

BÖLÜM 32

Radyoterapinin Kardiyak Komplikasyonları ve Kalp Damar Cerrahisi Açısından Zorlukları



Hüsnije SARIYILDIZ¹

Doğuş HEMŞİNLI²

Sedat Ozan KARAKİŞİ³

Şaban ERGENE⁴

GİRİŞ

Ortalama insan ömrünün uzaması ve modern yaşam tarzının getirdiği maruziyetler, kanser tanısı alan hasta sayısını her geçen gün artırmaktadır. Öte yandan kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi (RT), cerrahi yöntemler ve destekleyici bakım uygulamalarındaki gelişmeler nedeniyle hastalardaki sağ kalım süresi de geçmişen nazaran oldukça uzamıştır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 Ocak 2014'te kanser öyküsü olan çocuk ve yetişkin hastalardan yaklaşık 14,5 milyon kişinin sağ kaldığı kaydedilmiştir. 2024 yılına kadar bu sayının neredeyse 19 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1).

Radyoterapi, kullanılmaya başlandığı andan itibaren kanser tedavisinin vazgeçilmez uygulamalarından biri haline gelmiştir. Radyoterapi ilk olarak X ışınının keşfinden hemen sonra 1896 yılında Fransız bir doktor olan Victor Despeignes tarafından mide kanseri olan bir hastaya uygulanmıştır.

Süregelen dönemde William Pusey 1902 yılında, bir Hodgkin Lenfoma vakasında radyasyon tedavisini kullanmış ve başarılı bir şekilde tedavi ettiğini bildirmiştir. Günümüzde kanser tedavisinde, ionize radyasyondan (iR) faydalananlarak uygulanan RT tüm malignitelerin yaklaşık olarak yarısında tedavi amacıyla kullanılırken, özellikle Hodgkin Lenfoma ve meme kanseri için ana tedavi modalitelerinden biri haline gelmiştir (2). İyonize radyasyonun kardiyovasküler sisteme olan etkileri ilk olarak atom bombasından kurtulanlarda, daha sonra ise RT uygulanan hastalarda gözlenmiştir (3,4). Radyoterapi ve kardiyak komplikasyonlar arasındaki nedensel ilişki, büyük oranda RT uygulanan Hodgkin Lenfoma ve meme kanseri hastalarının incelendiği çalışmalara dayanmaktadır (4).

Günümüzde kanser tedavisi gören hastalarda sağ kalım süresinin uzamasının yanı sıra, kardiyak hastalığa sahip olma potansiyeli yüksek olan daha yaşlı hasta gurubuna giderek artan sayıda kanser tanısı konulmaktadır. Bu nedenlerle RT uygulanan

¹ Uzm. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD., dr.hussariyildiz@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD., dogus.hemsinli@erdogan.edu.tr

³ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD., sedat.karakisi@erdogan.edu.tr

⁴ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD., saban.ergene@erdogan.edu.tr



SONUÇ

Radyoterapi kanser tedavisinde sıkılıkla kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Kanser tedavisi sonrası sağ kalım sürelerinin ve sayılarının artması ile radyasyon tedavisinden sonra özellikle uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Kardiyovasküler komplikasyonlar bunlar içerisinde mortalitesi ve morbiditesi en yüksek olanlardan biridir. Yapılan çalışmalar kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda komplikasyon gelişme riskinin daha yüksek olduğunu kanıtlamıştır. Bu sebeple radyoterapi öncesinde hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından araştırılması önemlidir. Obezite, sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabetes mellitus gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisine eğer başlanabiliyor ise radyasyon tedavisinden önce başlanmalı, radyoterapi sonrası devam ettilmelidir. Kanser sonrası sağ kalanların uzun dönem takiplerinde, özellikle mediastinal radyoterapi öyküsü olan hastalarda kardiyak komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Gelişebilecek herhangi bir hastalık durumunda, normal popülasyonda görülen kardiyak hastalıklara göre mortalitesi ve morbiditesinin daha yüksek olduğu, tedavisinin daha zor olduğu ve yapılacak cerrahi işlemler sonrası komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Gelişen yeni teknolojiler sayesinde RT, görüntüklüğündə ve yoğunluk veya volumetrik ayarlı olarak uygulanır hale gelmiştir. Tümör dokusuna lokalize küçültülmüş hedefler sayesinde normal dokunun aldığı RT dozları azaltılmıştır. Ancak özellikle meme kanserinde yapılan yeni çalışmalar kardiyak etkilenmenin hala devam ettiğini göstermektedir. Radyasyona maruz kalan tüm kardiyak bölgelerde meydana gelen patolojik değişikliklerin mekanizması yapılan çalışmalar ile iyi anlaşılmıştır. Salgılanan pro-fibrinolitik ve inflamatuar sitokinler, gelişen ateroskleroz ve fibrozisin ana mekanizmasını oluşturur. Bu mekanizmaların gelişimini önleyebilmek için özellikle kardiyovasküler risk faktörleri mevcut olan kanser hastalarında,

radyoterapi öncesi başlanılan tedavilere yeni nesil sitokin, interlokin ve fibroblast inhibitörleri gibi tedavilerin başlanması fikri umut verici sonuçlara yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. *Cancer treatment and survivorship facts & figures 2014–2015*. www.cancer.org.
2. Specht L, Yahalom J, Ildige T, et al. Modern radiation therapy for hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014; 89(4), 854–862. doi: 10.1016/j.ijropbp.2013.05.005
3. Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ*, 2010; 340:b5349. doi:10.1136/bmj.b5349
4. Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 2012; 9:193–199. doi:10.7150/ijms.3635
5. Brown KN, John RR. *Radiation Induced Coronary Artery Disease* 2021. https://europepmc.org
6. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiology in review*, 2005; 13:80-86. doi: 10.1097/01.crd.0000131188.41589. c5
7. Rakıcı SGS, Ural F, Bedir A. Serum troponin i as an early marker in determining radiotherapy-induced cardiac damage. *Basic Res. J. Med. Clin. Sci*, 2012; 1(3), 51-59.
8. Darby SC, Mc Gale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *The lancet oncology*, 2005; 6:557–565. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70251-5
9. Donnellan E, Phelan D, Mc Carthy CP, et al. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.*, 2016; 83: 914-922. doi: 10.3949/ccjm.83a.15104
10. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2007; 67(1):10–18. doi:10.1016/j.ijropbp.2006.08.071
11. Ehrhart EJ, Segarini P, Tsang ML, et al. Latent transforming growth factor beta1 activation in situ: quantitative and functional evidence after low-dose gamma-irradiation. *The FASEB Journal*, 1997; 11:991–1002. doi:10.1096/fasebj.11.12.9337152



12. Anscher MS, Marks LB, Shafman TD, et al. Using plasma transforming growth factor beta-1 during radiotherapy to select patients for dose escalation. *Journal of clinical oncology*, 2001; 19:3758–3765. doi:10.1200/JCO.2001.19.17.3758
13. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical research into basic mechanisms of radiation-induced heart disease. *Cardiol Res Pract.*, 2011; 858262. doi:10.4061/2011/858262
14. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. *Progress in cardiovascular diseases*, 1984; 27(3):173–194. doi:10.1016/0033-0620(84)90003-3
15. Rodemann HP, Binder A, Bamberg M. Radiation-induced fibrosis: experimental studies. *Late Sequelae in Oncology* 1995; 93-97, Berlin: Springer.
16. Virmani R, Farb A, Carter AJ, et al. Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovascular radiation medicine*, 1999; 1:98–101. doi:10.1016/S1522-1865(98)00010-9
17. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Human pathology*, 1996; 27(8), 766–773. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90447-5
18. Brosius FC, 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. *The American journal of medicine*, 1981; 70(3), 519–530. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x
19. Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2013; 15(5):507–517. doi:10.1007/s11936-013-0259-0.
20. Walker CM, Saldana DA, Gladish GW, et al. Cardiac complications of oncologic therapy. *Radiographics*, 2013; 33:1801-1815. doi: 10.1148/radiographics.33.1801
21. Rehammar JC, Jensen MB, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiotherapy and Oncology*, 2017; 123(2):299-305. doi: 10.1016/j.radonc.2017.03.012
22. Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H. Cardiac outcomes in survivors of pediatric and adult cancers. *Canadian Journal of Cardiology*, 2016; 32(7):871–880. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.065.
23. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Frontiers in oncology*, 2015; 5:39. doi:10.3389/fonc.2015.00039.
24. Kouchoukos NT, Blackstone EU, Hanley FL, Kirklin JK. (2013). *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery (Fourth Edit)*. Philadelphia: Elsevier
25. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation*, 1999; 100(13), 1380–1386. doi: 10.1161/01.cir.100.13.1380
26. Chello M, Mastroroberto P, Romano R, et al. Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis. *Cardiovascular surgery*, 1996;4(2):222–226. doi:10.1016/0967-2109(96)82320-9
27. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003; 42: 743-749. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9
28. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005; 63(1):214–223. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.029
29. Madan R, Benson R, Sharma DN, et al. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 2015; 27: 187-193. doi: 10.1016/j.jnci.2015.07.005
30. Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, et al. Radiation-related heart and vascular disease. *Future Oncology*, 2015; 11(14), 2067-2076. doi: 10.2217/fon.15.129
31. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiology in review*, 2012; 20:184-188. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182431c23
32. Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Annals of internal medicine*, 2016; 164(2):93–101. doi:10.7326/M15-0424.
33. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure*, 2016; 22(6):475–478. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.014.
34. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *The lancet oncology*, 2005; 6:557–565. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70251-5
35. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovascular radiation medicine*, 1999; 1(1):108-110. doi:10.1016/s1522-1865(98)00012-2.
36. Rak J, Chomicz L, Wiczka J, et al. Mechanisms of Damage to DNA Labeled with Electrophilic Nucleobases Induced by Ionizing or UV Radiation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2015; 119(26):8227-8238. doi: 10.1021/acs.jpcb.5b03948
37. Azimzadeh O, Sievert W, Sarioglu H, et al. Integrative proteomics and targeted transcriptomics analyses in cardiac endothelial cells unravel mechanisms of long-term radiation-induced vascular dysfunction.



- Journal of proteome research*, 2005; 14:1203–1219. doi: 10.1021/pr501141b
38. Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJ, et al. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in ApoE(–/–) mice. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008; 71:848–857. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.031
 39. Stewart FA, Heeneman S, TePoele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *The American journal of pathology*, 2006; 168(2):649–658. doi:10.2353/ajpath.2006.050409
 40. Rehammar JC, Jensen MB, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977–2005. *Radiotherapy and Oncology*, 2017; 123(2):299–305. doi: 10.1016/j.radonc.2017.03.012
 41. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003; 42: 743–749. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9
 42. McEniry PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *The American journal of cardiology*, 1987; 60:1020–1024. doi:10.1016/0002-9149(87)90345-6
 43. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2012; 30(4):380–386. doi:10.1200/JCO.2011.34.5900
 44. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 2016; 34:235–243. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444
 45. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2016; 94:1061–1072. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.040
 46. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*, 2009; 368:987–998. doi: 10.1001/jama.2009.1568
 47. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 2014; 32:3643–3650. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7511
 48. Mc Gale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiot- herapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology*, 2011; 100: 167–175. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.016
 49. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2013; 14:721–740. doi: 10.1093/eihci/jet123
 50. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, et al. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 2016; 8(9):504–519. doi:10.4330/wjc.v8.i9.504.
 51. Küpeli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28:1025–1030. doi: 10.1200/JCO.2009.25.2627
 52. Yeboa DN, Evans SB. Contemporary breast radiotherapy and cardiac toxicity. In *Seminars in radiation oncology*, 2016; 26:71–78. doi: 10.1016/j.semradonc.2015.09.003
 53. Handa N, McGregor CG, Danielson GK, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with previous mediastinal radiation therapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1999; 117:1136–1143. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70250-3
 54. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation*, 2013; 127:1476–1484. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.113.001435
 55. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2014; 7:1412–1420. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.035
 56. Reed G W, Masri A, Griffin B P, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2016; 9(6), e003483 doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483.
 57. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375:2223–2235. doi: 10.1056/NEJMoa1915922
 58. Möllmann H, Bestehorn K, Bestehorn M, et al. In-hospital outcome of transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis: complete dataset of patients treated in 2013 in Germany. *Clinical Research in Cardiology*, 2016; 105:553–559. doi: 10.1007/s00392-016-0962-4
 59. Finch W, Shamsa K, Lee MS. Cardiovascular comp-



- lications of radiation. *Reviews in cardiovascular medicine*, 2014; 15: 232-244.
60. Tötterman K J, Pesonen E, Siltanen P. Radiation-related chronic heart disease. *Chest*, 1983; 83(6):875-878. doi:10.1378/chest.83.6.875
61. Strenger LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*, 1986; 57(5):929-934. doi:10.1002/1097-0142(19860301)
62. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1998; 16(11):3493-3501. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3493
63. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*, 1981; 63(6):1351-1356. doi:10.1161/01.CIR.63.6.1351
64. Adams M J, Lipshultz S E, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. In *Seminars in radiation oncology*, 2003; 13(3):346-356. doi:10.1016/S1053-4296(03)00026-2.2003.
65. Hoca A, Yildiz M, Ozyigit G. Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system. *Medical oncology*, 2012; 29(5):3581-3586. doi:10.1007/s12032-012-0237-5.
66. Aung T, Fan W, Krishnamurthy M. Recurrent syncope, orthostatic hypotension and volatile hypertension: think outside the box. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2013; 3(2). doi:10.3402/jchimp.v3i2.20741.
67. McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology*, 2011; 100: 167-175. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.016
68. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy, chemotherapy. *The American journal of cardiology*, 2016; 117(4):691-696. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.027.
69. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007; 109: 1878-1886. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405
70. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015; 107 (4). doi:10.1093/jnci/djv008.
71. Brosius FC, 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. *The American journal of medicine*, 1981; 70(3), 519-530. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-x
72. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *European heart journal*, 2014; 35 (10):612-623. doi:10.1093/eurheartj/eht114.
73. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *British journal of cancer*, 2009; 101: 575-581. doi: 10.1038/sj.bjc.6605191