

23. BÖLÜM

KEMOTERAPÖTİKLER VE KALP YETERSİZLİĞİ

Gözde TAHTACI¹

Nuriye ÖZDEMİR²

GİRİŞ

Kanser tedavisindeki gelişmelere paralel olarak kanserli olguların sağ kalım süreleri artmaktadır. Uzamış yaşam süresinin sonucu olarak kanser tedavisinde kullanılan ilaçların uzun dönem yan etkileri daha sık görülmektedir. Kanser tedavisine bağlı en sık görülen yan etkilerden biri kardiyotoksisitedir. Kemoterapötiklere bağlı kardiyotoksiste elektrokardiyografik değişikliklerden kalp yetersizliğine (KY) kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda, kalp yetersizliğinin farklı kriterlere göre tanımlanması nedeniyle insidansı %5-60 aralığında farklılık göstermektedir ^{1,2}.

ANTRASİKLİNLER

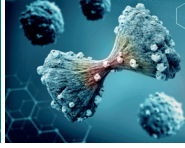
Erişkin ve pediatrik kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan antrasiklinlere bağlı kalp yetersizliği 1970'lerden beri bilinmektedir. Antrasiklin kardiyotoksitesinin patogenezi halen tam olarak netleştirilemese de birçok farklı mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların ilki ve en çok bilineni reaktif oksijen moleküllerinin

oluşumuna neden olmasıdır. Antrasiklinler, sitokrom p450 redüktaz ile indirgendikten sonra demir molekülü ile kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks hem oksijen radikallerinin oluşumunu artırmakta hem de antrasiklinlerin rejenere olmasını sağlamaktadır. Serbest oksijen radikallerinin artışı lipid peroksidasyonunu ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını artırmakta; hücrenin enerji rezervini düşürmektedir. Bir diğer mekanizma ise DNA replikasyonunda oldukça önemli bir rol oynayan topoizomerez-2 beta'nın inhibisyonudur. Miyositlerde yer alan topoizomerez-2 beta'nın inhibisyonu sonucunda DNA sentezi ve mitokondriyal fonksiyonlar bozulmaktadır. Doksorubisin ve metabolitlerinin sarkoplasmik retikulumdaki kalsiyum dengesini negatif yönde etkilemesi ve kardiyomyositlerde endotelin-1 artışına neden olması öne sürülen diğer mekanizmalardan ^{3,4}.

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksiste akut, subakut ve kronik toksisiteler olarak sınıflanır. Akut ve subakut toksisiteler nadir görülmekte iken kronik toksisiteler ise %7-50 oranında görülmektedir. Erken başlangıçlı kronik kardi-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, drgozdetahaci@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, nyozdemir@yahoo.com



bağlı KY insidansı oldukça düşük olmakla birlikte antrasiklinlerle beraber uygulanması, kardiyovasküler hastalık varlığı riski arttırabilir. Bu ajanlara bağlı kardiyotoksosite esas olarak neden oldukları kardiyak ileti bozukluklarına bağlı olmaktadır ¹⁷.

KAYNAKLAR

- Cardinale D, Colombo A, Cipolla CM. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008;10:486-95.
- Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related Cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):19-24.
- Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):45-52.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-42.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7.
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25.
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661.
- Benjamin RS. Rationale for the use of mitoxantrone in the older patient: cardiac toxicity. *Semin Oncol*. 1995;22(1 Suppl 1):11-3.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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(36):2768-2801.
- Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(9):1249-69.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
- Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993;118(1):31-6.
- Verweij J, Funke-Küpper AJ, Teule GJ, et al. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1988;5(3):159-63.
- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
- Conrad ME. Cytarabine and cardiac failure. *Am J Hematol*. 1992;41(2):143-4.
- 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(11):3360-8.