

29. Bölüm

KALP YETERSİZLİĞİ VE ONKOLOJİ

Gül Sema YILDIRAN KESKİN¹

Kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişmiş ülkelerde iki önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yaş, sigara, diyabet ve obezite gibi ortak risk faktörlerinin varlığı bu durumu artırmaktadır^(1, 2) Kanser tedavisinde kullanılan birçok antineoplastik ilaç kardiyak disfonksiyona neden olur. Kanser hastalarının tanı ve tedavisindeki gelişmeler sağkalım sürelerini uzatırken, tedavi sırasında ortaya çıkan kardiyak komplikasyonlar, kanser prognozundan bağımsız olarak, sağ kalımı ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. ⁽³⁾ Kardiyoonkoloji ağırlıklı olarak antineoplastik ilaçların kardiyotoksik etkilerine ve kanser tedavisi ile kür sağlanan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların tedavisi ve önlenmesine odaklanmıştır.⁽⁴⁾ Son yıllarda yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetersizliği hastalarında kanser insidansında artış olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁻⁷⁾ Hipotez olarak öne çıkan mekanizmalar; kalp yetersizliğine bağlı sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemi hiperaktivitesinin kanser gelişimi ve yayılımını artırmasıdır. Bir diğer hipotez de her iki hastalığa yatkınlık yaratan kronik düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif stres durumu ile karakterize ortak bir patolojik ortamın varlığıdır. ⁽⁸⁻¹⁰⁾ Bu bölümde kanser tedavilerine bağlı kalp yetersizliği ile kalp yetersizliği ve kanser arasındaki iki yönlü ilişkidten bahsedilecektir.

KANSER TEDAVİSİ İLİŞKİLİ KALP YETERSİZLİĞİ

Kemoterapiler; miyokardiyal iskemi, aritmi, hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu (left ventricular dysfunction; LVD) ve kalp yetersizliği gibi kardiyak komplikasyonlara neden olabilir. Kemoterapi ilişkili kalp yetersizliği, idiyopatik ve iskemik kardiyomiyopatiye kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu nedenle kemoterapi ilişkili kardiyotoksitenin önlenmesi, tanınması ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.⁽¹¹⁾ Sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliğine neden olabilecek antineoplastik ajanlar tablo 1’de özetlenmiştir.

ANTRASİKLİNLERE BAĞLI KALP YETERSİZLİĞİ

Birçok kemoterapi ilacı kardiyak toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Hematolojik malignitelerde, meme kanseri ve sarkom tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan antrasiklin grubu kemoterapötiklerin kardiyotoksisite oranları oldukça yüksektir. Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron) topoizomera II inhibisyonu yaparak DNA tamirinin engellenmesine ve dolayısıyla DNA hasarına, pro-

¹ Uzm. Dr. SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, gulsemayildiran@gmail.com

İnflamatuvar Ortam Hipotezi

Kalp yetersizliği hastalarında, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), interlökin-1(IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde ve miyokardiyal fibroz ile ilişkilendirilen bir inflamatuvar belirteç olan galektin-3 ve pentraksin 3 konsantrasyonlarında artışı görülür.⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾ İnflamasyon, kalp yetersizliğinin en yaygın nedeni olan iskemik kalp hastalığının altında yatan ateroskleroz patogenezi için çok önemlidir.⁽⁵⁰⁾ Buna karşılık, miyokardiyal hasar da bağışıklık sistemini, ve sitokin salınımını indükler. Böylece inflamatuvar süreç kısır bir döngü içerisinde devam eder.

Ayrıca, metabolik sendrom ve hipertansiyonu olan hastalarda dolaşımdaki inflamatuvar belirteç seviyelerinin (TNF alfa, dönüştürücü büyüme faktörü-beta, C-reaktif protein, prokollajen tip 1 karboksi terminal propeptid) yüksek olduğu ve asemptomatik diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁽⁵¹⁾ Birçok klinik çalışma, kalp yetersizliğinin hafif kronik sistemik inflamasyon durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir, ancak kardiyak disfonksiyonun bir nedeni mi ya da bir sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Buna karşılık, kronik inflamasyon kanserojen olarak kabul edilir ve erken evre tümörlerin progresyonunu arttırabilir.⁽⁵²⁾

Bu konuda yapılan prelinik çalışmalar yetersiz gibi görünse de, Canakinumab Antiinflamatuvar Tromboz Outcome çalışmasının (CANTOS) sonuçları bu hipotezi desteklemektedir. Bu çalışmada, interlökin-1 beta antikor, canakinumab, daha önceden MI geçirmiş olan hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olay riskini azaltmıştır. CANTOS çalışmasının sonuçları, kronik düşük dereceli inflamasyonun, kalp yetersizliği ve kanser gelişimi için bir alt yapı oluşturduğu hipotezini güçlü bir şekilde desteklemiştir.^(5, 53)

Sonuç olarak, kalp yetersizliği hastalarında kanser riskinin artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle gelecekte bu konuda yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Christ M, Stork S, Dorr M, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1009-1018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
3. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:879-887.
4. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1122-1130.
5. Bertero E, Ameri P, Maack C. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Old and New Issues in Cardio-oncology. *Card Fail Rev.* 2019;5:106-111.
6. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:881-886.
7. Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:260-266.
8. Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertens Res.* 2017;40:831-836.
9. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation.* 2018;138:678-691.
10. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation.* 2018;138:735-742.
11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-1084.
12. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126:2749-2763.
13. Tan TC, Neilan TG, Francis S, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol.* 2015;5:1517-1540.
14. 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.
15. Qin A, Thompson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv.* 2015;9:252-259.
16. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-2879.
17. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339:900-905.
18. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major Cardiac

- Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015;116:442-446.
19. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3422-3428.
20. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:3792-3799.
21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-792.
22. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3859-3865.
23. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-1283.
24. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res.* 2010;106:35-46.
25. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2012;30:3234-3241.
26. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018;29:646-653.
27. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:94-104.
28. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185-229.
29. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5204-5212.
30. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med.* 2006;12:908-916.
31. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749-1755.
32. Markman TM, Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. *F1000Res.* 2018;7:113.
33. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1755-1764.
34. Markman TM, Markman M. Cardio-oncology: management of cardiovascular toxicity. *F1000Res.* 2019;8.
35. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487-2498.
36. Herrmann J, Wohler C, Saguner AM, et al. Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:614-623.
37. Sag CM, Wolff HA, Neumann K, et al. Ionizing radiation regulates cardiac Ca handling via increased ROS and activated CaMKII. *Basic Res Cardiol.* 2013;108:385.
38. Hamo CE, Bloom MW. Cancer and Heart Failure: Understanding the Intersection. *Card Fail Rev.* 2017;3:66-70.
39. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 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;37:2768-2801.
40. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-190.
41. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258-2262.
42. Marty M, Espie M, Llombart A, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2006;17:614-622.
43. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD003917.
44. Hasin T, Gerber Y, Weston SA, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:265-271.
45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
46. Testa M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:964-971.
47. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-241.
48. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart*

- Fail. 2015;17:214-223.
49. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:861-869.
 50. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129-2138.
 51. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, et al. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2007;20:784-791.
 52. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674.
 53. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.