

## GİRİŞ

Radyasyona bağlı kardiyovasküler hastalık (RBKH), literatürde iyi tanımlanmış olmasına rağmen, klinikte yeterince tanınmamaktadır. Genellikle klinisyenler bu popülasyonun nasıl yönetileceği konusunda çok az şey bilmektedir. Radyasyon tedavisi (RT), çoklu komplikasyon riskine rağmen birçok kanserin tedavisinde hala yaygın olarak kullanılmaktadır ve radyasyonun faydalarının seçilmiş vakalarda risklerinden daha ağır bastığı konusunda konsensus sağlanmıştır. Etkin dozlarda, mediasten radyasyonu kalbin neredeyse tüm bileşenlerine (miyokard, perikard, kapaklar, koronerler ve iletim sistemi) zarar verebilir (1). Kanserden kür sağlanan hastaların giderek artan bir kısmında, önemli kardiyovasküler risk faktörleri olmamasına rağmen, genellikle RT'nin tamamlanmasından onlarca yıl sonra erken kalp hastalığı görülmektedir. Önceki çalışmalar, kalbin radyasyona karşı dirençli olduğunu ve RBKH semptomlarının ortaya çıkması için genellikle uzun inkübasyon süresi gerektirdiğini göstermiştir, bu nedenle RBKH fazla dikkat çekmemiştir (2). Hasta sayısının ve sağkalımın artması ile birlikte, bazı araştırmalar artık birçok hastanın iskemik kalp hastalığına yenik düştüğünü göstermiştir (3).

Günümüzde, radyoterapi görmüş ve kür olan hastalarda kardiyovasküler ölümlerde 1,7 ila 2 kat artış görülmektedir (4). Şimdiye kadar, RBKH'nın toplam morbiditesi, torasik tümörü olan hastalarda tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte, meme kanseri ve Hodgkin lenfoma hastalarının 5 yıllık sağkalım

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Buca Seyfi Demirsoy EAH, Kardiyoloji Kliniği, ozkan.duman@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0675-4642



sendromu, QTc uzaması, supraventriküler aritmi, fasiküler bloklar, dal blokları (sağ dal en yaygın olanıdır, çünkü anteriorda ve radyasyon alanıyla doğrudan aynı hizadadır) ve ventriküler taşikardi şeklinde kendini gösterir (40). Radyasyon ayrıca kalp hızında sirkadiyen değişkenlik kaybı, strese karşı uygunsuz kronotropik yanıt ve vagal tonusun azalmasına bağlı olduğu varsayılan persistan taşikardi ile otonomik disfonksiyonla da ilişkilendirilmiştir. İletim sistemi anormalliği insidansı yaklaşık %5'tir, genellikle RT'nin bitiminden sonraki 2 ay içinde ortaya çıkar ve EKG anormalliklerinin %70'i RT'nin altı ayından sonra normale dönebilir, ancak insidans tedavi öncesine göre halen yüksektir (41,42).

## Tedavi

Radyasyona bağlı aritmiler, EKG, Holter veya telemetri izleme, antiaritmik ilaç kullanımı ve endike olduğunda kalp pili veya defibrilatör yerleştirilmesi dahil olmak üzere geleneksel yöntemlerle aynı inceleme ve müdahaleleri gerektirir. Radyasyona bağlı önemli subkutan fibrozis varsa kalp pili veya defibrilatör implantasyonu için subpektoral yaklaşım düşünülebilir (1).

## SONUÇ

Radyoterapi alıp sağ kalan hastalar artmış RBKH riski altındadır. Modern onkoloji tedavileri, kanserden kurtulanların sayısının artmasını sağlarken, radyasyonun geç komplikasyonlarıyla başvuran populasyonun da artmasına yol açmaktadır. Özellikle yeni RT uygulama yöntemleriyle bu durum giderek daha nadir hale gelse de, klinisyenler RT'nin tamamlanmasından onlarca yıl sonra bile kardiyotoksitesite gelişimi konusunda dikkatli olmalıdır. Bazı ilaçların kullanımı radyasyona bağlı kalp hasarını azaltmada yardımcı olabilir. Ancak bu ilaçlar RBKH için en doğru tedavi olmayabileceği gibi hastalık progresyonu için geliştirilmeleri gerekmektedir. Bu hastaları tedavi etmenin etkin yollarını bulmak için daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:2552–2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
2. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: a practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2005; 13 :80-6
3. Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N English J Med.* 2013; 368 :987-98.
4. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cau-



- se-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64:1081–1091. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.022
5. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Institute* 2007; 99 :365-75.
  6. McGale P, Darby SC, Salon P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM. et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011; 100 :167-75.
  7. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF. et al. Modern Radiation Therapy and Cardiac Outcomes in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94 :700-8
  8. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM. et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin lymphoma: 40-year risk of disease. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 :1007-17.
  9. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP. et al. Late cardiotoxicity after Hodgkin lymphoma treatment. *Blood.* 2007; 109 :1878-86.
  10. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Education Program.* 2016; 2016 :323-30.
  11. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, Janus CP, van Leeuwen FE, Aleman BM. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107. doi: 10.1093/jnci/djv008
  12. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34:235–243. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444
  13. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825
  14. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J.* 2005; 150:977–982. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.026
  15. 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. *Am J Med.* 1981; 70:519–530. doi: 10.1016/0002-9343(81)90574-X
  16. Hirshfeld JW, Ferrari VA, Bengel FM, Bergersen L, Chambers CE, Einstein AJ, Eisenberg MJ, Fogel MA, Gerber TC, Haines DE, et al. 2018 ACC/HRS/NASCI/SCAI/SCCT expert consensus document on optimal use of ionizing radiation in cardiovascular imaging-best practices for safety and effectiveness, part 1: radiation physics and radiation biology: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71:2811–2828. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.017
  17. Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, Yang X, Bodd MH, Singh PK, Yusuf SW, Abe JI, Krishnan S. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3:563–572. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.01.014
  18. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother Oncol.* 2002; 63:129–145. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00060-9
  19. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart.* 2018; 104:1647–1653. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312123
  20. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br*



- Heart J. 1993; 69:496–500. doi: 10.1136/hrt.69.6.496
21. van Rosendaal AR, Daniëls LA, Dimitriu-Leen AC, Smit JM, van Rosendaal PJ, Schaliş MJ, Bax JJ, Scholte A. Different manifestation of irradiation induced coronary artery disease detected with coronary computed tomography compared with matched non-irradiated controls. *Radiother Oncol.* 2017; 125:55–61. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.008
  22. Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136:1167–1171. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.005
  23. Dormand EL, Banwell PE, Goodacre TE. Radiotherapy and wound healing. *Int Wound J.* 2005; 2:112–127. doi: 10.1111/j.1742-4801.2005.00079.x
  24. Fender EA, Liang JJ, Sio TT, Stulak JM, Lennon RJ, Slusser JP, Ashman JB, Miller RC, Herrmann J, Prasad A, et al. Percutaneous revascularization in patients treated with thoracic radiation for cancer. *Am Heart J.* 2017; 187:98–103. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.014
  25. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9:e003483. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.00348
  26. Sio TT, Liang JJ, Chang K, Jayakrishnan R, Novotny PJ, Prasad A, Miller RC. Dosimetric correlate of cardiac-specific survival among patients undergoing coronary artery stenting after thoracic radiotherapy for cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017; 40:133–139. doi: 10.1097/COC.000000000000135
  27. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2016; 8:504–519. doi: 10.4330/wjc.v8.i9.504
  28. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, Vos JM, Bos WW, Biesma DH, Post MC. Assessment of valvular disorders in survivors of hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy ± chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2016; 117:691–696. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.027
  29. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92:226–230. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00546-0
  30. van Rijswijk JW, Farag ES, Bouten CVC, de Boer OJ, van der Wal A, de Mol B, Kluin J. Fibrotic aortic valve disease after radiotherapy: an immunohistochemical study in breast cancer and lymphoma patients. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 45:107176. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107176
  31. van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, Janus CPM, Daniels L, van Leeuwen FE, Cutter DJ, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017; 129:2257–2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332
  32. Wang B, Wang H, Zhang M, Ji R, Wei J, Xin Y, Jiang X. Radiation-induced myocardial fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med.* 2020; 24:7717–7729. doi: 10.1111/jcmm.15479
  33. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2016; 375:1868–1877. doi: 10.1056/NEJMcp1511175
  34. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart transplantation outcomes in radiation-induced restrictive cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2016; 22:475–478. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.014
  35. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996; 27:766–773. doi: 10.1016/S0046-8177(96)90447-5
  36. Fukada J, Shigematsu N, Takeuchi H, Ohashi T, Saikawa Y, Takaishi H, Hanada T, Shiraishi Y, Kitagawa Y, Fukuda K. Symptomatic pericardial effusion after chemoradiation therapy in esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87:487–493. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.008



37. Mousavi N, Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013; 15:507–517. doi: 10.1007/s11936-013-0259-0
38. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015; 5:39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039
39. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, Danielson GK, Mahoney DW, Seward JB, Tajik AJ. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation.* 1999; 100:1380–1386. doi: 10.1161/01.CIR.100.13.1380
40. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2319–28.
41. Finch W, Shamsa K, Lee MS. Cardiovascular complications of radiation exposure. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15:232–44.