



Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı?

Erdal Aktürk*, Ertuğrul Kurtoğlu**, Hakan Harputluoğlu***

* Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

** Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Elazığ

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları (Medikal Onkoloji) Anabilim Dalı, Malatya

Kanser tedavisinde yeni antikanser ilaçlarının kullanılması, erken tanı ve tedavi koşullarının değişmesi ile şifa oranı belirgin olarak artmıştır. Dolayısıyla kanser ilaçlarına maruz kalan kişi sayısı da artmıştır. Bu artış dikkate alınarak, yeni ilaçlara biraz daha vurgu yapacak şekilde antikanser ilaçların kardiyak yan etkilerini, bu yan etkilerin nasıl belirlenmesi gerektiğini, bunların tedavisinin ve takibinin nasıl olması gerektiğini değerlendirdik.

Anahtar Kelimeler: Antikanser İlaçlar; Kardiyotoksikite; Risk Faktörleri; Kinaz İnhibitörleri..

Cardiovascular Side Effects of Anticancer Drugs: How These Side Effects Should be Identified, Treated, and Followed up?

The changes in cancer treatment and conditions of early diagnosis and treatment and the use of new anticancer drugs has substantially increased the rate of cure for cancer. For this reason, the number of people exposed to anticancer drugs has increased too. Taking this increase into consideration, in a way to make more emphasis on the new drugs, we evaluated the cardiac side effects of anticancer drugs, how these side effects should be determined and how the treatment of these side effects should be.

Key Words: Anticancer Drugs; Cardiotoxicity; Risk Factors; Kinase Inhibitors.

Giriş

Son yıllarda kanser tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ile erken tanı konabilmekte ve adjuvan kemoterapi kullanımının yaygınlaşması ile de kanser tedavisinde şifa oranı belirgin olarak yüksek olabilmektedir. Ancak bu yükseklik ile birlikte kemoterapiye bağlı erken ve geç kardiyak yan etkilere maruz kalan kişi sayısı da artmaktadır. Kanser hastalarındaki uzun yaşam beklentisine karşın kanser ilaçlarının yapmış oldukları kardiyovasküler yan etkiler gittikçe artan bir konu olmuştur. Alınan ilaçların birçoğunun kardiyotoksik olması nedeni ile bu hastalarda kardiyoloji konsültasyonu ve takibi istenilmektedir. Ayrıca bu kanser vakalarının görülme yaşı dikkate alınır ise bu yaş gurubunda koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve diğer kalp hastalıkları görülme sıklığı da yüksektir.

Kanser tedavisinde değişen bir başka nokta ise tümörlerde damar oluşumunu artıran tirozin kinaz uyarı yollarının baskılamak amacıyla üretilmiş monoklonal antikörlerin veya tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni kuşak ilaçların kullanılmasının artmasıdır. Yeni ilaçların kullanılmaya başlamasından sonra antikanser tedavinin

amacı tümörün bütün olarak ortadan kaldırılmasından ziyade, tümör yükünün kontrol altına alınması şeklinde değişmiştir. Yeni grup ilaçlar her ne kadar iyi tolere edilseler de, son zamanlarda bazı hedefe yönelik ilaçların kullanımı sırasında aralarında kalp yetersizliği (KY), Sol Ventrikül (SV) sistolik fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon (HT), tromboembolik olaylar ve nadir olarak miyokard infarktüsünün (Mİ) de bulunduğu kardiyak yan etkiler bildirilmiştir.¹⁻⁵

Bu makaledeki amacımız, tedaviyi takip eden doktorun geri dönüştürülebilir yan etkilere erken tanı koyabilmek ve kardiyovasküler yan etki gelişmesi durumunda tanısının nasıl konulması, takip ve tedavisinin nasıl yapılması konusunda fikir oluşturmaktır.

Antikanser İlaçlar ve Kardiyotoksik Etkileri

Bu ilaçların kardiyovasküler yan etkileri; klinik olarak asemptomatik vakalardan akciğer ödemeine kadar değişen bir yelpazede (KY bulguları, perikardit, perikardiyal efüzyon, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardit, miyokardiyal iskemi, HT, hipotansiyon, tromboemboli, bradikardi ve aritmiler, ani kardiyak ölüm, QT uzaması, ST segment ve T dalga değişiklikleri) gibi farklı klinik durumlardan oluşmaktadır. Kardiyotoksikiteye neden olan birçok kemoterapötik

Başvuru Tarihi: 19.04.2011, Kabul Tarihi: 06.06.2011

Aktürk ve ark.

ilaç bulunmaktadır. Bunlar arasında klinik uygulamada en sık kullanılanlar ve yan etkileri Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Antineoplastik ilaçlar ve kardiovasküler yan etkileri

İlaç grupları	En sık kullanılanlar	Yan etkileri	Sıklığı
Antrasiklinler ve Antrakinonlar	Dokso/Dauno rubisine, Bleomisin, Mitomisin, Epiribusin	KY SV disfonksiyonu	+++ ++
Alkilleyici ajanlar	Siklofosfamid*, İfosfamid Sisplatin, Busulfan	KY, Perikardit, Miyokardit, Aritmi Kardiyak iskemi KT, Endomiyokardiyal fibrozis	HT, ++ + +
Antimetabolitler	5-Flourourasil, Kapesitabin Sitarabin	Kardiyak iskemi, Perikardit KY	++ ++
Mikrotubul hedefleyiciler	Paklitaksel Doksetaksel	Kardiyak iskemi, Aritmi KY, Hipotansiyon	++ +
Sitotoksikler	Vinka alkaloidleri, Etoposit Bleomisin	Hipotansiyon, Tromboemboli iskemi, Perikardit	Kardiyak ++ +
Monoklonal antikorlar	Trastuzumab, Rituksimab Bevasizumab, Almebtumab	HT, Hipotansiyon KY, Tromboemboli, Anjiyoödem, Aritmi	+++ ++ +
Tirozin kinaz inhibitörleri	İmatinib, Sorafenib Sunitinib	Ödem, HT PE, QT uzaması KY, Kardiyak iskemi SV disfonksiyonu	++++ ++ + +
Sitokinler	İnerferon alfa	Hipo/Hipertansiyon, Kardiyak iskemi, SV disfonksiyonu Hipotansiyon	+++ / ++ ++ ++++
Diğerleri	İnterloklin-2 All-transretinoik asit Arsenik trioksit Talindomin	Aritmi, Kardiyak iskemi KY, Hipotansiyon, PE QT uzaması Bradikardi, Tromboemboli Hipotansiyon	++ / + ++ ++++ ++ +
Hormonlar	Tamoxifen LHRH analogları Aromataz inhibitörleri Dihidrositilbesterol	Tromboemboli Ateroskleroz ,MS Ateroskleroz Kardiyovasküler ölüm	+Δ +/- +/- +/-

* Yüksek doz, MS: Metabolik Sendrom, +/-: Yok veya çok nadir, +:Nadir, ++:Nisbeten sık olmayan, +++:Sık, ++++:Çok sık PE: Perikardiyal Efüzyon, KT: Kardiyak Tamponad, LHRH: Luteinizing hormone-releasing hormone Δ:Lipit metabolizmasını olumlu yönde etkileyerek aterosklerotik plak üzerine olumlu etkileri var (6).

Toksisitesi İçin Risk Faktörleri

- *Mediyastinal Radyoterapi (RT)
- *Diyabetes mellitus
- * Karaciğer hastalığı ve Hipertermi
- *Önceden antrasiklin kullanması
- *Başka kardiyotoksik ilaçlar kullanılması
- *70 yaş üzeri ve 4 yaş altı özellikle kızlar
- *Önceden kalp hastalığı varlığı (koroner arter hastalığı, aort darlığı, KY)
- *Genetik faktörler.

Antrasiklin Grubu

Kardiyovasküler toksisitesi en iyi bilinen ilaç grubudur, kardiyotoksisite akut (tedaviden hemen sonraki saatlerde), subakut (tedaviden sonraki günler veya haftalar içinde olup, 30 haftaya kadar uzayabilmektedir) ve geç dönemde (tedavi tamamlandıktan yıllar sonra:1-20yıl) ortaya çıkmaktadır. Antrasiklin kardiyotoksisitesi kümülatif ilaç dozu ile artmaktadır. Geri dönüşümsüz miyozit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenlerini oluşturmaktadır.^{7,8}

Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı?

Tirozin Kinaz Aktivitesini Baskılayan İlaçlar

Bu ilaçlar tasarlanırken, yalnız kansere özgü mutasyona uğramış ya da aşırı olan kinaz uyarı yollarını etkilemeleri ve böylece normal hücreler üzerinde bir etki yapmamaları ümit ediliyordu.⁹ Ancak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda bu ilaçların normal dokuları da etkileyebileceği görüldü.^{1,2,10} Damar endoteli büyüme faktörü inhibisyonunun yalnız tümörlerde damar oluşumunu baskılamakla sınırlı kalmadığı, aynı zamanda hastalarda arter sertliğine ve en sık olarak HT (% 22 ile %47) neden olduğu da gösterilmiştir.^{3,11} Bu ilaç grupları kullanma onayı aldıklarında sistolik fonksiyon bozukluğu ve KY beklenmiyordu. Kardiyak yan etkileri sınırlı olsa da (çünkü yeterince çalışma yoktur) bildirilmeye başlanması üzerine bu ilaçların ödenme önkoşulu olarak SV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi istenmektedir.

ErbB2 İnhibitörleri

Trastuzumab: Birden fazla randomize çalışmanın ve vaka-kontrol çalışmalarının dahil edildiği bir metaanalizde KY oranı %10 olarak saptanmıştı.¹²⁻¹⁴ Oral yoldan alınabilen, ErbB1 ve ErbB2'nin ikili kinaz inhibitörü olan bu grubun bir başka üyesi olan lapatinib'in kalp üzerinde relatif olarak az sayıda yan etkiye yol açmıştır.

Sunitinib ile %8 oranında kalp yetersizliği, %19 oranında SV sistolik fonksiyonlarında bozulma ve %47 oranında HT geliştiği görülmüştür.

Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid: Özellikle yüksek doz siklofosfamid (120-200 mg/kg) kullanımından sonra kardiyak etkiler bildirilmiştir.^{15,16} Kardiyak semptomları; aritmi (taşıkardi, atriyo-ventriküler tam blok), akut fulminant KY ve hemorajik miyoperikardiyum ve bunun neden olduğu perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponat ve hatta ölüme neden olabilir.^{15,16} Akut semptomlar genellikle ilaç verildikten 1-2 hafta sonra görülür, yan etki gelişirse %11 ölümcül olabilir.¹⁵⁻¹⁷

Antimetabolitler

5-Florourasil (5-FU): %3-7 kardiyak iskemi, göğüs ağrısı ve Mİ neden olabilir.^{17,18} Sürekli verilen hastaların %68 asemptomatik EKG değişiklikleri ve nadir serum markırları yükselir.^{15,16} Kardiyak toksisitesi sisplatin ile kombinasyonunda artar, semptomlar genellikle sessizdir ancak bir sonraki doz verildiği zaman ortaya çıkar.¹⁸ Ayrıca atriyal (atriyal fibrilasyon) ve ventriküler aritmi (ventriküler taşıkardi ve fibrilasyon) neden olur.^{15,16,19}

Mikrotubul Hedefleyici Ajanlar

Paklitaksel: Kardiyak toksisitesi en iyi bilinendir. Sinüs bradikardisi, atriyo-ventriküler ve dal blokları, ventriküler ektopi ve taşıkardi,^{17,19} ayrıca trombozis yapar. Nadir miyokardiyal iskemi ve infarktüs yapabilir.

Kardiyak Toksisitesinin Tanısı

Kardiyak yan etki olasılığını sürekli göz önünde bulundurmak ve yüksek risk altındaki bireyleri tanımlayarak, ayrıntılı bir kardiyak öykü ve dikkatli bir fizik muayene yapılması kanser ilaçları alan hastalarda zorunludur. Bugüne kadar kardiyak etkileri ortaya çıkarmak için Ekokardiyografi (EKO) kullanılmıştır, ancak EKO özellikle subklinik olguları belirlemede yetersiz kalmaktadır.

1. Şikâyetlerin olması: Dispne, ödem ve bitkinlik en sık şikâyetler olup ayrıca çarpıntı ve halsizlik görülebilir. Bu şikâyetlerin varlığında ayrıntılı kardiyak inceleme başlatılmalıdır. Bu şikâyetler mevcut hastalığın ilerlemesi ile sıklıkla karıştırılabilir.

2. Elektrokardiyografi (EKG): EKG'de ST ve T anormallikleri, QT uzaması ve geniş QRS olabilir. Bu bulgular özgün olmayan değişikliklerdir.

3. Kardiyak biyogöstergeçler: Kardiyak göstergeçler troponin I ve T, beyin natriüretik peptid (BNP) ve CK-MB'dir. Troponinler miyokard hasarını iyi yansıtan bir biyogöstergeçler. Yükselmesi kardiyak hasarı göstermede duyarlı, ancak orta ve hafif düzeyde yükselmesi kardiyak hasarı göstermede yetersizdir. Troponin T ile ilgili yapılan bir çalışmada troponin T pozitifliği ile 1 yıllık SV sistolik fonksiyonlarındaki bozulma arasında bir ilişki bulunamamıştır.²⁰ Mathew ve arkadaşları²¹ malign hastalarda 375 mg/m²lik kümülatif dozların üzerinde asemptomatik miyokardiyal hasarın tespitinde serum troponin I düzeylerinin belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Herman ve arkadaşları²² sıçanlarda 7 mg/kg kümülatif dozda serum troponin T düzeylerinde artış saptadıklarını belirtmişlerdir.

BNP atriyal miyokardiyumda basınç artışı sonucu salgılanır. SV hafif hasarı göstermede sınırlı olup henüz yeterince çalışma ve veri yoktur. Akciğer ödemi ayrıntı tanısında da önemlidir.

4. EKO: Tanıda tekrarlanabilir, ucuz olduğu ve girişimsel bir işlem olmadığı için en sık kullanılan bir yöntemdir. EF azalma, Fraksiyonel Kısalmada (FS) azalma, SV duvar gerginliğinde artma, izovolümik relaksasyon zamanında ve deselerasyon zamanında uzama görülebilir.²³⁻²⁵ Yıllık EF de bazale göre %10 azalma veya EF'nin %50'nin altına düşmesi ve bazale göre EF'nin %20'den fazla azalması tanı için yeterlidir.²⁶ Günümüzde EKO tanıda halen en sık kullanılan yöntemdir.

İleri EKO Metodları

Doku doppler veya doku velositesi ölçümü. Bu parametreler miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde duyarlı yöntemlerdir. Neilan ve arkadaşları bu parametreler ile yapılan ölçümlerin doksوروبisinin neden olduğu kardiyak hasarı

Aktürk ve ark.

belirlemede girişimsel hemodinamik ölçümlerle ve kardiyak apopitozisin histolojik olarak gösterilmesi ile korele olduğunu gösterdiler.²⁷ Bir başka çalışmada, antraksiklin tedavisi almış çocukları erken ve geç dönemde normal EKO ve doku doppler ile değerlendirilmiştir. Erken ve geç diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğunu belirlemede doku dopplerin konvansiyonel EKO'dan daha üstün olduğunu gösterilmiştir.²⁸

Strain (deformasyon) ve **strain rate** (deformasyon oranı) değerlerine bakılması: Antraksiklin almış çocuklarda ilk iki doz aldıktan sonra ve ilk dozu aldıktan 2 saat sonra değerlendirme yapıldı. Konvansiyonel EKO da EF ve FS'de değişiklik olmaz iken bölgesel SV sistolik strain rate ve sistolik strain değişiklik (azalma) oldu.²⁹ Benzer hasta grubuna 300 mg/m² daha düşük dozda antraksilin verilmiş 56 hasta tedavi tamamlandıktan 5,2 yıl sonra değerlendirilmiştir. EF normal kalırken, radial ve longitudinal miyokardiyal strain kontrol grubuna göre %15 azalmıştır.³⁰

Doku doppler, strain ve strain rate gibi yeni metotlar kanser ilaçlarının erken dönem kardiyak hasarını belirlemede oldukça hassas yöntemlerdir. Kısa sürede yapılabilmesi, tekrarlanabilir olması ve kolay ulaşılması avantajlarıdır. Ancak bu parametrelerin kesim değerlerinin belirlenmesi ve uzun dönem prognostik sonuçlarını ortaya koyan büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Dobutamin stres EKO: Antraksilin grubu ilaçlar ile kür sağlanmış hastalarda ileride gelişebilecek kardiyotoksitenin erken tanısı ve önlenmesi için stres EKO ile egzersize verilen fizyolojik yanıtın bozulması ile subklinik kardiyak bozulmalar tespit edilebilir.³¹ Ancak yarı girişimsel bir yöntem olması, tekrarlanması ve uygulaması düşükte olsa riskler içermesi nedenleri ile yaygın kullanılmamaktadır.

5. Radyonükleid ventrikülografi: EF'yi belirlemede iyi bir yöntemdir. Ancak yapılan bir metaanalizde KY belirlemede yetersiz kalmıştır.³² Küçük ventriküllerde özellikle çocuklarda sistolik sonu ve diyastolik sonu ölçümler yanlış olup abartılı EF vermektedir. Radyasyon alınması ve tetkikin pahalı olması diğer dezavantajlarıdır.^{32,33}

6. Kardiyak biyopsi: Tanıda altın standarttır. Ancak girişimsel bir yöntem olması, riskli olması, tecrübe gerektirmesi ve tekrarlanabilirliğinin zor olması kullanımını kısıtlar.

Alternatif Görüntüleme Yöntemleri: Manyetik Resonans İorüntüleme (MRI) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (MSCT). Her iki teknik ile veriler sınırlıdır.

Özellikle temporal resolüsyonun sınırlı olması ve radyasyon alınması uygulama güçlükleridir.

Kardiyak Toksikite Tanısında Güçlükler

Kalp yetersizliği görülme sıklığını günümüzde onkologların yaptığı çalışmalar ile belirlemek genellikle güçtür. Kardiyovasküler yan etkiler onkolojik çalışmalarda birincil sonlanım noktası olmamıştır, bu nedenle kardiyak yan etkileri tanımlamadaki duyarlılık doğal olarak düşüktür. Metastaz yapmış bir kanser olgusunda kalp yetersizliği bulguları olan dispne, bitkinlik ve ödem gelişmesi, takip sırasında dikkatli bir kardiyak inceleme yapılmaz ise kanserin ilerlemesine bağlanabilir. Bu nedenle, kardiyotoksikite insidansı olduğundan düşük görülebilir.

Kardiyotoksitenin belirlenmesi için henüz kolay uygulanabilir, duyarlı, girişimsel olmayan ve sık tekrarlanabilen bir metot olmaması bu konudaki diğer güçlüklerdir.

Kardiyovasküler Yan Etkilerin Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisine başlanıldığında antikanser ilacın kesilmesi gerekmektedir ve standart kalp yetersizliği tedavisine iyi yanıt vermektedir. Kalp fonksiyonlarının düzelmesi için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve diüretikler başlanılmalıdır. Ancak burada dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır. Her ne kadar beta blokörler KY tedavisinde birinci basamak ilaçlar ise de, kendilerini bitkin hisseden ve iyi olmadığını düşünen hastalar iyi tolere edemedikleri için beta blokörler bu hastalara verilmemelidir. Ayrıca bu hastalarda HT var ise, agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Kinaz inhibitörlerinin kalp üzerindeki etkilerinin insidansı konusunda elimizdeki veriler nasıl sınırlı ise, oluşan kardiyotoksikite için en iyi tedavi yaklaşımı hangisi olduğu konusundaki veriler de sınırlıdır. Bu ilaçların kardiyak yan etkisinin geliştiği birçok hastada, ilaç kesilmesi sonrası ve tıbbi tedavi başlandıktan sonra dört hafta içinde KY belirtilerinde ve SV sistolik fonksiyon bozukluklarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.² Kardiyak fonksiyonlardaki düzelmenin derecesini değerlendirmek için yaklaşık 4 ila 6 hafta sonra SVEF yeniden değerlendirilmelidir.

Ancak ilaç yan etkisi gelişen hastalarda tedavi bu kadar kolay değildir, çünkü kullandığımız ilaç burada iki ucu keskin bıçak gibidir. Bir yanda kanser hücrelerini yok etmesi gerekir iken, diğer yandan kardiyak yan etkileri ile mortaliteyi ve morbititeyi artırmaktadır. Kanser hastasında metastaz mevcut ve zeminde bir de kardiyak bir hastalığı var ise bu kararı vermek daha da güçleşmektedir.

Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı?

Metastaz yapmış hastalığın kontrol altına alınması için verilen antikanser tedavisinin risk/yarar oranı, ilacın kanser yinelemesini önlemek amacıyla ek tedavi olarak uygulandığı durumdan önemli ölçüde farklıdır. Genellikle hastaların yaşamlarını uzatacak seçenekler azaldığı zaman hasta ve doktor yüksek düzeyde kalp riskini göze almayı yeğlemektedirler. Ancak kanserleri tedavi edilmiş ve yineleme riskini azaltmak için ek tedavi olarak verilmiş hastalarda, doktor ilaç dozunu azaltarak düşük düzeyde riski alarak tedaviye tekrar başlamalıdır.

Günümüzde özellikle kinaz inhibitörlerinin uzun dönemdeki kardiyak etkileri konusunda çok az bilgiye sahibiz. Kardiyak yan etkiler kısmen geri dönüşümlü olduğu düşünülmekte, ancak kardiyak miyositlerdeki kürecelmenin gerçek bir iyileşme mi yoksa uyum sağlamak amacı ile yeniden yapılanma mı olduğunun tanımlanması gerekmektedir.²

Tirozin kinaz inhibitörleri kullanımında kan basıncındaki artış hızlı olabilir, bu hastalarda kan basıncı sıkı ve yakın takip edilmeli. Mevcut bilgiler amlodipin ya da dihidropiridin grubu ilaçların iyi tolere edildiğini göstermektedir. Dihidropiridin grubu antihipertansifler karaciğerde kanser ilaçlarının metabolizmasına etki etmezken, nondihidropiridinler (verapamil, diltiazem) karaciğer enzimleri etkileyerek kanser ilaçlarının kan düzeyini artırmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin de aynı zamanda kan basıncını düşüren ve kardiyak mikrovasküler yapıları koruyan etkileri ile yararlı olabilir. Tüm bu tedavilere rağmen kan basıncı kontrol edilemeyen hastalarda kinaz inhibitörlerine ara verilmelidir. Endotelial disfonksiyonu düşünerek bu hastalara tromboembolik olaylara karşın, trombositopeni ve intrakraniyel kanama riski yoksa aspirin tedavisi başlanması gerekmektedir. Ancak bu konuda herhangi bir veri ve çalışma yoktur.

Miyokardiyal iskemik medikal tedavisi standart tedavi ile aynıdır, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, aspirin ve nitratlar. Ancak antikoagulan ve trombolitik tedavi metastaz yapmış ve trombositopenili hastalarda kontraendikedir.³⁴ Girişimsel kardiyak girişimde, heparin verilmesinde ve özellikle ilaç kaplı stent takılması uzun süre klopidogrel, aspirin kullanılmasını gerektirdiği için kaçınılmalıdır. Aritmi ve QT uzamasının tedavisi standart tedavi ile aynıdır, ilaç verilmeden önce elektrolit düzensizlikleri var ise düzeltilmelidir. Bu hastalarda aritmi riskini artırır; ileri yaş, kadın cinsiyeti, yüksek doz antrasiklin, bradikardi, öncede iskemik ve infarktüs varlığında dikkat edilmelidir. Arsenik trioksi neden olduğu ventriküler aritmi farmakolojik ve elektirikse kardiyoversiyona dirençlidir, bu hastalara potasyum ve magnezyum verilmesi önerilmekte³⁴

Kanser hastalarını tedavi ederken karşılaşılan bir başka zorluk, özellikle monoklonal antikörlerin verilmesinden

önce uygulanan steroid premedikasyonu ve yan etkileridir. Verilen monoklonal antikörler öncesi uygulana steroid tedavisi diyabetik olan hastalarda kan şekeri regülasyonunu bozmakta, diyabetik olmayanlarda ise kan şekeri yükselterek diyabetik yapmaktadır. Ayrıca hastalarda hipertansiyon ortaya çıkmasını veya antihipertansif tedavi ile regüle hastalarda kan basıncı kontrolünü güçleştirmektedir. İlk bakışta gözden kaçan bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma ve veri henüz yoktur.

Onkolojik Hastalarda Takip Nasıl Yapılmalı?

Hastalar KY belirtileri konusunda bilgilendirilmeli, özellikle dispne, bitkinlik, halsizlik ve ödem gibi herhangi bir şikâyet varlığında zaman kaybetmeden doktoruna başvurmalıdır. Burada dikkatlerden kaçan en önemli nokta bu şikâyetlerin mevcut hastalığın ilerlemesine bağlanarak kalp yetersizliğinin atlanmasıdır.

Kan basıncı ve kan şekeri yakın takip edilmeli, özellikle kinaz inhibitörleri verilirken kan basıncında ani yükselmeler oluşabileceğinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Kan şekeri takibinin nasıl yapılması gerektiği konusunda herhangi bir veri yoktur ancak diyabetik olmayanların en az ayda bir kez açlık ve tokluk kan şekeri bakturmaları gerekmektedir.

EKO Takibi Nasıl Yapılmalı?

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda

—Tedavi öncesi

—360 mg/m² ve üzeri dozlar alan hastalarda

her seansta

—İlk yıl 3-6 ayda bir

—2-5 yılları arası yılda bir yapılmalı

Monoklonal antikör tedavisi alan hastalarda

—Tedavi öncesi

—Tedavi boyunca üç aylık aralarla

—Tedavi sonrası klinik belirti var ise

Tirozin kinaz inhibitörü veya alkileyici ajanların verildiği hastalarda

—Tedavi öncesi

—Klinik belirti varlığında (35)

Ancak günümüzde EKO'ya ulaşılabilirliğin kolay olması ve bu hastaların kardiyak toksik etkinin etkisinin erken tanınması nedeniyle tekrar doz uygulamasında kaçınılması ve erken tedaviye başlanması için şüphelenilen her durumda EKO yaptırılmalıdır.

Sonuç

Kardiyak yan etkileri belirlemede yaygın bir şekilde EKO kullanılmıştır, ancak EKO subklinik olguları belirlemede yetersiz kalmaktadır. Mevcut veriler ile bu yan etkileri belirlemede EKO ile birlikte doku doppler, strain ve strain rate bakılması en duyarlı yöntemler olarak gözükmektedir. Ayrıca henüz fikir birliği olmasa

da kardiyak biomarkırların bakılması tanıda fayda sağladığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Kardiyotoksisite ve risk faktörlerinin erken tanımlanması ve yönetilmesi uzun dönemli sonuçlarda iyileşmeye yol açabilecek ve kesintisiz daha uzun süre antikanser tedavisi sağlayabilecektir. Bu sonuç onkologların ve kardiyologların birlikte multidisiplinler bir anlayış içerisinde çalışması ile oluşacaktır.

Kaynaklar

1. 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: 783-92.
2. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011-9.
3. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363-9.
4. Rini BI: Quantifying hypertension in patients with cancer treated with sorafenid. *Lancet Oncol* 2008; 9: 86-7.
5. Khakoo AY, Yeh ET. Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 655-67.
6. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2010, doi: 10.1016/j.ctrv.2010.11.01.
7. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chemistry* 2001; 8: 1649-60.
8. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycin-induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Int J Cardiol* 2007; 117: 6-15.
9. Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinase as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 167-72.
10. Maitland ML: Cardiovascular toxicology of new agents. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 657-9.
11. Sica DA: Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1329-31.
12. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 197-03.
13. Suter TM, procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859-65.
14. Bird BR, Swain SM: Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 14-24.
15. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006; 29: 567-86.
16. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-96.
17. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-31.
18. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 191-202.
19. Schimmel KJ, Richel DJ, Van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 181-91.

20. Çeliker A. Meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonunun Troponin T ile erken dönemde tahmin edilmesi. 20. Ulusal Kardiyoloji Kong. Sözlü Bildiri. 2004.
21. Mathew P, Suarez W, Kip K, et al. Is there a potential role for serum cardiac troponin I as a marker for myocardial dysfunction in pediatric patients receiving anthracycline-based therapy? A pilot study. *Cancer Invest* 2001; 19: 352-9.
22. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Cardiac troponin T: elevated serum levels and loss from cardiac myocytes in doxorubicin toxicity. *Circulation* 1996; 94: 1-85.
23. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 690-6.
24. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97: 1991-8.
25. Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated longterm survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 394-01.
26. Jurcut R, Ganame J, D'hooge J. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* (2008) 16:437-45.
27. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006; 27: 1868-75.
28. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 141-6.
29. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007; 99: 974-7.
30. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Myocardial dysfunction late after low dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 12: 1351-8.
31. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatrics International* 2006; 48: 313-20.
32. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97(11): 2869-79.
33. Kondo C, Fukushima K, Kusakabe K. Measurement of left ventricular volumes and ejection fraction by quantitative gated SPET, contrast ventriculography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 851-8.
34. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 114-21.
35. Audrey H Wu. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making *The Heart* 2008; 94: 1503-9.

İletişim Adresi: Dr. Erdal AKTÜRK

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, ADIYAMAN
Cep:5335480167
e-mail: erdalakturk@hotmail.com