 1093.
18. Kalam K, Marwick TH (2013) Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 49(13):2900–2909. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.030
19. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, et al. Preventing antineoplastic drug- related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17:S64 – S75.
20. Dessi M, Madeddu C, Piras A, et al. Long-term, up to 18 months, protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on Epirubicin-induced inflammation and oxidative stress assessed by serial strain rate. *Springerplus* 2013; 2:198.