



ONKOLOJİK TEDAVİYE BAĞLI MİYOKARD FONKSİYONLARINDA BOZULMA VE KALP YETERSİZLİĞİ

Aslan ERDOĞAN¹

GİRİŞ

Son yıllarda onkolojik tedavilerde hızlı bir gelişme yaşanmaktadır. Etkin tedavi yaklaşımları yaşam beklentisini arttırmakla birlikte özellikle kardiyovasküler alanda görülen yan etkiler tedaviye ara verilmesine ya da tamamen sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Kardiyovasküler yan etkiler arasında en sık sol ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya bağlı kalp yetersizliği görülmektedir. Aynı zamanda iskemiler, aritmiler, kalp kapak bozuklukları ve perikardiyal effüzyon gibi diğer kardiyak yan etkiler literatürde rapor edilmiştir

Onkolojik tedavilere sekonder görülen kalp yetersizliğinin patofizyolojisinin aydınlatılması ve önleyici tedavilerin araştırılması ile ilgili çalışmalar artmaktadır.

ONKOLOJİK TEDAVİYE BAĞLI MİYOKARD FONKSİYONLARINDA BOZULMANIN PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK TANISI

Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma uzun süre asemptomatik kalabilir fakat semptomlar görülmeye başladığında hızlı bir progresyon göstermektedir. Bu yüzden çalışmalar semptomlar gelişmeden erken tanı konup koruyucu tedavilerin başlanmasına yönelmiştir.^{1,2}

Kardiyotoksisite açısından riskli grubun belirlenmesi ve sıkı takibi önemlidir. Özellikle genç (<18 yaş) ve yaşlı populasyon (>65)da kardiyotoksisite riski yüksektir. Aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, aile öyküsü) olan, miyokardiyal hastalığı olan, daha önce kardiyotoksik kanser tedavisi alan ve riskli yaşam tarzı bulunan hastalarda daha fazla sol ventrikül bozukluğu görülmüştür¹⁻³

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura EAH, Kardiyoloji Kliniği aslanerdogan2011@hotmail.com

yapabilmeleri tedavi devamlılığını riske sokmaktadır. Doz bağımlı olarak diğer kardiyotoksitesitesi yüksek kemoterapötik ilaçlar (trastuzumab, imatinib, tirozin kinaz inhibitörleri) ve radyasyon terapisi ile birlikte kullanımı sonrası kardiyak yan etkileri artmaktadır. Doksorubicinin $400\text{mg}/\text{m}^2$ altında kardiyotoksitesite etkisi en düşük iken $>70\text{ mg}/\text{m}^2$ dozda insidans %18 üzerinde olabilmektedir. Benzer olarak Idarubicin ($>90\text{ mg}/\text{m}^2$), Epirubicin ($900\text{mg}/\text{m}^2$), mitoksanton ($120\text{mg}/\text{m}^2$), lipozomal antrasiklinler ($900\text{mg}/\text{m}^2$) üzerinde kardiyotoksiste insidansı artma göstermektedir^{1,2,16}.

Çocuk hastalarda daha düşük dozlarda erken kardiyak disfonksiyonun geliştiği çalışmalarda saptanmıştır. Kardiyak kontraktile disfonksiyonunun yanında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler tedavi sonrası görülebilmektedir^{3,16}.

DİĞER GELENEKSEL ONKOLOJİK AJANLAR

1. Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanlar DNA molekülünün gaunin bazına bir alkil ekleyerek kanser hücresinin çoğalmasını engellerler. Birçok alkilleyici ajan bulunmasına rağmen siklofosamid ve ifosfamidin kardiyotoksik etkisi daha ön planda bulunmaktadır. Kemik iliği, meme, akciğer, prostat gibi farklı organların onkolojik tedavisinde kullanılabilirler. Siklofosamid kullanan hastaların otopsi incelemelerinde hemorajik nekroze rastlanılmıştır. Endotelial ve miyosit hasarının ön planda olduğu düşünülmektedir¹⁸. Benzer şekilde ifosfamid kullananlarda epikardiyal kanamalar izlenmiştir. Kalp yetersizliğinin yanı sıra aritmilere neden olabilmektedirler¹⁸. Antrasiklin ve radyoterapi alan hastalarda kullanımları kardiyotoksitesite riskini arttırmaktadır^{17,18}.

2. Taksanlar

Paklitaksel ve dosetaksel hücrede stabil mikrotübül oluşturarak etki gösterirler. Kardiyak toksisite üzerine tartışmalı görüşler olsa da meme kanserinde alkilleyiciler ve antrasiklinler birlikte kullanımları kardiyotoksitesite açısından dikkatli olmamıza neden olmaktadır. Kardiyak iskemi ve aritmiler yaptıklarını belirten çalışmalar mevcuttur^{19,20,21}.

KAYNAKLAR

1. Zamorano, J. L., 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). European Heart Journal, 37(36), 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

2. Armenian, S. H. , Lacchetti, C. , Barac, A. , et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(8), 893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
3. Curigliano G. ,Lenihan D. ,Ganatra S. , et al Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations | Elsevier Enhanced Reader. (n. d.). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
4. Pouna, P. , Bonoron-Adèle, S. , Gouverneur, G. ,et al. (1996). Development of the model of rat isolated perfused heart for the evaluation of anthracycline cardiotoxicity and its circumvention. *British Journal of Pharmacology*, 117(7), 1593–1599.
5. Mortanse S. A. ,Olsen S. ,Baandup U. , et al. Chronic anthracycline cardiotoxicity: Haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. (n. d.). Retrieved January 9, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232165/>
6. Doroshov, J. H. (1983). Anthracycline Antibiotic-stimulated Superoxide, Hydrogen Peroxide, and Hydroxyl Radical Production by NADH Dehydrogenase. 43, 10.
7. Fang X, Wang H, Han D, Xie E, Yang X, Wei J, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(7):2672–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821022116>.
8. Kleiner, Y. , Bar-Am, O. , Amit, T. , et al. (2008). TVP1022 and Propargylamine Protect Neonatal Rat Ventricular Myocytes Against Doxorubicin-Induced and Serum Starvation-Induced Cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 52(3), 268–277. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181862441>
9. Jirkovský E, Popelová O, Křiváková-Staňková P, et al. Chronic anthracycline cardiotoxicity: molecular and functional analysis with focus on nuclear factor erythroid 2- related factor 2 and mitochondrial biogenesis pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):468–78. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198358>.
10. Nebigil CG, Désaubry L. Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018;9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01262>
11. Rajagopalan, S. , Politi, P. M. , Sinha, et al. (1988). Adriamycin-induced Free Radical Formation in the Perfused Rat Heart: Implications for Cardiotoxicity. *Cancer Research*, 48(17), 4766–4769.
12. Helmes M. ,Trombia K. ,Granzier H. , at al. (2021) Titin Develops Restoring Force in Rat Cardiac Myocytes | *Circulation Research*. (n. d.). Retrieved January 9, 2021, from
13. M. S. Ewer, M. K. Ali, B. Mackay, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin *J Clin Oncol*, 2 (1984), pp. 112-117
14. Gregory M. ,Cote M. D. ,Dousglas B. ,et al. ERBB2 Inhibition and Heart Failure | *NEJM*. (n. d.). Retrieved January 9, 2021, from <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM-cibr1203156>
15. Cardinale Daniela, Sandri Maria T. , Colombo Alessandro, et al. (2004). Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*, 109(22), 2749–2754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>
16. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant*. 1990;5: 91–98.
17. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141:758–763
18. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993;118:31–36.
19. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302–13.

20. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer*. 2003;97(1):40
21. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of Taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9:1704–1712. (artimi yaptığını gösteren yazı)