TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Ekim 2026
Cilt 54, Ek Sayı 2

ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Kardiyoonkoloji

Sayı Editörleri:

Prof. Dr. Elif Eroğlu

Doç. Dr. Selda Murat

Dr. Kardelen Ohtaroğlu Tokdil

KARE MEDYA

ISSN - 1016 - 5169 eISSN 1308 - 4488
www.archivestsc.com

ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Baş Editör

Dr. Dilek Ural

Önceki Editörle

Dr. Vedat Sansoy
Dr. Altan Onat

Yardımcı Editörler

Dr. Halil Ataş
Dr. Özcan Başaran
Dr. Serdar Bozyel
Dr. Mustafa Ozan Gürsoy
Dr. Barış Kılıçarslan
Dr. Sanem Nalbantgil

Dr. Kaan Okyay
Dr. Elif Hande Özcan Çetin
Dr. Taner Şen
Dr. Hakan Taşolar
Dr. Selim Topçu
Dr. Cansın Tulunay Kaya

Editörler

Dr. Uğur Canpolat
Dr. Barış Güngör
Dr. Meral Kayıkçıoğlu

İstatistik Danışmanı

Aysen Kandemir

Karikatür ve Çizimler

Dr. Levent Pay

Ulusal Bilimsel Danışma Kurulu

Nihal Akar Bayram, Ankara
Hakkı Tankut Akay, Ankara
Mehmet Akbulut, Elazığ
Bahri Akdeniz, İzmir
Taylan Akgün, İstanbul
Hakan Altay, İstanbul
Dursun Aras, İstanbul
Alev Arat Özkan, İstanbul
Şakir Arslan, Antalya
Özgür Aslan, İzmir
Enver Atalar, Ankara
Vedat Aytekin, İstanbul
Engin Bozkurt, Ankara
Ceyhun Ceyhan, Aydın
Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir
Ahmet Çelik, Mersin
Muzaffer Değertekin, İstanbul
İrem Dinçer, Ankara
Mustafa Kemal Erol, İstanbul
Mehmet Ertürk, İstanbul
Bülent Görenek, Eskişehir
İbrahim Hakan Güllü, Ankara
Yılmaz Güneş, Bolu
İbrahim Akın İzgi, İstanbul
Can Yücel Karabay, İstanbul
Ergün Barış Kaya, Ankara
Teoman Kılıç, Kocaeli
Mustafa Kılıçkap, Ankara
Serdar Kula, Ankara
Bülent Mutlu, İstanbul
Haldun Müderrisoğlu, Ankara
Ertuğrul Okuyan, İstanbul
Öner Özdoğan, İzmir
Mehmet Özkan, Ardahan
Ebru Özpelit, İzmir
Mahmut Şahin, Samsun
Asife Şahinarslan, Ankara
İbrahim Halil Tanboğa, İstanbul
Ahmet Temizhan, Ankara
Lale Tokgözoğlu, Ankara
Serkan Topaloğlu, Ankara
Eralp Tutar, Ankara
Ercan Tutar, Ankara
Omaç Tüfekçioğlu, Ankara
Ertan Ural, Kocaeli
Mehmet Uzun, İstanbul
Ertan Vuruşkan, Gaziantep
Oğuz Yavuzgil, İzmir
Dilek Yeşilbursa, Bursa
Ertan Yetkin, Mersin
Aylin Yıldırır, Ankara
Ahmet Yıldız, İstanbul
Mustafa Yıldız, İstanbul
Mehmet Birhan Yılmaz, İzmir
Hikmet Yorgun, Ankara
Uygar Çağdaş Yüksel, Ankara

Uluslararası Bilimsel Danışma Kurulu

Adrian Baranchuk, Canada
Talantbek Batyraliyev, Kyrgyzstan
Gani Bajraktari, Kosovo
Antonio Bayés de Luna, Spain
Salim Berkinbayev, Kazakhstan
Matteo Cameli, Italy
Alain Cohen-Solal, France
Mirza Dilic, Bosnia and Herzegovina
David Duncker, Germany
Samad Ghaffari, Iran
Hüseyin İnce, Germany
Cemil İzgi, United Kingdom
Sasko Kedev, Macedonia
Erkin Mirrakhimov, Kyrgyzstan
Ulvi Mirzoyev, Azerbaijan
Agnès Pasquet, Belgium
Fausto J. Pinto, Portugal
Belma Pojskić, Bosnia and Herzegovina
Zeljko Reiner, Croatia
Leyla Elif Sade, United States of America
Petar M. Seferovic, Serbia
Patrick W.J. Serruys, Netherlands
Stephen W. Smith, United States of America
Zeynep Özlem Soran, United States of America
Evgeny Shlyakhto, Russia
Dragan Simic, Serbia
Gary Tse, United Kingdom
Murat Tuzcu, United Arab Emirates

Sahibi

Türk Kardiyoloji Derneği adına
On behalf of the Turkish Society of Cardiology
Dr. Ertuğrul Okuyan

Yazı İşleri Müdürü

Dr. Dilek Ural

Yayın Sekreteri

Ebru Boz Sandıkçı

Yayın Koordinatörü

Zeynep Sena Pekşen

Yönetim Yeri Adresi

Turkish Society of Cardiology
Nish İstanbul A Blok Kat: 8
No: 47-48, Çobançeşme
Sanayi Cad. 11, Yenibosna,
Bahçelievler, İstanbul
Phone: +90 212 221 1730 - 221 17 38
Fax: +90 212 221 17 54
E-Mail: tkd@tkd.org.tr
URL: http://www.tkd.org.tr

Yayıncı

Kare Yayıncılık
www.karepb.com
Circulation: 12

Indexed in PubMed, Europe PMC, Index Medicus, Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), SCOPUS, EMBASE (the Excerpta Medica database), EBSCO, DOAJ, CNKI (China National Knowledge Infrastructure), GENAMICS, Research4Life, Hinari, SCILIT, OUCI, Turkish Medical Index and Turkiye Citation Index./PubMed, Europe PMC, Index Medicus, Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), SCOPUS, EMBASE (Excerpta Medica), EBSCO, DOAJ, CNKI (China National Knowledge Infrastructure), GENAMICS, Research4Life, Hinari, SCILIT, OUCI, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini'nde yer almaktadır.

Issued by the Turkish Society of Cardiology. / Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayın organıdır.

Commercial activites are carried out by Turkish Society of Cardiology Economic Enterprise. / Ticari faaliyeti TKD İktisadi İşletmesi'nce yürütülmektedir.

Published eight issues a year. / Yılda sekiz sayı yayınlanır.

Publication Type: Periodical Publication / Yayın Türü: Yaygın Süreli.

KARE MEDYA

Contact
Address: Göztepe Mah., Fahrettin Kerim Gökay Cad., No: 200 Da: 2, Göztepe, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
Phone: +90 216 550 61 11 Web: www.karepb.com E-mail: kare@karepb.com

Kare Publishing is a subsidiary of Kare Media.

İÇİNDEKİLER

▶1 **Kardiyoonkoloji**
Özet

▶2 **Kardiyo-Onkolojinin Tanımı ve Kardiyo-Onkoloji Disiplininin Genel Prensipleri**
Elif Eroğlu

▶4 **Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisitenin Tanımı ve Kanser Tedavisi Öncesinde Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi**
Uğur Nadir Karakulak

▶9 **Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyak Disfonksiyon**
Uğur Nadir Karakulak

▶12 **Kanser Tedavisi İlişkili Vasküler (Arteriyel) Komplikasyonlar**
Hasan Tokdil

▶16 **Kanser ve Venöz Komplikasyonlar**
Murat Erdem Alp

▶20 **Hipertansiyon ve Kanser**
Gül Sinem Kılıç

▶24 **İmmün Kontrol Noktasi İnhibitörü İlişkili Miyokardit**
Selda Murat

▶29 **Kanser İlişkili Aritmiler**
Sevim Türkday Derebey

▶34 **Kanser ve Perikard Hastalıkları**
İmran Ceren

▶40 **Kanser Hastalarında Pulmoner Hipertansiyon**
Yusuf Ziya Şener

▶43 **Antrasiklin Tedavisi ve Kardiyovasküler Etkileri**
Fadime Bozduman Habip

▶49 **HER-2 Hedefli Tedaviler ve Kardiyotoksisite: Mekanizmalar, Klinik Etkiler ve İzlem Önerileri**
Kardelen Ohtaroğlu Tokdil

▶55 **Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör İnhibitörleri**
Selda Murat

▶61 **Kimerik Antijen Reseptörü T Hücre Tedavisi ve Kardiyak Yan Etkileri**
Elifcan Aladağ

▶64 **İmmünoterapi ve Kardiyovasküler Etkileri**
Sedat Köroğlu

▶70 **5-Fluorourasil ve Kardiyak Etkileri**
Damla Yalçınkaya Öner

▶75 **Hedefe Yönelik Diğer Tedaviler**
İmran Ceren

▶79 **Hormon Tedavileri**
Emrecan Parsova

▶85 **Radyoterapi ve Kardiyovasküler Toksisite**
Ulaankhuu Batgerel, Elif Eroğlu

▶92 **Kanser Hastasında Uzun Dönem Kardiyovasküler Takip ve Kronik Kardiyovasküler**
Şeyhmus Atan

▶97 **Multiple Myelom ve Al Amiloidoz**
Emre Özerdem

▶106 **Kalp Yetersizliği Olan Hastada Kanser Tedavisi**
Fadime Bozduman Habip

▶110 **Kanser Hastasında Kardiyak İmplante Edilebilir Elektronik Cihaz Yönetimi**
Yusuf Ziya Şener

▶114 **Koroner Arter Hastalığı Olan Kanser Hastalarında Kardiyovasküler Yaklaşım**
Bektaş Murat

▶118 **Gebelik ve Kanser**
Güngör İlayda Bostancı Alp

▶121 **Kardiyak Tümörler**
Sevim Türkday Derebay

ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Official journal of the TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Kardiyoonkoloji

Elif Eroğlu[1], Kardelen Ohtaroğlu Tokdil[2], Selda Murat[3], Uğur Nadir Karakulak[4], Hasan Tokdil[2], Evin Bozçalı Polat[5], Murat Erdem Alp[5], Gül Sinem Kılıç[4], Sevim Türkday Derebey[6], İmran Ceren[7], Yusuf Ziya Şener[8], Fadime Bozduman Habip[7], Elifcan Aladağ[9], Sedat Köroğlu[10], Damla Yalçınkaya Öner[11], Emrecan Parsova[2], Ulaankhuu Batgerel[1], Menekşe Gerede Uludağ[12], Şeyhmus Atan[13], Emre Özerdem[14], Bektaş Murat[15], Güngör İlayda Bostancı Alp[16]

[1]Kardiyoloji Kliniği, Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[2]Kardiyoloji Kliniği, Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[3]Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye
[4]Kardiyoloji Kliniği, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
[5]Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[6]Kardiyoloji Kliniği, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye
[7]Kardiyoloji Kliniği, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
[8]Dahiliye Kliniği, Yavuzeli İlçe Devlet Hastanesi, Gaziantep, Türkiye
[9]Hematoloji Kliniği, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
[10]Kardiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, Türkiye
[11]Kardiyoloji Kliniği, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman, Türkiye
[12]Kardiyoloji Kliniği, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
[13]Kardiyoloji Kliniği, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kırıkkale, Türkiye
[14]Kardiyoloji Kliniği, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
[15]Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye
[16]Kardiyoloji Kliniği, Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar:
Elif Eroğlu
✉ elif.ebu@gmail.com

Atıf: Eroğlu E, Karakulak UN, Tokdil H, et al. Kardiyoonkoloji. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2026;54(Suppl 2):S1.

DOI: 10.5543/tkda.2026.59024

Copyright@Author(s)
Available online at archivestsc.com. Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution – NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar ve kanser, dünya genelinde başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler sağkalımı artırırken, tedaviyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler hastaları kısa ve uzun dönemde ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Kardiyo-onkoloji: kanser tanısı alan hastalarda tedavi öncesi kardiyovasküler riskin belirlenmesini, tedavi süresince kardiyovasküler sağlığın izlenmesini, gelişen komplikasyonların yönetimini ve gerektiğinde tedavi sonrasında yaşam boyu izlemi kapsayan multidisipliner bir alandır. Türkiye'de kardiyo-onkoloji alanında hazırlanan ilk kapsamlı derleme olma özelliğini taşıyan bu çalışmada, kardiyo-onkoloji pratiğinin temel ilkeleri, güncel kanser tedavileriyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler, tanı ve izlem yöntemleri ile korunma ve tedavi yaklaşımları 26 bölüm altında ele alınmıştır. Bu derlemenin kardiyo-onkoloji hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminde başta kardiyoloji ve onkoloji uzmanları olmak üzere ilgili tüm sağlık profesyonellerine güncel ve pratik bir Türkçe kaynak sunması amaçlanmıştır.

ÖNSÖZ

Sayın Hocalarım ve Değerli Meslektaşlarım,

Kanserle mücadelede elde edilen önemli başarılar, hastaların daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürdürmesinde kardiyovasküler sağlığın korunmasını da öncelikli hâle getirmiştir. Bu gereksinimden doğan kardiyo-onkoloji, kanser tedavisinin etkinliğinden ödün vermeden, tedavi öncesi risk değerlendirmesinden tedavi sırasındaki yakın izleme, gelişen toksisitelerin erken tanı ve tedavisinden uzun dönem takibe kadar uzanan bütüncül bir yaklaşım sunar. Bu yaklaşımın başarıyla uygulanması, başta kardiyologlar ve onkologlar olmak üzere farklı disiplinlerin yakın iş birliğini gerektirir.

Türkiye'de kardiyo-onkoloji alanında hazırlanan ilk kapsamlı derleme olan bu eser, uzun ve yoğun bir çalışmanın ürünüdür. Yirmi altı bölüm boyunca alanın temel kavramlarını, güncel kanser tedavilerinin kardiyovasküler etkilerini, tanı ve izlem yöntemlerini, korunma ve tedavi yaklaşımlarını bir araya getirmeye çalıştık. Bu eserin kardiyo-onkoloji hastalarıyla ilgilenen meslektaşlarımızın günlük klinik uygulamalarında başvurabilecekleri faydalı ve pratik bir Türkçe kaynak olmasını içtenlikle diliyoruz.

Bu süreçte bilgi, deneyim ve emeklerini paylaşan tüm yazarlarımıza, projenin başlangıcından itibaren desteğini esirgemeyen Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi Başeditörü Sayın Prof. Dr. Dilek Ural'a ve eserin yayımlanmasını sağlayan Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulu'na gönülden teşekkür ederiz.

Saygılarımızla,

Kardiyo-Onkoloji Derlemesi Editörleri

Prof. Dr. Elif Eroğlu – Editör

Doç. Dr. Selda Murat – Yardımcı Editör

Dr. Kardelen Ohtaroğlu Tokdil – Yardımcı Editör

Kardiyo-Onkolojinin Tanımı ve Kardiyo-Onkoloji Disiplininin Genel Prensipleri

Kardiyo-onkoloji, kanser tanısı alan hastalar ve kanser tedavisi sonrası yaşamını sürdüren bireylerde kardiyovasküler (KV) sistemin değerlendirilmesi, izlenmesi ve yönetimini kapsayan, hızla gelişen multidisipliner bir tıp alanıdır. Bu alanın temel amacı, onkolojik hastalarda KV hastalıklarının önlenmesi, erken tanınması ve etkin şekilde yönetilmesinin yanı sıra, hastaların KV durumlarının optimize edilmesi ve böylece en uygun antikanser tedaviyi kesintisiz ve güvenli biçimde alabilmelerinin sağlanmasıdır.[1]

Kanser tedavisindeki önemli ilerlemeler, hasta sağkalımını belirgin şekilde artırmış ve birçok malignite için hastalık kronik bir sürece dönüşmüştür. Ancak bu gelişmeler, tedaviye bağlı kısa ve uzun dönem KV komplikasyonlarının artmasına neden olmuştur ve klinik pratiğin önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. Günümüzde kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler ve radyoterapiye bağlı gelişen kardiyotoksisite, yalnızca miyokardiyal disfonksiyon ile sınırlı olmayıp, hipertansiyon, vasküler disfonksiyon, aritmi, tromboembolik olaylar ve perikardiyal hastalıkları da içeren geniş bir spektrum kapsamaktadır.[2-4] KV hastalıklar, onkolojik hastalarda hastalık progresyonunu takiben ikinci en sık ölüm nedenidir ve bu hasta grubunda genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. Ayrıca, KV komorbidite yükü bu hastalarda belirgin olup, kardiyotoksik tedaviler sonrasında hastaların önemli bir kısmında farklı derecelerde KV yan etkiler ortaya çıkmaktadır.[1-3]

Kardiyo-onkoloji yaklaşımı, hastanın tüm onkolojik sürecini kapsayan bütüncül ve süreklilik arz eden bir bakım modeline dayanır. Bu model, tanı anından itibaren KV risk değerlendirmesini, tedavi öncesi risk stratifikasyonunu ve optimizasyonunu, tedavi süresince düzenli izlem ve erken müdahaleyi, tedavi sonrasında ise uzun dönem KV takibi içeren dinamik ve yapılandırılmış bir süreci ifade eder. KV risk değerlendirmesi, kardiyotoksisitenin erken tanısı ve yönetimi ile tedavi sonrası izlem basamaklarını kapsayan bu yaklaşım, KV komplikasyonlarının erken dönemde saptanmasını ve uygun şekilde yönetilmesini sağlayarak kanser tedavisinin kesintiye uğramamasını hedefler. Özellikle asemptomatik dönemde gelişen kardiyak disfonksiyonun erken tanısı, uzun dönem prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Bu süreç, ESC 2022 Kardiyo-onkoloji Kılavuzu'nda sistematik risk değerlendirmesi ve yapılandırılmış izlem protokolleri çerçevesinde tanımlanmaktadır.[3]

Kardiyo-onkoloji hizmetlerinin etkin sunumu, iyi organize edilmiş ve multidisipliner bir yapı gerektirir. Kardiyologlar, medikal onkologlar, radyasyon onkologları, hematologlar ve kardiyak görüntüleme uzmanlarının yer aldığı ekipler, tedavi öncesi risk değerlendirmesi, tedavi süresince izlem ve kardiyotoksisite geliştiğinde müdahale süreçlerini koordine etmelidir. Bu tür yapılandırılmış hizmet modellerinin KV komplikasyonlarının erken saptanmasını sağladığı ve hastaların büyük çoğunluğunda kanser tedavisinin kesintiye uğramadan sürdürülebilmesine olanak tanıdığı gösterilmiştir.[4,5] Kardiyo-onkoloji hizmetleri önleme, erken tanı, izlem ve tedavi basamaklarını kapsayan entegre bir yaklaşım sunmalı ve hasta merkezli, sürekli ve koordineli bakım sağlamalıdır.[6] İdeal bir kardiyo-onkoloji ünitesi: standartlaştırılmış risk değerlendirme algoritmaları, kardiyotoksisite izlem protokolleri, ileri görüntüleme ve biyobelirteçlere erişim, multidisipliner tümör konseylerine entegrasyon ve uzun dönem takip sistemlerini içermelidir. Ayrıca yüksek riskli hastaların belirlenmesi, uygun yönlendirme kriterlerinin oluşturulması ve uzun dönem KV izlemin planlanması bu yapıların temel bileşenlerindendir.[5,6]

Sonuç olarak kardiyo-onkoloji, kanser ve KV hastalıkları arasındaki karmaşık ve çift yönlü etkileşimi ele alan, modern tıpta giderek artan öneme sahip bir disiplindir. Günümüzde onkolojik tedavilerin başarısı

yalnızca tümör kontrolü ile değil, aynı zamanda KV sağlığının korunması ile de yakından ilişkilidir. Bu nedenle kardiyo-onkoloji çağdaş kanser bakımının ayrılmaz bir bileşeni haline gelmiştir.

Bu özel sayıda, kardiyo-onkolojinin temel başlıkları güncel literatür ışığında ele alınmış ve klinik uygulamalara yansımaları bütüncül bir bakış açısıyla sunulmuştur. İçerik: kanser tedavisi ile ilişkili kardiyotoksisite, kanser tedavilerinin KV etkileri, kanser tedavisi sonrasında KV değerlendirme, kardiyo-onkolojide özel durumlar ve kardiyak tümörler başlıkları altında derlenmiştir. Bu özel sayının günlük kardiyoloji pratiğinde onkolojik hastaların yönetiminde karşılaşılan klinik sorulara yanıt vermesi ve meslektaşlarımıza yol gösterici ve başvurulabilir bir kaynak oluşturması hedeflenmiştir.

Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisitenin Tanımı ve Kanser Tedavisi Öncesinde Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi

Kanser ve kardiyovasküler (KV) hastalıklar dünyada en sık görülen erken ölüm nedenleridir.[7] Kanser hastalarında mortalite ve morbidite sadece kanserin kendisine bağlı değildir. Bu hastaların kanser tedavisiyle ilişkili KV toksisitesi (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTR-CVT) ve kanser tanısı öncesinde sahip oldukları KV hastalıkları/risk faktörleri de morbidite, mortalite ve prognoz açısından son derece belirleyici kavramlardır. Öyle ki kanser tedavisinde sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte KV toksisitesi modern kardiyoloji ve onkoloji pratiğinin kritik bir bileşeni haline gelmiştir.

Kardiyovasküler değerlendirme, kardiyotoksisite riskini değerlendirmek, değiştirilebilir KV risk faktörlerini ele almak ve gerekli durumlarda önleyici ve tedavi edici stratejileri değiştirebilmek için tüm kanser hastalarına tedavisine başlamadan önce önerilmektedir. Uluslararası dernekler tarafından 2000'li yıllardan itibaren dikkat çekilen kardiyo-onkoloji konusu yıllar boyunca daha da önem kazanmış ve "görüş raporu", "konsensüs raporu" ve nihayetinde "kılavuz" olarak kendisine yer bulmuştur.

2014 yılında Avrupa ve Amerika Kardiyoloji Cemiyetlerinin ortak yayınladığı multimodal görüntüleme temelli kardiyotoksisite kavramına yönelik konsensüs raporu ilk örneklerdendir.[8] 2016 yılında ise Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından kanser tedavisi ve kardiyotoksisite konusundaki ilk "görüş raporu" yayınlanmıştır.[9] Aynı yıl Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti tarafından kılavuz yayınlanmıştır.[10] Amerika'da ise kılavuza ait ilk örnekler 2016 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO) tarafından yayınlanmıştır.[11] Amerika'da kardiyotoksisite ve risk değerlendirmesi anlamında yapılan çalışmalar daha çok ASCO bünyesinde onkologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Dahası, yayınlar da sıklıkla ajan spesifik toksisiteye yoğunlaşmıştır. Bu yayınlar klinik yaklaşımın standartlaştırılmasında önemli bir ilerleme olsa da, çoğu öneri konsensüs görüşlerinden veya küçük çaplı çalışmalardan, retrospektif çalışmalardan veya kayıtlardan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır.

Amerika'da kardiyo-onkoloji kılavuz düzeyinde ve kardiyoloji perspektifinden 2022 ACC/AHA Kalp Yetmezliği Kılavuzu'nda "Special Population" başlığı altında incelenmiştir.[12] 2020 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından temel risk değerlendirme ve kardiyotoksisite konulu ve gelecek kılavuzun habercisi konumundaki "position statement" yayınlanmıştır.[13] Devamında ve nihayetinde 2022 yılında ilk ESC kardiyo-onkoloji kılavuzu yayınlanmıştır.[14]

Kardiyotoksisite kavramı, başlangıçta yalnızca antrasiklinlere bağlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) düşüşü ifade ederken, güncel ESC, Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS), AHA/ACC ve ASCO kılavuzları bu tanımı önemli ölçüde genişletmiş ve çok boyutlu bir çerçeveye oturtmuştur.[15] CTR-CVT kavramı kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immün check point inhibitörleri (ICI), hormonoterapiler, hücresel tedaviler (CAR-T), hematolojik ajanlar ve radyoterapi dahil tüm kanser tedavilerinin sonucunda ortaya çıkabilen yapısal, fonksiyonel veya elektriksel KV hasarların tamamını kapsayan bir üst kavramdır.[16,17]

Kanser ve KV hastalıkları arasındaki ilişki sadece kanser tedavisinin potansiyel KV komplikasyonu olarak görülmemelidir. Kanser, kanser tedavisi ve KV hastalıkları çok yönlü ve karşılıklı bir etkileşim içindedirler (Şekil 1). Kanserin kendisine ait pato-biyolojik süreçler ve kanser gelişimine zemin hazırlayan ortak risk faktörleri (tütün kullanımı, obezite, diyabetes mellitus gibi) bu hastalarda KV hastalığı gelişimine de zemin hazırlamaktadır. Dahası, kanser tanısı öncesi var olan KV hastalıkları



Şekil 1. Kanser, kanser tedavisi ve KV hastalıkları arasındaki çok yönlü ilişki. Bu üçlü kesişim kümesinin ortasında kardiyo-onkoloji bilimi yer almaktadır. Hem kanser hem de KV hastalığı/risk faktörleri olan hastalar ve kanser tedavisi ile ilişkili potansiyel kardiyotoksisiteler kardiyo-onkolojinin temel ilgi alanlarıdır.

ve risk faktörleri de kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak komplikasyon olasılığını artırmaktadır. Dolayısıyla kanser hastalarında KV sağlığının iyileştirilmesi, potansiyel risklerin belirlenmesi, kanser tedavisinin de sağlıklı yürütülebilmesine ve prognozun iyileşmesine olanak sağlayacaktır.

Bu derlemede temel olarak kanser tedavisi ile ilişkili KV toksisitesi tanımı ve tedavi öncesi KV risk değerlendirmesi ele alınmıştır.

Kanser Tedavisi İlişkili KV Toksisitenin Tanımı

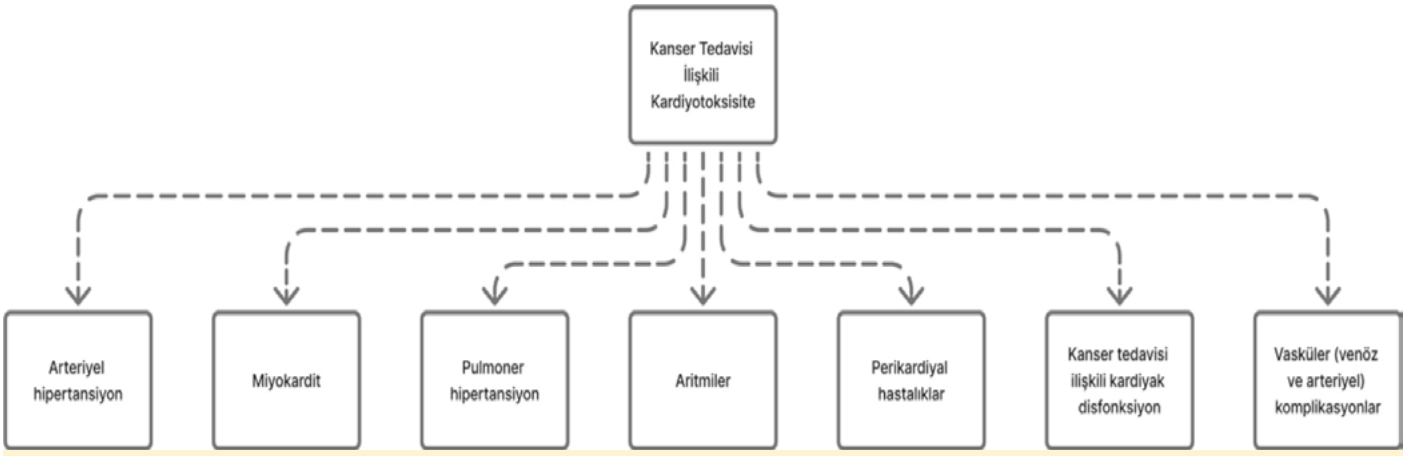
Kanser tedavisi ile ilişkili KV toksisitesi, kanser tedavilerine maruz kalmanın doğrudan veya dolaylı bir sonucu olarak ortaya çıkan, kardiyak/miyokardiyal disfonksiyon, kalp yetmezliği/kardiyomiyopati, miyokardit, aritmiler, hipertansiyon, tromboembolizm ve vasküler hastalıkları kapsayan herhangi bir yapısal, fonksiyonel veya elektriksel KV anormallik olarak tanımlanmaktadır.[17] Tanımlama temelde aynı olmakla birlikte, sınıflandırma literatürde değişkenlik göstermektedir. Literatürde ağırlıklı olarak kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliğine vurgu yapılsa da, kanser tedavisi ile ilişkili kardiyotoksisite sadece miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliği olarak anlaşılmamalıdır. Toksisite tanımı ve içeriği kalbin tüm fonksiyonel birimlerini kapsamaktadır.

2016 ESC Position Paper'da kardiyotoksisite dokuz ana kategoride incelenmiştir.[9] Bunlar: miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, aritmiler, arteriyel hipertansiyon, tromboembolik hastalık, periferik arter hastalığı ve inme, pulmoner hipertansiyon ve perikardiyal komplikasyonlardır.

2022 ESC Kılavuzu kardiyotoksisite temelde beş ana komplikasyona odaklanmıştır. Kapak hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, perikardiyal hastalıklar ve tromboembolik komplikasyonlar kılavuzda incelenmekle birlikte, bu komplikasyonlara özel tanımlama bulunmamaktadır.[14] Bu derlemede ise her bir komplikasyon detaylı olarak aşağıdaki başlıklar altında tartışılmıştır (Şekil 2).

Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon semptom varlığına göre iki alt grupta incelenmektedir. Kalp yetmezliği belirti ve bulgularına sahip kanser hastaları semptomatik CTR-CD veya kanser tedavisi ile ilişkili kalp yetmezliği/kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları olmayan ancak yapısal hasar sonucu sol ventrikül sistolik işlevleri etkilenen kanser hastaları asemptomatik CTR-CD olarak adlandırılırlar. Kardiyak disfonksiyon terimi ise teoride hem semptomatik hem de asemptomatik hastaları kapsayan çatı bir kavram olsa da, pratikte sol sistolik disfonksiyon gelişen ancak asemptomatik seyreden hastaları tanımlamaktadır. Hem semptomatik hem de asemptomatik CTR-CD hastaları kendi içinde de şiddet skalasına göre hafif, orta, ciddi ve çok ciddi olarak derecelendirilmektedir. Semptomatik CTR-CD şiddeti hastanın klinik tablosu ve tedavi gereksinimi tarafından belirlenirken asemptomatik CTR-CD şiddeti esas olarak görüntüleme ile LVEF ve/veya miyokardiyal deformasyon (strain) parametrelerinde azalmayla belirlenir.

Kanser tedavisiyle ilişkili vasküler toksisite, kanser tedavisinin arteriyel veya venöz, makrovasküler veya mikrovasküler sistemlerde neden olduğu fonksiyonel veya yapısal hasarı ifade eder. Patofizyolojik olarak endotel disfonksiyonunu, bozulmuş vasküler reaktiviteyi, hızlandırılmış aterosklerozu, tromboza veya kanamaya eğilimi veya iskemiyi içermektedir. Kanser tedavisiyle ilişkili vasküler toksisite de kardiyak disfonksiyon gibi asemptomatik ve semptomatik olarak sınıflanmaktadır. Asemptomatik vasküler toksisite tanımında ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboz ve anormal vazoreaktivite bulunmaktadır. Semptomatik vasküler toksisitede inme/geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, akut koroner sendrom, kronik koroner sendrom, periferik arter hastalığı, vazospastik anjina, mikrovasküler anjina ve Raynaud fenomeni yer almaktadır.



Şekil 2. Kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksisite.

Kanser tedavisiyle ilişkili miyokardit, immün aracılı veya toksik hücresel infiltrasyon, miyosit nekrozu, artmış kardiyak biyobelirteçler, elektrokardiyografik anormallikler, kardiyak disfonksiyon veya aritmilerle karakterize inflamatuar bir miyokardiyal lezyondur. Kanser tedavisiyle ilişkili miyokarditler sıklıkla ICI'ye bağlı olarak ortaya çıkarlar. Genel popülasyona benzer şekilde, patohistolojik veya klinik olarak tanı konur ve tanı kriterleri aynıdır. Ciddiyetine göre fulminant veya non-fulminant olabilir.

Bir KV hastalık risk faktörü olarak hipertansiyon, CTR-CD riskini artırdığı gibi, kanser tedavisi esnasında yan etki olarak da görülebilir. Kanser tedavisiyle ilişkili hipertansiyon, kemoterapinin, hedefe yönelik tedavilerin veya immünoterapilerin etkisiyle ortaya çıkan, yeni başlangıçlı veya mevcut hipertansiyonun belirgin şekilde kötüleştiği, tedaviye bağlı patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili bir kan basıncı yükselmesidir.

Tablo 1. Kardiyotoksisite riskini belirleyen kanser tedavisi ile ilişkili ve hasta ile ilişkili risk faktörleri

Planlanan kanser tedavisi	Hastaya ait riskler
Antrasiklin kemoterapisi	Mevcut KV hastalıklar
HER-2 reseptör blokörü	Önceden aldığı kanser tedavileri
VEGF inhibitörleri	KV risk faktörleri
BCR-ABL inhibitörleri	Yaşam tarzına ait risk faktörleri
Multiple myeloma tedavileri	Kardiyak görüntüleme
RAF ve MEK inhibitörleri	Kardiyak biyobelirteçler

BCR-ABL, Breakpoint cluster region – abelson oncogene locus; HER, Human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2; MEK, Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; RAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma; VEGF, Vasküler endotelyal growth factor.

Tedavi Öncesinde KV Riskin Değerlendirilmesi

Risk, epidemiyolojik anlamda, belirli bir zaman dilimi içinde bir olayın gerçekleşme olasılığıdır. Bu tanımlama hem gerçekleşme olasılığını hem de gerçekleşmesi durumunda olası sonuçların ciddiyetini içermektedir.[18] Kardiyolojide risk tanımı, yine belirli bir zaman dilimi içinde miyokard infarktüsü, inme, ölüm gibi majör KV istenmeyen olayların gelişme olasılığıdır. Kardiyolojide risk süresi hastane içi, 30 günlük, 10 yıllık veya yaşam boyu gibi farklı süreler için bir öngörü sağlamaktadır.[19] Risk gerçeğe dönüştükten sonra, bu durum artık risk olarak değil olay olarak adlandırılır ve koruyucu tıbbi hizmetlerden tedavi edici tıbbi hizmetlere geçilmiş olur. Riskin hesaplanmasının temel önemi önleyici tedavilerin "olay henüz gerçekleşmeden" uygulanabilirliğini sağlamasıdır.

Kardiyo-onkolojik anlamda riskin değerlendirilmesi henüz kardiyotoksik tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Hedef, hangi hastalarda özellikle CTR-CD başta olmak üzere kardiyotoksisite gelişebileceğini kestirmek ve buna yönelik önleyici yaklaşımları uygulayabilmektir. Bununla birlikte, risk değerlendirmesi sadece tedavi öncesi değil, tüm tedavi süresince uygulanmalıdır.[6] Bunun nedeni, kanser tedavisiyle ilişkili kardiyotoksisite (CTR-CVT) riskinin dinamik bir değişken olması ve riskin kanser tedavi süreci boyunca değişmesidir.

Kardiyo-onkolojik risk değerlendirmesinde akılda tutulması gereken bir diğer önemli konu, kardiyotoksisite riskini doğuran esas faktörün hastanın morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla verilmesi planlanan kanser tedavisi olduğudur. Tütün kullanımı, obezite, hipertansiyon gibi risk faktörlerinden farklı olarak, riski oluşturan faktör kişiyi iyileştirmek amacıyla verilen bir tedavi yöntemidir. Dolayısıyla, CTR-CVT riskini anlamak ve tedavi öncesinde ve sırasında kanser tedavisinin mutlak yararlarıyla dengelemek önemlidir. Kardiyotoksisite riski ile onkolojik risk beraber ele alınmalıdır. Kardiyoloji ve onkoloji bölümlerinin karşılıklı iletişimi, risk dengelemesi adına hayati önem taşımaktadır. Bu iletişim, KV hastalık riskini azaltmak, etkili kanser tedavilerine uyumu artırmak ve genel sağkalımı iyileştirmek için gereklidir.

Kardiyotoksik tedavi alması planlanan hastalar kalp yetmezliği/kardiyak disfonksiyon özelinde risk altında olan hasta grubuna dahil olurlar. Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti'nin kalp yetmezliği evreleme sistemine göre Evre (Stage) A, kalp yetmezliği riski altında ancak semptomları, yapısal kalp hastalığı veya yüksek kardiyak biyobelirteçleri olmayan hastaları tanımlar.[12] Kardiyo-onkoloji hastaları da tam olarak Evre A, kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altında olan hastalardır.

Tıbbın çeşitli bilim dallarında farklı popülasyonlar için farklı hesaplama araçları kullanılmaktadır. Önleme stratejileri ve risk değerlendirmesi kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirdiği gibi, hastalık ya da riski oluşturan temel durum için de özgün hesaplama araçları olmalıdır. Kanser hastalarında sınırlı sayıda risk skoru bulunmaktadır ve bu skorların çoğu belirli kanser hasta grupları için geliştirilmiştir. HFA-ICOS risk değerlendirme skoru 2020 ESC Position Paper ile temeli atılmış ve 2022 ESC Kardiyo-onkoloji Kılavuzu'nda son haline ulaşmış ilk kardiyotoksisite risk değerlendirme sistemidir.[13,14] Risk değerlendirmesini kimin yapacağı konusunda net bir adres gösterilmemiş; tedavi eden onkoloji/hematoloji birimi tarafından veya uygunsa kardiyolog tarafından yapılması önerilmiştir. Kardiyotoksisite riskinde elektrokardiyografinin, ileri ekokardiyografik görüntülemenin ve KV risk faktörlerinin detaylı sorgulanmasının önemli rol oynadığı düşünüldüğünde kardiyoloğun rolünün bir basamak önde olduğu söylenebilir.

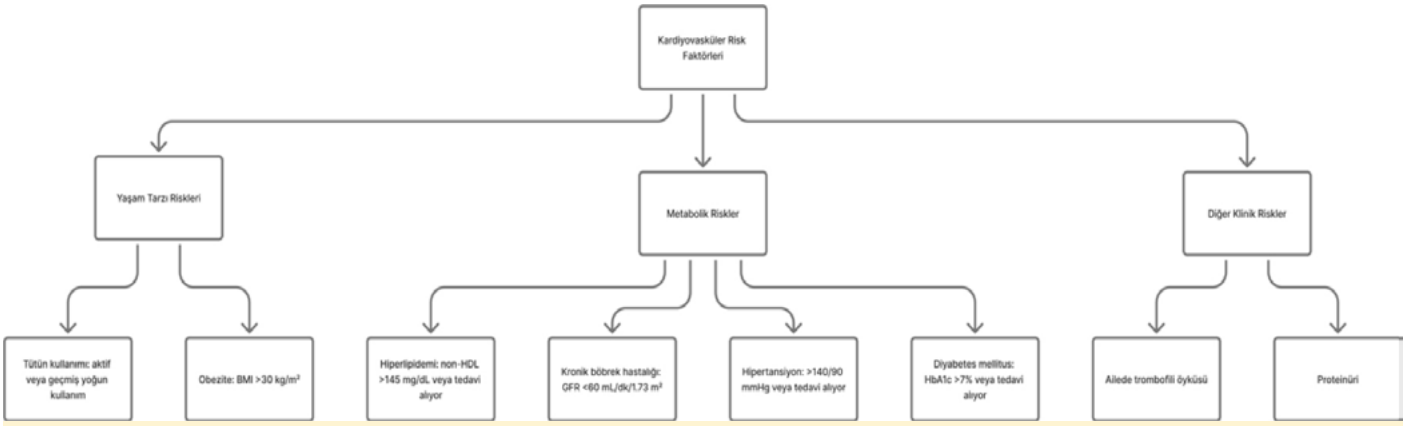
2022 ESC kılavuzunda yer alan HFA-ICOS risk değerlendirme yaklaşımı iki ana faktör temelinde gerçekleştirilir; ilki verilmesi planlanan kanser tedavisi ve ikincisi hastaya ait risk faktörleridir (Tablo 1).

Bu iki temel faktörün her birinden hangisinin ya da hangilerinin mevcut olduğuna bağlı olarak hastalar düşük, orta ve yüksek/çok yüksek risk gruplarına atanmaktadır. Buradaki temel amaç kanser tedavisiyle ilişkili kardiyotoksisite geliştirme potansiyelini ölçmek ve ait olduğu risk düzeyine yönelik stratejiler geliştirmektir. Düşük riskli hastanın kanser tedavisine devam edilirken, yüksek/çok yüksek riskli hastada tedavinin durdurulmasına karar verilebilir.[19] Ek bir risk faktörü olarak antrasiklin kemoterapisi alacak hastalar için, planlanan toplam antrasiklin dozu da riski doğrudan belirler. ≥250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri antrasiklin alan hastalar doğrudan yüksek riskli olarak değerlendirilir.

Risk Değerlendirmesinde Kardiyolojik Yaklaşım

Risk Faktörlerinin Sorgulanması

Başlangıç risk değerlendirmesinin bir parçası olarak dikkatli bir klinik öykü alınmalı ve fizik inceleme yapılmalıdır. Mevcut KV hastalıklar: koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, arteriyel ve venöz vasküler hastalıklar, perkütan koroner girişim veya bypass cerrahisi öyküsü, tromboz, aritmiler ve kalp yetmezliği, kardiyo-



Şekil 3. Kanser tedavisi öncesinde değerlendirilen kardiyovasküler riskler.

miyopati, geçmiş CTR-CVT öyküsü sorgulanmalıdır. Önceden aldığı kanser tedavileri, özellikle antrasiklinler, trastuzumab kullanımı ve radyoterapi öyküsü not edilmelidir.

Yaş önemli bir risk faktörüdür. Alması planlanan kanser tedavisine göre değişmekle birlikte, 60 yaş ve üzeri için risk başlamakta ve yaşla beraber artmaktadır. Hastanın sahip olduğu geleneksel ve yaşam tarzına ait KV risk faktörleri ve tanımları şu şekildedir (Şekil 3).

Risk Faktörleri için Hedefler

Tedavi öncesi ve esnasında kardiyotoksisite riskini azaltmak amacıyla değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisi ve kontrolü sağlanmalıdır. Kılavuzda risk faktörlerine dair hedef değerler belirtilmemiş; bu konuyla ilgili kılavuzlara referans verilmiştir. Kanser tedavisi planlanan hastada riski azaltmak için ulaşılması istenen risk faktörü hedefleri Tablo 2'de verilmiştir.

Elektrokardiyogram

12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) mevcut ya da geçmiş KV hastalıkları, yapısal kalp hastalıkları ve ritim bozuklukları hakkında önemli ipuçları sağlar. Özellikle QT mesafesinin uzamasına neden olduğu bilinen bir kanser tedavisine başlamadan önce bir EKG çekilmeli ve bulgular not edilmelidir. QT mesafesi ölçümünde önerilen formül Fridericia formülüdür.[20] Özellikle ibrutinib tedavisi öncesinde sol atriyal dilatasyon bulguları ve atriyal fibrilasyon varlığı araştırılmalıdır.[21]

Kardiyak Biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçlerin, kardiyak troponin I veya T ve natriüretik peptitlerin (brain natriüretik peptit [BNP] veya N-terminal pro-BNP [NT-proBNP]) ölçümü kanser tedavisi planlanan hastaların kardiyoprotektif tedaviden fayda görmelerini belirlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, literatürde "tedavi öncesi bazal" kardiyak biyobelirteç düzeylerinin gelecek kardiyotoksisite riskini öngörebildiğine dair yayınlar mevcuttur. Antrasiklin kemoterapisi gerektiren hastalarla yapılan çalışmalarda, tedavi öncesinde troponin düzeyi yüksek olan kanser hastalarının CTR-CD gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[22] Benzer şekilde, başlangıçta yüksek natriüretik peptid değerlerinin gelecekteki CTR-CVT'yi öngörmedeki rolünü gösteren çalışmalar vardır.[23,24] Biyobelirteçlerdeki temel değerlerin yanı sıra, tedavi esnasındaki seri ölçümler ve bazal değere kıyasla gerçekleşecek artışlar klinik olarak daha anlamlıdır.

Tablo 2. Kanser tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisite riskini azaltmak için hedeflenen hedefler

Risk faktörü	Hedef
Hipertansiyon	<140/90 <130/80 (tolere ediyorsa)
Diyabetes mellitus	HbA1c <7.0%
Hiperlipidemi	LDL <55 (çok yüksek riskli hastalarda) LDL <70 (yüksek riskli hastalarda)
Sedanter yaşam	Haftada en az 2,5 saat egzersiz
Alkol	Haftada en fazla 100 mL
Tütün kullanımı	Bupropion, vareniclin güvenli Elektronik sigara önerilmemekte
Obezite	Vücut kitle indeksi 20-25 kg/m^2 Bel çevresi 94 cm (erkek) ve 80 cm (kadın)

LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HbA1c, Glike hemoglobin.

Kardiyak Görüntüleme

Kardiyak görüntüleme, kanser tedavisi planlanan hastalarda kardiyak hastalıkların derecesini belirlemede önemli bir role sahiptir. Sadece mevcut yapısal kardiyak hasarı ya da anormallikleri tespit etmez, aynı zamanda tedavi sırasında ve uzun vadeli takipte değişikliklerin tanımlanmasında referans olarak kullanılacak parametreleri de verir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile kalitatif ve kantitatif olarak sol ve sağ ventrikül işlev, boyut ve hacimleri, sol ventrikül hipertrofisi, bölgesel duvar hareketi bozuklukları, diyastolik işlevler, kapak hastalıkları ve pulmoner arter basıncı gibi tedavi kararını etkileyebilecek ve kanser tedavisi esnasında bozulabilecek parametreler kaydedilmelidir.[8]

Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon tanımı, LVEF'de azalma ve/veya global longitudinal strain (GLS)'deki göreceli değişikliklere dayanmaktadır. Üç boyutlu ekokardiyografik LVEF ölçümü ilk defa 2022 ESC Kardiyo-onkoloji kılavuzunda Sınıf I ve kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir. Alternatif olarak, ekokardiyografik görüntü kalitesi düşük olan hastalarda, mümkünse kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) düşünülebilir. LVEF'nin değerlendirilmesi için TTE ve MRG her ikisi de mevcut değilse, multigated acquisition nuclear imaging (MUGA) üçüncü basamak yöntem olarak düşünülebilir. Kanser tedavisi sırasında hastanın volümünde, kan basıncında ve nabzında (kusma, ishal, intravenöz tedavi, stres nedenli) sık değişiklikler meydana gelebilir. LVEF ve GLS ölçümleri esnasında bu parametreler not edilmelidir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu mümkünse üç boyutlu olarak, eğer ulaşılabilir değilse biplane Simpson yöntemi ile hesaplanmalıdır. Kardiyak disfonksiyon tanımında LVEF değerlerinde mutlak değerlerin olması nedeniyle LVEF bazal ölçümleri net olarak verilmeli, mümkünse aralık şeklinde verilmemelidir (örneğin %60-65). Yine mümkünse, LVEF ve GLS ölçümlerinin hassasiyeti nedeniyle, cihaz ve klinisyenler arası değişkenliği en aza indirmek için hastaların kanser tedavisi süresince görüntüleme tetkikleri aynı klinisyen ve aynı cihazla gerçekleştirilmelidir.

Miyokardiyal deformasyonun göstergesi olan GLS ölçümü 2022 ESC Kardiyo-onkoloji kılavuzunda Sınıf I ve kanıt düzeyi C olarak önerilmiştir. GLS değerinde kötüleşme (pozitif değere yakınlık) subklinik sistolik disfonksiyonu ve kanser tedavisi alan hastalarda erken dönem kardiyotoksisiteyi göstermektedir. Günümüzde diğer strain parametreleri olan sirkumferansiyal, radyal veya areal strain değerlerine dair veriler şu anda rutin kullanımını önermek için yetersizdir. Son olarak, kardiyotoksisite riskinin değerlendirilmesinde kardiyak görüntüleme çalışmasına, her ne kadar kendisine ait kardiyak disfonksiyon tanımlaması olmasa da, sağ ventrikül işlevleri de mutlaka eklenmelidir.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler toksisite yalnızca sol ventrikül disfonksiyonu değildir; miyokardiyal, vasküler ve elektriksel sistemlerin tümü etkilenebilir.
2. Kardiyotoksik tedavi başlamadan önce mutlaka kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
3. Risk statik değil dinamiktir; tedavi süresince yeniden değerlendirilmelidir.
4. Tedavi öncesinde EKG, kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi (LVEF ve tercihen GLS) referans değer olarak kaydedilmelidir.
5. Değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif kontrolü kardiyotoksisite riskini ve olumsuz sonuçları azaltabilir.

Turk Kardiyol Dern Ars 2026;54(Suppl 2):S9-S11

Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyak Disfonksiyon

Kanser tedavisi kalbin işlevsel ve/veya yapısal olarak olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Kardiyotoksik ajanların miyokardiyal işlevleri etkilemesi sonucu asemptomatik veya semptomatik kardiyak disfonksiyon ortaya çıkabilir. Asemptomatik kardiyak disfonksiyon veya semptomatik kalp yetmezliği olmak üzere iki temel klinikte görülebilen bu tablo kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon (cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTR-CD) olarak tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliği belirti ve bulgularına sahip kanser hastaları semptomatik CTR-CD veya kanser tedavisi ile ilişkili kalp yetmezliği/kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları olmayan ancak yapısal hasar sonucu sol ventrikül sistolik işlevleri etkilenen kanser hastaları asemptomatik CTR-CD olarak adlandırılırlar. Kardiyak disfonksiyon terimi ise teoride hem semptomatik hem de asemptomatik hastaları kapsayan çatı bir kavram olsa da, pratikte sol sistolik disfonksiyon gelişen ancak asemptomatik seyreden hastaları tanımlamaktadır. CTR-CD, antrasiklinler, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 hedefli ajanlar ve immün checkpoint inhibitörleri başta olmak üzere birçok kanser tedavisiyle ilişkili olarak tanımlanmıştır.

Kardiyak görüntüleme, kanser tedavisi planlanan hastalarda kardiyak hasarın derecesini belirlemede önemli bir role sahiptir. Sadece mevcut yapısal kardiyak hasarı ya da anormallikleri tespit etmez, aynı zamanda tedavi sırasında ve uzun vadeli takipte değişikliklerin tanımlanmasında referans olarak kullanılacak parametreleri de verir. CTR-CD temelde kardiyak görüntüleme, en başta ekokardiyografi ile, tanımlanan ve saptanan bir patolojidir. Transtorasik ekokardiyografi ile kalitatif ve kantitatif olarak sol ve sağ ventrikül işlev, boyut ve hacimleri, sol ventrikül hipertrofisi, bölgesel duvar hareketi bozuklukları, diyastolik işlevler, kapak hastalıkları ve pulmoner arter basıncı gibi tedavi kararını etkileyebilecek ve kanser tedavisi esnasında bozulabilecek parametreler kaydedilmelidir.[8]

Kanser tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyon tanısı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) azalma ve/veya global longitudinal strain'deki (GLS) göreceli değişikliklere dayanmaktadır. Üç boyutlu ekokardiyografik LVEF ölçümü ilk defa 2022 ESC Kardiyo-onkoloji kılavuzunda Sınıf I ve Kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir.[14] Alternatif olarak, ekokardiyografik görüntü kalitesi düşük olan hastalarda, mümkünse ve mevcutsa, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme düşünülebilir. Kanser tedavisi sırasında hastanın volümünde, kan basıncında ve nabzında (kusma, ishal, intravenöz tedavi, stres nedenli) sık değişiklikler meydana gelebilir. LVEF ve GLS ölçümleri esnasında bu parametreler not edilmelidir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu mümkünse üç boyutlu olarak, eğer ulaşılabilir değilse biplane Simpson yöntemi ile hesaplanmalıdır. Kardiyak disfonksiyon tanımında LVEF değerlerinde mutlak değerlerin olması nedeniyle LVEF bazal ölçümleri net olarak verilmeli, mümkünse aralık şeklinde verilmemelidir (örneğin %60-65). Yine mümkünse, LVEF ve GLS ölçümlerinin hassasiyeti nedeniyle, cihaz ve klinisyenler arası değişkenliği en aza indirmek için hastaların kanser tedavisi süresince görüntüleme tetkikleri aynı klinisyen ve aynı cihazla gerçekleştirilmelidir.

Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyak Disfonksiyon Tanısı

2022 ESC Kardiyo-onkoloji Kılavuzu öncesinde farklı eşik değerleri ve klinik yaklaşımlar varken, 2022 kılavuzu ile birlikte CTR-CD tanımı ve sınıflandırması basitleştirilmiştir. İlk başta semptom varlığına göre semptomatik CTR-CD ve asemptomatik CTR-CD olarak sınıflanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Kanser tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyon tanımlamaları ve sınıflaması

Semptomatik CTR-CD	Çok ciddi	İnotropik destek, mekanik dolaşım desteği veya transplantasyon gerektiren kalp yetmezliği
	Ciddi	Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış
	Orta	Ayaktan hastada diüretik ve kalp yetmezliği tedavisinde artış ihtiyacı
	Hafif	Tedavinin artırılmasını gerektirmeyen hafif kalp yetmezliği semptomları
Asemptomatik CTR-CD	Ciddi	LVEF değerinde <%40 olacak şekilde yeni düşüş
	Orta	1. LVEF'nin %40-49'a düşecek şekilde %10'un üzerinde azalması 2. LVEF'nin %40-49'a düşmesi ancak %10'un altında azalması **ve** şu iki kriterden birinin eşlik etmesi: yeni gelişen GLS değerinde azalma (relatif olarak >%15) **ya da** kardiyak biyobelirteçlerde yeni gelişen yükselme
	Hafif	LVEF değeri ≥%50 ancak GLS değerinde yeni gelişen azalma (relatif olarak >%15) ya da kardiyak biyobelirteçlerde yeni gelişen yükselme

CTR-CD, Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon; GLS, Global longitudinal strain; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Semptomatik CTR-CD, aslında kardiyotoksik (kemoterapötik) ajanların neden olduğu bir kalp yetmezliğidir. Bu klinik tablo, nefes darlığı, ayak bileklerinde şişme ve yorgunluk gibi kardinal semptomlardan ve boyun ven basıncı artışı, krepitan ral ve periferik ödem gibi bulgulardan oluşmaktadır. Semptom ve bulgulara ek olarak, LVEF ölçümüne göre azalmış, hafif azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu olmak üzere farklı fenotiplere ayrılır.[25] 2022 kılavuzunda semptomatik CTR-CD için herhangi bir LVEF değeri verilmemiştir; yani tanı esas olarak semptom ve belirtilere dayanarak yapılmalıdır. Semptomların şiddeti, tedavinin niteliği ve hastaneye yatış gereksinimine göre de hafif, orta, ciddi ve çok ciddi olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır.

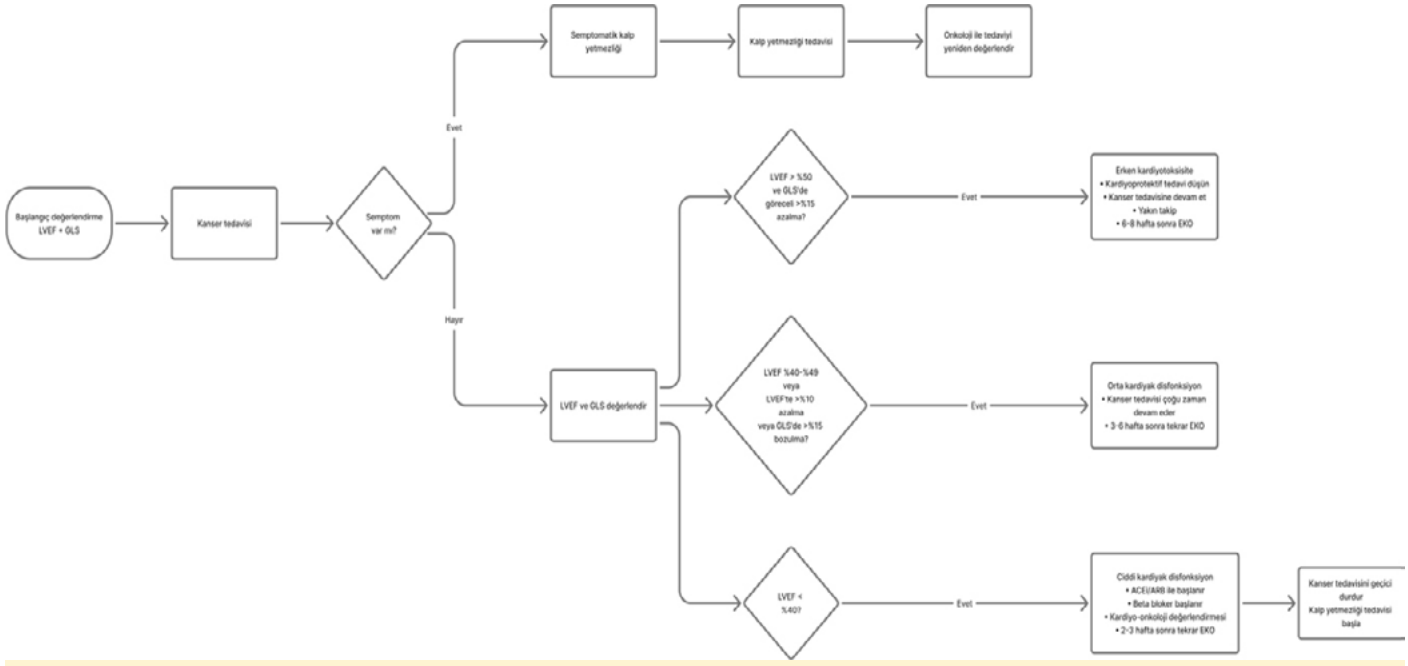
Asemptomatik CTR-CD ise esas olarak görüntüleme ile tanısı konan bir tanımlamadır. Tedavi esnasında veya bitişi sonrası LVEF ve GLS değerlerinin bazal değerden azalması/kötüleşmesi incelenir. Buna göre asemptomatik CTR-CD üç ana alt gruba ayrılır.

- **Hafif:** Hastanın LVEF değeri normal sınırlardadır (≥%50) **ancak** yeni gelişen GLS değerinde azalma (relatif olarak >%15) **ya da** kardiyak biyobelirteçlerde yeni gelişen yükselme izlenir.
- **Orta** şiddette asemptomatik CTR-CD iki farklı senaryoda oluşabilir:

1. LVEF'nin %40-49'a düşecek şekilde %10'un üzerinde azalması,
2. LVEF'nin %40-49'a düşmesi ancak %10'un altında azalması ve şu iki kriterden birinin eşlik etmesi: yeni gelişen GLS değerinde azalma (relatif olarak >%15) **ya da** kardiyak biyobelirteçlerde yeni gelişen yükselme.

- **Ciddi:** LVEF'nin %40'ın altına düşmesi

Örnek hasta senaryoları ile hafif, orta ve ciddi asemptomatik CTR-CD tanımı daha iyi anlaşılacaktır. Bazal LVEF %63 olan hastanın kanser tedavisi ile birlikte LVEF değerinin %39'a düşmesi ve asemptomatik kalması ciddi kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Bazal LVEF değeri %61 olan hastanın kanser



Şekil 4. Kanser tedavisi sırasında LVD'ye yaklaşım algoritması.

tedavisi ile LVEF değerinin %47'ye düşmesi hem EF'nin %40-49 aralığında olması hem de düşüşün %10'un üzerinde olması (bu hasta için %14) nedeniyle orta dereceli kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Bazal LVEF değeri %55 olan hastanın kanser tedavisi ile LVEF değerinin %46'ya düşmesi, EF'nin %40-49 aralığında olmasına rağmen %10'un altında (bu hasta için %9) düşüş olması üzerine iki ek parametreye daha bakılmalıdır. GLS değerinde bazal değere göre görece >%15 azalma veya kardiyak biyobelirteçlerde artış olması durumunda, bu örnek hastaya da yine orta kardiyak disfonksiyon tanısı konulmaktadır. Son olarak, bazal LVEF %65 olan hastanın kanser tedavisi ile birlikte LVEF değerinin %54'e düşmesi, her ne kadar %10'un üzerinde azalma olsa da %40-49 aralığına düşmemesi nedeniyle yine GLS ve kardiyak biyobelirteçlere bakılmasını gerektirmektedir. Böyle bir hastada GLS değerinde bazal değere göre görece >%15 azalma veya kardiyak biyobelirteçlerde artış olması hafif kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken nokta, LVEF değerinde azalma mutlak değerler üzerinden ilerlerken GLS değerinde görece azalmalar araştırılmalıdır. Örnek: %-20 olan bazal GLS değerinin %15'in üzerinde azalması, 3 puan ya da daha fazla bir düşüş ile %-17'ye veya daha altına inmesi olarak tanımlanır.

Global longitudinal strain, miyokardiyal deformasyonun ve dolayısıyla miyokardiyal işlevin bir ölçüsüdür. GLS'nin kötüleşmesi (daha az negatif, örneğin %-20 yerine %-15 olması) miyokardiyal disfonksiyonu gösterir ve LVEF'de önemli bir değişim olmadan önce miyokardiyal işlevlerde değişiklikleri tespit edebilir.[26] GLS'nin hesaplanması, yazılım sağlayıcıları arasında farklılık gösterdiğinden, zaman içindeki değerleri doğru bir şekilde karşılaştırabilmek için takip sırasında aynı sistemin kullanılması önerilir.[8] GLS kullanımına ilişkin literatürün çoğu, klasik olarak antrasiklin ve/veya trastuzumab tedavisi alan meme kanseri hastalarına uygulanmaktadır, ancak immün checkpoint inhibitörü tedavisi alan hastalarda da GLS kullanımına dair olumlu veriler ortaya çıkmaktadır.[27] Orta ve hafif asemptomatik CTR-CD hastalarında izlemde LVEF değeri düşse bile kardiyak disfonksiyon tanısı için yeterli olmayabilir. Bu hastalarda GLS değeri düşüşünün bir kriter olarak devreye girerek subklinik sistolik disfonksiyonu göstermesi tam da bu hastalar için çok değerlidir. Sonuç olarak, GLS'nin değeri LVEF'de önemli bir değişiklik olmadığında en yüksektir ve 2022 kılavuzunda GLS ölçümü Sınıf I kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir. Günümüzde diğer strain parametreleri olan sirkumferansiyal, radyal veya areal strain değerlerine dair veriler şu anda rutin kullanımını önermek için yetersizdir.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser tedavileri sırasında kardiyak disfonksiyon gelişebilir; semptomatik veya asemptomatik olabilir.
2. Tedavi öncesi bazal ekokardiyografi (LVEF ve GLS) yapılmalı ve değerler net olarak kaydedilmelidir.
3. İzlemde LVEF'de mutlak düşüş veya GLS'de bazale göre görece >%15 azalma erken kardiyotoksisiteyi gösterebilir.
4. GLS, LVEF düşmeden önce subklinik miyokardiyal disfonksiyonu saptayabilir ve erken müdahale sağlar.
5. Yeni semptomlar (nefes darlığı, ödem, halsizlik) LVEF'den bağımsız olarak acil değerlendirme gerektirir.

Kanser Tedavisi İlişkili Vasküler (Arteriyel) Komplikasyonlar

Kanser hastalarında günden güne gelişen yeni tedavi protokolleri ile sağkalım süreleri uzamaktadır. Uzayan sağkalım süreleri eşlik eden komorbiditelerde de bir artışa neden olmaktadır. Bu artış, kanser hastalarının ileri yaşa ulaşabilmesinin yanı sıra, kullanılan tedavi ajanlarının veya modalitelerinin de bir uzun dönem yan etkisi olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre kardiyovasküler (KV) hastalıklar hâlâ ölümün başlıca nedeni olmaya devam etmektedir ve KV hastalıklarının ardından ölümlerin ikinci sıradaki en sık nedeni kanser olarak tanımlanmaktadır.[28] Dolayısıyla kardiyoonkoloji disiplini dünya genelinde ölümlerin en sık iki nedenini ele almakta ve bu iki disiplin arasında köprü görevi görmektedir.

Dünya genelinde ölümlerin en sık nedeni KV hastalıkları olmakla birlikte, özellikle iskemik kalp hastalığı bu grup altında önemli bir yer tutmaktadır.[28] Pek çok kanser türü için risk faktörü olan durumların aynı zamanda KV hastalıkları için de risk faktörü olmasının yanı sıra, artmış proinflamatuar süreç, protrombotik mikroçevre ve kanser tedavisinde kullanılan ajanların kardiyotoksik etkileri nedeniyle de kanser hastaları koroner arter hastalığı (KAH) için artmış risk grubundadır.

Patogenez

Kanser tedavisiyle ilişkili arteriyel komplikasyonların patogenezi genellikle multifaktöriyel ve birbiriyle zaman zaman da iç içe geçen mekanizmalar üzerinden ilerlemektedir. Antineoplastik ajanlar doğrudan vasküler endotelyal hasara yol açabilmekte, kronik inflamatuar yanıt oluşumuna neden olabilmekte, oksidatif stres, immün aracılı vasküler hasar ve protrombotik mikroçevre oluşumu ile hemostatik dengenin bozulmasına yol açarak arteriyel sistem üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açabilmektedir.[29]

- **Endotelyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres:** Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik yeni ajanlar endotelyal hücrelerde reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini artırarak nitrik oksit biyoyararlanımını azaltır. Bu durum vazodilatasyon kapasitesinin kaybına ve trombosit aktivasyonuna yol açar. Bunun yanı sıra, endotel yüzeyinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış sonucu inflamatuar hücrelerin damar duvarına göçü kolaylaşır.[30] Bütün bu nedenlerle endotelyal disfonksiyon, arteriyel tromboz ve hızlanmış ateroskleroz için en temel patofizyolojik basamaklardan biri olmaya devam etmektedir.
- **Kronik İnflamatuar Süreç:** Kronik inflamatuar sürecin kardiyak etkileri özellikle son yıllarda daha iyi anlaşılmış olmakla birlikte artık bir KV risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gerek kanser hastalığının kendisi gerekse kanser tedavisi ile ilişkili etkiler kronik inflamatuar süreç sonucunda hızlanmış ateroskleroza ve arteriyel komplikasyonlara yol açabilmektedir. Antikanser ilaçlar, TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin artışına yol açarak damar duvarında inflamatuar bir mikroçevre oluşturur. Bu durum, makrofaj aktivasyonu ve vasküler düz kas hücreleri (vSMC) proliferasyonu sonucunda aterosklerotik plak gelişimini hızlandırır. Kronik inflamasyon aynı zamanda mevcut plakların instabilitesini artırarak plak rüptürü/erozyonu gibi nedenlerle akut arteriyel trombotik olay riskini yükseltir.[31]
- **İmmün Aracılı Vasküler Hasar:** İmmün-Checkpoint-İnhibitörleri (ICI) ile ilişkili kardiyotoksisite çoğunlukla miyokardit ile ilişkilendirilmiştir, ancak ek olarak T hücre aracılı immün yanıt üzerin-

Tablo 4. Kanser tedavisi ilişkili vasküler toksisite nedenleri ve potansiyel mekanizmalar[36]

Kanser tedavisi	Mekanizma	Vasküler toksisite
Antimetabolitler	Endotelyal hasar Vazospazm Artmış ET-1 aktivitesi	Koroner spazm Raynaud fenomeni
Taksan grubu	Endotelyal Hasar	Kapiller sızıntı Periferik nöropati
Vinkristin Vinblastin	Kaspaz ilişkili apoptoz Endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonu	Göğüs ağrısı Hipertansiyon Miyokardiyal iskemi Raynaud fenomeni Tromboemboli
Platin bazlı ajanlar	Endotel hasarı Trombosit agregasyonunda artış Azalmış NO düzeyleri	Serebrovasküler olay Hipertansiyon Miyokardiyal iskemi/infarktüs
Siklofosfamid	Endotel hasarı Trombosit agregasyonunda artış Azalmış ACE aktivitesi	Serebrovasküler olay Hepatik venooklüziv hastalık Hipertansiyon Miyokardiyal iskemi/infarktüs Pulmoner hipertansiyon Raynaud fenomeni
Antrasiklin	ROM oluşumu DNA kırılımları Mitokondriyal disfonksiyon Endotel hasarı	Endotel hasarı
Bleomisin	Endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunun inhibisyonu Endotel hücre apoptozu	Miyokardiyal iskemi/infarktüs Pulmoner hipertansiyon Raynaud fenomeni

ACE, Angiotensin converting enzyme; DNA, Deoksiribonükleik Asit; ET-1, Endotelin-1, NO, Nitrik oksit; ROM, Reaktif oksijen metabolitleri.

Tablo 5. Akut koroner sendrom gelişimine yol açabilecek antikanser tedaviler

Aflibercept	Aksitinib	Bevacizumab	Bleomisin	Erlotinib
Ramucirumab	5-Fluorourasil	Paklitaksel	Sorafenib	Pazopanib
Kapesitabin	Kapozantinib	Karfilzomib	Siklofosfamid	Sisplatin
Nilotinib	Ponatinib	Lenvatinib	Vinkristin	Vinblastin

den oluşturduğu etkilerle vasküler inflamatuar sürece de yol açmaktadır. Bu vasküler inflamatuar süreç sonucunda endotelyal apoptoz ve inflamatuar hücre infiltrasyonu, vaskülit, hızlanmış ateroskleroz ve akut arteriyel oklüzyonlar ve vazokonstriksiyonlar gibi arteriyel komplikasyonlara yol açabilmektedir.[32,33]

- **Protrombotik Mikroçevre:** Hem kanser hastalığının kendisi hem de kanser tedavisinde kullanılan birtakım ajanlar koagülasyon sistemini aktive ederek arteriyel tromboz riskini artırabilmektedir. Artmış Doku Faktörü (TF) ekspresyonu, trombosit aktivitesinde artışa yol açmakta ve fibrinolitik sistemi baskılamakta, bunların sonucunda protrombotik mikroçevrenin oluşumuna yol açmaktadır.[34]
- **Hızlanmış Ateroskleroz:** Yukarıda bahsi geçen bu mekanizmaların hepsinin birleşimi ile ateroskleroz gelişimi hızlanmakta; KAH, serebrovasküler olaylar ve periferik arter hastalığı riski anlamlı biçimde artmaktadır.[35]

Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı kanser hastalarında genel popülasyondakine benzer şekilde konulmaktadır. Ancak bazı durumlarda AKS hastaları daha atipik yakınmalarla kliniğe başvurabilmekte ve bu atipik yakınmalar kanser tedavisiyle ilişkili yan etkilerle karıştırılabilmektedir. AKS tanısında kullanılan kardiyak biyobelirteçlerin miyokardit gibi diğer kardiyak yan etkilerde de artış gösterebilmesi nedeniyle özellikle atipik yakınmalar ile başvuran hastalarda akut koroner sendrom tanısı konulması güçleşebilmektedir.

Akut Koroner Sendrom şüphesiyle değerlendirilen hastalarda EKG ve yüksek duyarlıklı kardiyak biyobelirteçlerin değerlendirilmesinin yanı sıra ekokardiyografi hem prognostik açıdan önem taşımakta hem de angina veya dispne yakınmalarına yol açabilecek diğer nedenlerin ortaya çıkarılmasında önemli yer tutmaktadır. Seçilmiş bazı hastalarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) ile koroner patolojilerin ve bir diğer önemli yan etki olan miyokarditin ayırıcı tanısının yapılması gerekebilmektedir.

Akut Koroner Sendrom kanser hastalarında çeşitli mekanizmalarla oluşabilmektedir. Olası mekanizmalar Tablo 4'te özetlenmiş olup AKS'ye yol açabilecek antikanser ajanlar ise Tablo 5'te özetlenmiştir. Akut koroner sendroma yol açan mekanizmalar koro-

ner plak rüptürü, koroner vazospazm ve koroner emboli şeklinde özetlenebilir. Tedavi şekli patofizyolojiye uygun şekilde seçilmelidir. Bu nedenle hastalarda kullanılan antikanser tedavi protokolü bilinmeli ve olası yan etkiler ve patofizyoloji akılda tutulmalıdır. Koroner anjiyografinin patofizyolojiyi tanımlamakta yetersiz kaldığı hastalarda, intrakoroner görüntüleme yöntemleri ile (Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound) ileri inceleme yapılarak AKS'ye yol açan patofizyolojinin ortaya konulması, tedavi süreçlerinin de doğru yönetilmesi açısından önem taşımaktadır.

Akut Koroner Sendrom tedavisinde özellikle kanserli hasta grubunda artmış kanama riski ve trombositopeni gibi eşlik eden diğer klinik durumlar ve ilerleyen süreçte cerrahi işlem gereksinimi gibi faktörler zorluk yaratabilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2022 yılında yayınlamış olduğu kılavuza göre sağkalım beklentisi 6 ayın üzerinde olan hastalarda girişimsel tedavi stratejisi Sınıf I öneri düzeyi ile önerilirken, 6 ayın altında sağkalım beklentisi olan veya çok yüksek kanama riski bulunan hastalarda konservatif strateji Sınıf IIa öneri düzeyi ile önerilmektedir. Ayrıca kanser tedavisinin AKS'ye yol açtığı düşünülüyorsa, bu tedaviye geçici süreyle ara verilmesi yine Sınıf I olarak önerilmektedir. Perkütan koroner girişime uygun olmayan koroner anatomi varlığında ise multidisipliner değerlendirme yapılmalı ve 12 ayın üzerinde sağkalım beklentisi olan hastalarda CABG tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.[3]

Kanser hastalarında AKS geliştiğinde bir diğer önemli nokta ise ikili antiagregan tedavi (DAPT) kullanımıdır. AKS sonrasında standart strateji 12 ay DAPT kullanımı olmakla birlikte, çok yüksek kanama riski olan kanser hastalarında kısaltılmış ikili antiagregan tedavi stratejilerinin tercih edilmesi uygun hasta grubunda düşünülmelidir. Ayrıca trombosit düzeyleri de ilaç seçiminde önemli yer tutmaktadır (Tablo 6). Kanser hastalarında trombosit <50.000/μL iken prasugrel ve tikagrelor kontrendike olup, <30.000/μL iken klopidogrel, <10.000/μL iken aspirin kontrendikedir.

Kanser hastalarında PRECISE-DAPT skorunun kanama riskini belirlemede güvenilirliğinin kısıtlı olduğu bildirilmiş olup, bu hastalarda çok yüksek kanama riskini öngördüren klinik durumlar Tablo 7'de belirtilmiştir. Radyal girişim yolu kanama komplikasyonunu azalttığı için tercih edilen girişim yolu olmalıdır. Trombosit <20.000/μL olan hastalarda ise işlem sırasındaki kanama riskini azaltmak amacıyla işlem öncesinde trombosit transfüzyonu yapılması düşünülebilir. Perkütan revaskülarizasyon için trombosit sayısının >30.000/μL, CABG için ise >50.000/μL olması önerilmektedir.[37] Perkütan revaskülarizasyon için işlem sırasında azaltılmış Heparin dozu (30-50 IU/kg) düşünülebilir.[38]

Bu hastalarda DAPT tedavisinin mümkün olduğunca kısa süreli devam etmesi önerilmekle birlikte stent trombozu riski de ihmal edilmemelidir. Güncel öneriler stent implantasyonu planlanan hastalarda ince strut kalınlıklı ilaç salınımlı stentlerin seçilmesi yönündedir. Perkütan koroner girişim sırasında intrakoroner görüntüleme yöntemlerinin kullanımının uygun stent çapı ve uzunluğunun seçiminde, stent apozisyonu ve ekspansiyonunun değerlendirilmesinde konvansiyonel koroner anjiyografiye göre üstün olması nedeniyle ilerleyen dönemde stent trombozu gelişme riskini azaltabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 6. Trombosit sayısına göre antiplatelet tedavi kontrendikasyonları

Antiplatelet ajan	Trombosit sayısı
Aspirin	<10.000/μL
Klopidogrel	<30.000/μL
Tikagrelor	<50.000/μL
Prasugrel	<50.000/μL

Tablo 7. Kanser hastalarında çok yüksek kanama riskini öngördüren klinik durumlar

Gastrointestinal ve genitoüriner kanama riskini arttıran predispozan faktörler
İlaç etkileşimleri
Ciddi renal disfonksiyon (kreatinin klirensi <30 ml/dk)
Ciddi karaciğer hastalığı (AST ve ALT normalin 2 katından daha yüksek olduğu durumlar)
Ciddi trombositopeni (trombosit düzeyi <50.000/μL olması)

AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz.

Medikal tedavinin yanı sıra radyoterapinin de geç dönemde koroner ateroskleroza yol açabileceği unutulmamalıdır. Radyoterapinin kardiyovasküler etkileri ilgili bölümde ayrıntılı olarak anlatıldığından, bu bölümde bahsedilmemiştir.

Kronik Koroner Sendrom

Kanser tedavileri artmış kararlı angina pektoris ve kronik koroner sendrom (KKS) gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.[36] Özellikle antimetabolitler grubundan Kapesitabin ve 5-Fluorourasil tedavileri efor anginasını tetikleyebilmektedir.[39] Bilinen KAH bulunan hastalar veya bazal risk değerlendirmesi sırasında aterosklerotik KV hastalık riski yüksek olan hastalarda birincil ve ikincil korunma tedbirlerinin alınması, kanser hastalarında ilerleyen dönemde kanser tedavisi ile ilişkili KV toksisite riskinin azaltılmasında önemli bir koruyucu faktör olmaya devam etmektedir.

Kanser tedavisi alan kişilerde gelişen kararlı angina pektoris yakınması varlığında agresif KV risk modifikasyonu uygulanmalıdır. Tedavi stratejisi temel anlamda kanser hastalığı olmayan popülasyon ile aynı olmakla birlikte malignitesi bulunan popülasyonda özellikle antiagregan tedavi seçimi ve revaskülarizasyon stratejilerinin değerlendirilmesi için bireyselleştirilmiş yaklaşım tercih edilmelidir. Orta dereceli koroner arter darlığı varlığında (%50-90) revaskülarizasyon kararının FFR ile invaziv hemodinamik değerlendirme veya noninvaziv iskemi araştırılması temelli olarak verilmesi bu hastalarda uygunsuz stent implantasyonunun önüne geçmekte ve metal yükünün azaltılması ile birlikte DAPT kullanım sürelerini azaltmaktadır. Bu sayede takipte kanama ilişkili komplikasyonlarda azalma beklenmektedir. Yine bu hastalarda stent implantasyonu planlandığında ince strut kalınlığına sahip ilaç salınımlı stentler tercih edilmelidir. DAPT kullanım süresi hastanın kanama ve iskemi açısından riskleri değerlendirilerek bireysel olarak karar verilmelidir.[40,41]

Periferik Arter Hastalığı

Kanser tedavisi koroner arterleri etkilediği gibi periferik arterleri de etkileyebilmektedir. Başlıca patofizyolojiler artmış arteriyel stiffness, paraneoplastik akral vasküler sendrom ve Raynaud feno-

meni olarak özetlenebilir. Kardiyoonkoloji değerlendirme rutininde yer alan kardiyovasküler risk modifikasyonu bu durumların önlenmesinde önemli yer tutmaktadır.

Paraneoplastik akral vasküler sendrom, altta yatan maligniteye bağlı gelişen, özellikle distal ekstremitelerde vazospazm, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilite sonucu ortaya çıkan iskemik vasküler bir tablodur. Nivolumab gibi immün checkpoint inhibitörleri, immün aracılı vaskülit ve endotel disfonksiyonu yoluyla özellikle ilk 3 hafta içerisinde akral iskemi ve Raynaud benzeri tablolar oluşturabilir. Bleomisin, platin bazlı tedaviler, vinka alkaloidleri ve fluoroprimidinler de Raynaud sendromuna yol açabilmektedir. Raynaud hastalığının tedavisinde standart koruyucu önlemler (soğuktan ve vazokonstriktör etkileri bulunan ilaçlardan kaçınma) ve uzun etkili dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir.

Tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) bağlı progresif periferik arter hastalığı literatürde bildirilmiş olup, ikinci nesil TKİ'ler ile hızlı gelişen periferik arter hastalığının oluşması halinde imatinib gibi daha düşük riskli tedavi protokollerine geçiş mümkün olan hastalarda düşünülmelidir.[42] Gerekli hastalarda ise antiagregan tedavi, antikoagülan tedavi ve statinlerin kullanımı düşünülmelidir.

İntrakardiyak Trombüs

Kanser hastalarında intrakardiyak trombüs oluşumu, hem malignitenin kendisine bağlı protrombotik durum hem de tedavide kullanılan ajanların etkileri sonucu gelişebilmektedir. Bu ilaçlar, doğrudan protrombotik mekanizmalarla veya atriyal fibrilasyon insidansını artırarak intrakardiyak trombüs oluşumuna katkıda bulunabilir. İntrakardiyak kitleler arasında en sık görülen oluşum trombüs olup, özellikle kanser hastalarında tüm kalp boşluklarında saptanabilmektedir.

Sol atriyal apendikste lokalize trombüslerin en sık etiyolojisi, genel popülasyonda olduğu gibi atriyal fibrilasyondur. Sağ atriyum yerleşimli trombüslerde ise en sık nedenler santral venöz kateterler ve venöz portlardır. Ventrikül içi trombüsler genellikle kanser tedavisine bağlı gelişen kardiyak disfonksiyon zemininde ortaya çıkar ve tanıda ilk görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografi olsa da altın standart yöntem KMR'dır. Sistemik embolizasyon saptanan tüm kanser hastaları transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir; gerekli durumlarda transözofageal ekokardiyografi ile ileri inceleme yapılmalıdır.[43]

Kanser hastalarında artmış trombotik riske sıklıkla eşlik eden artmış kanama riski, antikoagülan tedavilerin kanser tedavisinde kullanılan ajanlarla olası ilaç-ilaç etkileşimleri ve bazı olgularda eşlik eden trombositopeni, intrakardiyak trombüslerin yönetimini güçleştirmektedir. Bu nedenle, antikoagülan tedavi süresince hastalarda periyodik ve dinamik risk değerlendirmesi yapılması gereklidir.

HAFIZA KUTUSU

1. Koroner arter hastalığı için kanser bağımsız bir risk faktörüdür. (Kronik inflamasyon, endotel hasarı, protrombotik mikroçevre ve kardiyotoksik ilaç etkileri)
2. ICI'ler sadece miyokardite değil, vasküler inflamasyonu tetikleyerek arteriyel tromboza neden olabilir.
3. Kanser hastalarında tanı koymak atipik semptomlar nedeniyle zor olabilir.
4. Koroner anjiyografinin yetersiz kaldığı durumlarda intravasküler görüntüleme yöntemleri (OCT, IVUS) altta yatan mekanizmanın ortaya konulmasında ve tedavi optimizasyonunda önemli katkı sağlar.
5. Trombositopeni, artmış kanama riski, cerrahi girişimler, hem akut hem de kronik koroner sendrom sonrası antitrombotik tedavi stratejisinin bireyselleştirilmesini gerektirir.
6. Arteriyel komplikasyonlar sadece koroner arterleri değil, periferik arterleri ve intrakardiyak trombüs oluşumunu da içeren geniş bir spektrumu kapsar; bu nedenle multidisipliner kardiyo-onkolojik yaklaşım kritik önem taşır.

Kanser ve Venöz Komplikasyonlar

Kanser, venöz tromboemboliye (VTE) yatkınlığı artıran önemli bir risk faktörüdür. Framingham Kalp Çalışması'nda VTE olgularının yaklaşık %30'unun kanser ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[44] Kanser hastalarında VTE riski, genel popülasyona kıyasla yaklaşık beş kat artmıştır.[45] Ayrıca, kanser hastalarında hastalığın progresyonunu takiben en sık ölüm nedenlerinden biri tromboembolik olaylara bağlı gelişen pulmoner embolidir (PE).[46] Bu veriler, VTE ve buna bağlı PE'nin kanser hastalarında hem daha yüksek sıklıkta görüldüğünü hem de mortalite üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Kanserli hastalarda artmış VTE ve PE riski, hastaya ait demografik ve biyokimyasal özelliklerin yanı sıra, tümörün biyolojik özellikleri ve uygulanan tedavilere bağlı çeşitli faktörlerle ilişkilidir (Tablo 8).

Kanserle ilişkili tromboz, normal tromboz patofizyolojisine benzer şekilde, staz, endotelyal hasar ve hiperkoagülabiliteyi içeren Virchow triadının üç temel bileşeni üzerinden gelişir. Kanser tedavisine yönelik terapötik girişimler ise özellikle endotel hasarı ve artmış koagülasyon aktivitesi yoluyla tromboz riskini belirgin olarak artırmaktadır (Tablo 9).[47]

Kanser Hastalarında Venöz Tromboemboli Tanısı

VTE ve PE tanısı, tek taraflı ekstremite ödemi, kızarıklık, ısı artışı veya açıklanamayan dispne gibi klinik bulguların varlığında venöz Doppler ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya BT pulmoner anjiyografi ile konur. Ayaktan izlenen kanser hastalarında %1,5–3,4, hastanede yatan hastalarda ise %4–9 oranında insidental VTE saptanmaktadır. Kanser hastalarında VTE olgularının %56'sı semptomatik iken, %44'ü insidental olarak tanı almaktadır.[48-50]

İnsidental pulmoner emboli sıklıkla kanser tanısını takip eden ilk yıl içinde ortaya çıkar. Sitotoksik kemoterapi alan hastalarda insidental PE gelişme riski yaklaşık üç kat artmıştır. İnsidental PE saptanan hastalarda mortalitenin daha yüksek olması nedeniyle, bu olguların da semptomatik PE ile benzer şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir.[51]

Kanser Hastalarında Venöz Tromboemboli Tedavisi

Kanser hastalarında VTE tedavisinde temel yaklaşım uzun yıllar düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) olmuştur. DMAH'lerin vitamin K antagonistlerine (VKA) kıyasla daha etkin olduğu ve benzer kanama oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.[52] Ancak uygulama güçlükleri ve yan etki profili nedeniyle direkt oral antikoagülanlar (DOAK) önemli bir alternatif olarak gündeme gelmiştir. Bu kapsamda edoksaban, apiksaban ve rivaroksaban ile yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmalar sonucunda edoksaban ve rivaroksabanın tekrarlayan VTE'yi önlemedeki etkinliklerinin dalteparin ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, her iki DOAK'ın da artmış majör ve minör kanamalarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Alt grup analizlerinde, edoksaban ve rivaroksaban ile ilişkili artmış kanama sıklığının özellikle gastrointestinal malignitesi olan hastalarla sınırlı olduğu izlenmiştir.[53,54] Apiksaban ise dalteparin ile kıyaslandığında tekrarlayan VTE'yi önlemede daha etkin bulunmuş ve majör ya da majör olmayan kanama oranlarında artışa yol açmamıştır.[55]

HOKUSAI-VTE çalışmasında edoksabana 5 günlük dalteparin tedavisinin ardından başlanmıştır.[53] Apiksaban ve rivaroksaban çalışmalarında ise böyle bir ön koşul bulunmamaktadır.[54,55] Yakın zamanda, kanserle ilişkili VTE'de antikoagülan tedavi stratejilerini karşılaştıran bir meta-analizde, DOAK'ların tekrarlayan venöz tromboemboliyi tedavi etme ve önlemedeki etkinliklerinin benzer

Tablo 8. Kanser hastalarında VTE risk faktörleri

Hastayla ilişkili faktörler	Laboratuvarla ilişkili faktörler	Kanserle ilişkili faktörler	Tedaviyle ilişkili faktörler
İleri yaş, Kadın cinsiyet, Afrika kökenli olma Komorbidite (enfeksiyon, kronik böbrek hastalığı, akciğer hastalığı, aterotrombotik hastalık, obezite Venöz tromboemboli öyküsü, kalıtsal trombofili Düşük fiziksel performans	Trombosit sayısı ≥350x10^9/L Lökosit sayısı >11x10^9/L Hemoglobin <10 g/dL D-dimer ≥1,44 µg/mL sPselektin ≥53,1 mg/mL	Primer kanser yeri (pankreas, mide, beyin, böbrek, akciğer, lenfoma, miyelom) Histoloji (özellikle adenokarsinom) İlerlemiş evre, metastaz Kanser tanısı sonrası ilk periyod	Major cerrahi Hastane yatışı Hormon tedavisi, kemoterapi, anti-anjiyojenik ajanlar Transfüzyonlar Santral venöz kateter

Tablo 9. Kanser hastalarında Virchow Triadına katkıda bulunan faktörler

Staz	Endotelyal hasar	Hiperkoagülasyon
İmmobilite, sık hastane yatışı Tümörün basısı Vasküler invazyon Hiperviskozite Sıvı açığı Aritmi, sol atriyum disfonksiyonu	Kanser tedavisi (kemoterapi, cerrahi, radyasyon) Santral venöz katater Sol atriyum yeniden şekillenmesi	Prokoagülan faktörler (doku faktörü, inflamatuvar sitokinler ve trombosit aktivasyonun artması, fibrinolizin azalması) Hormonal tedavi Eritropoez stimülan tedavi, proteozom inhibitörleri İmmünmodülatör ilaçlar Bağışıklık kontrol inhibitörleri

Tablo 10. DOAK'ların kontrendike olduğu durumlar

DOAK Kontrendikasyonları
Kanama riski yüksek GIS/GÜS tümörleri
İlaç emilimi bozukluğu
Ciddi ilaç etkileşimleri
Ciddi böbrek yetmezliği (GFR <15 mL/dk)
Trombosit sayısı <50.000 µL
AST ile ALT normal üst sınırının en az iki katı

GIS/GÜS, Gastrointestinal Sistem/Genitoüriner Sistem; GFR, Glomerüler filtrasyon hızı; AST, Aspartat aminotransferaz; ALT, Alanin aminotransferaz.

olduğu; apiksabanın ise aktif kanseri olan VTE hastalarında diğer antikoagülan tedavi stratejilerine kıyasla daha güvenli olabileceği bildirilmiştir.[56]

2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyo-Onkoloji kılavuzunda, edoksaban, apiksaban ve rivaroksaban, kontrendikasyon bulunmadığı sürece VTE tedavisinde Sınıf IA öneri düzeyi ile yer almaktadır. DOAK'ların kontrendike olduğu durumlar Tablo 10'da sunulmuştur ve bu hastalarda DMAH tercih edilebilir. Trombosit sayısı 50.000/µL'nin üzerinde olan, semptomatik veya incidental VTE gelişmiş kanser hastalarında DMAH kullanımı Sınıf IA önerisi ile desteklenmektedir. Trombosit sayısı 25.000–50.000/µL arasında olan hastalarda ise multidisipliner değerlendirme sonucunda yarı doz DMAH uygulanması Sınıf IIB öneri düzeyindedir.[3]

Sonuç olarak, aktif kanserli hastalarda VTE'ye yönelik antikoagülan tedavi, tromboembolik ve kanama riskleri ile potansiyel ilaç etkileşimleri dikkate alınarak mümkün olduğunca bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla planlanmalıdır.

VTE'de antikoagülan tedavinin en az 3–6 ay sürdürülmesi önerilmektedir. Kanserin aktif olduğu hastalarda ise tedaviye devam edilmesi (remisyon sağlanmamışsa en az 6 ay) Sınıf IIA öneri düzeyindedir.[3] Yakın zamanda yapılan iki çalışmada tedavinin erken kesilmesinin nüks riskini yaklaşık altı kat artırdığı gösterilmiştir.[57,58] On iki aylık edoksaban tedavisinin, üç aylık tedaviye kıyasla semptomatik rekürren VTE ve buna bağlı ölümleri önlemede daha etkili olduğu bildirilmiştir.[59] Bu bulgular, kanser aktif olduğu sürece antikoagülan tedavi süresinin uzatılmasını desteklemektedir.

Kanserli hastalarda kateter ilişkili VTE varlığında, kateter çıkarılmışsa en az 3 ay antikoagülan tedavi uygulanmalı ve trombüsün rezolüsyonu görüntüleme ile doğrulanıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir. Kateterin yerinde kalmaya devam ettiği olgularda ise tedavi dozunda antikoagülasyona daha uzun süre devam edilmesi önerilmektedir (Sınıf IC).[3]

Ayaktan Kanser Hastalarında Primer Tromboprofilaksi

Her kanser hastasında VTE'yi önlemek amacıyla rutin primer tromboprofilaksi önerilmemektedir. Ancak sistemik tedavi gören ve tromboz riski yüksek olan ayaktan kanser hastaları için primer tromboprofilaksi önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda, kanama

Tablo 11. Ayaktan kanser hastalarında primer tromboprofilaksi için yüksek risk kriterleri

Yüksek risk kriterleri	Tanım
Lokal ileri, metastatik olmayan kanser	Yakın komşu dokulara ve/veya bölgesel lenf düğümlerine yayılım göstermiş, ancak uzak organ metastazı saptanmamış kanser
Metastatik kanser	Metastatik akciğer kanseri veya metastatik pankreas kanseri
Yüksek tromboembolik risk	Khorana skoru ≥ 2

Tablo 12. Khorana skor

Hasta özellikleri	Risk skoru
Pankreas veya mide kanseri (çok yüksek riskli tümörler)	2
Akciğer, jinekolojik, lenfoma, mesane veya testis (yüksek riskli tümörler)	1
Kemoterapi öncesi hemoglobin <10 g/dL	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı >11 x10^9/L	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı ≥350 x10^9/L	1
Vücut kitle indeksi ≥35 kg/m^2	1

riski ve olası ilaç-ilaç etkileşimleri dikkate alınarak, bireysel değerlendirmeye göre DMAH, apiksaban veya rivaroksaban tercih edilebilir. Ayaktan kanser hastalarında primer tromboprofilaksi için yüksek risk kriterleri Tablo 11'de özetlenmiştir.[3]

Talidomid veya lenalidomid (deksametazon ile kombinasyon halinde) alan multipl miyelom hastalarına, riskleri düşükse aspirin veya DMAH, riskleri yüksekse DMAH ile profilaksi önerilmektedir. Khorana Skor (Tablo 12), VTE'yi erken tespit etmek üzere ultrason ile tarama yapılacak olan hastaları belirlemekte en etkili model olarak tanımlanmıştır.[60]

VTE tedavisinde edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban kullanılırken, profilakside rivaroksaban ve apiksaban kullanılır. Kanser hastalarında VTE profilaksisi ve tedavisinde önerilen DOAK doz rejimleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Vena Kava Inferior Filtresi

Kanser hastalarında venöz tromboemboli (VTE) ve pulmoner emboli (PE) yönetiminde vena cava inferior (VCI) filtresi rutin bir tedavi seçeneği olmayıp temel yaklaşım antikoagülasyondur. Güncel kılavuzlara göre VCI filtresi: akut VTE/PE varlığında antikoagülasyonun mutlak kontrendike olduğu, ciddi kanama nedeniyle sürdürülemediği veya seçilmiş olgularda uygun antikoagülasyona rağmen rekürrens geliştiği durumlarda düşünülmelidir. Antikoagülasyon uygulanabilen hastalarda rutin filtre yerleştirilmesi önerilmemektedir; zira filtreler pulmoner emboliyi azaltabilse de derin ven trombozu ve kava trombozu riskini artırmakta ve uzun dönem mortalite üzerine belirgin bir katkı göstermemektedir.[61,62]

Filtre seçimi açısından güncel yaklaşım, geri alınabilir (retrievable) filtrelerin tercih edilmesi yönündedir. 2026 ACC/AHA pulmoner emboli kılavuzu, geçici endikasyonlarda geri alınabilir filtrelerin kullanılmasını ve kalıcı (permanent) filtrelerin yalnızca uzun süreli kontrendikasyonun bulunduğu nadir durumlarla sınırlandırılmasını önermektedir. Bununla birlikte, geri alınabilir filtrelerin önemli bir kısmının pratikte geri alınamadığı ve uzun süre yerinde kalmasının tromboz, migrasyon ve perforasyon gibi komplikasyon riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle filtre yerleştirilmesi planlandığında geri çekilme stratejisinin de önceden belirlenmesi kritik öneme sahiptir.[61,62]

Özetle, kanser hastalarında VCI filtresi kullanımı dikkatle seçilmiş olgularla sınırlı tutulmalı; mümkün olan en kısa sürede antikoagülasyona yeniden başlanmalı ve geçici endikasyon varlığında filtre uygun zamanda çıkarılmalıdır. Bu yaklaşım, hem tromboembolik koruma sağlarken hem de filtreye bağlı uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından güncel pratiği yansıtmaktadır.[61-63]

Kanser İlişkili VTE ve PE'de İleri Reperfüzyon Tedavileri (sistemik Tromboliz, Perkütan Kateter Yönlendirmeli Tedaviler ve Mekanik Trombektomi)

Sistemik tromboliz, kanser hastalarında yüksek riskli pulmoner embolide hemodinamik instabilite varlığında temel reperfüzyon tedavisi olarak kabul edilmektedir. 2026 ACC/AHA pulmoner emboli kılavuzu, kontrendikasyon bulunmadığı sürece bu hasta grubunda sistemik trombolizi birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Bununla birlikte, onkolojik hastalarda eşlik eden yüksek kanama riski nedeniyle uygulama daha selektif yapılmaktadır. Gerçek yaşam verileri, maligniteye eşlik eden yüksek riskli pulmoner embolide reperfüzyon tedavilerinin daha az kullanıldığını ve bu hasta grubunda prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir.[63,64] Bu nedenle tedavi kararı, beklenen hemodinamik fayda ile kanama riski dikkatle dengelenerek bireyselleştirilmelidir.

Kateter-yönlendirmeli tedaviler, özellikle sistemik trombolizin kontraendike olduğu veya başarısız kaldığı durumlarda alternatif bir reperfüzyon stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Güncel kılavuzlar bu yaklaşımları seçilmiş yüksek riskli hastalarda önerirken, büyük ölçekli gözlemsel çalışmalar kanser hastalarında bu tedavilerin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu yöntemlerin majör kanama riskinde belirgin bir artışa yol açmadan uygulanabildiği bildirilmektedir. Bu bulgular, uygun hasta seçimi ile kateter-yönlendirmeli tedavilerin güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.[65]

Mekanik trombektomi, kanser hastalarında özellikle yaygın iliofemoral veya pelvik derin ven trombozunda ve trombolitik tedavinin tercih edilmediği ya da göreceli olarak sakıncalı olduğu durumlarda giderek daha önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bunun temel nedeni, trombüsün trombolitik ajan kullanılmadan uzaklaştırılabilmesi ve bu sayede kanama açısından kırılgan onkoloji popülasyonunda daha uygulanabilir bir profil sunmasıdır. Kanser hastalarına özgü güncel verilerde, alt ekstremite derin ven trombozu nedeniyle mekanik trombektomi uygulanan serilerde yüksek teknik ve klinik başarı oranları ile düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir. Bu nedenle mekanik trombektomi, güncel pratikte standart antikoagü-

Tablo 13. Kanserli hastalarda VTE profilaksisi ve tedavisi için önerilen DOAK doz rejimleri

	Edoksaban	Rivaroksaban	Apiksaban
Tedavi	İlk 5 gün DMAH sonrasında 60 mg/gün edoksaban	İlk 3 hafta 2x15 mg/gün sonrasında 1x20mg/gün	İlk 7 gün 2x10 mg/gün sonrasında 2x5mg/gün
Profilaksi	Kullanılmıyor	1x10mg/gün	2x2.5mg/gün

lasyonun yerine değil, şiddetli semptomu olan, venöz akımın hızlı restorasyonundan yarar görebilecek ve girişimsel tedavi için uygun seçilmiş onkoloji hastalarında değerlendirilmesi gereken bir yöntem olarak konumlanmaktadır.[66]

Sonuç olarak, kanser hastalarında reperfüzyon stratejisinin seçimi, kılavuz önerileri doğrultusunda, tümör tipi ve evresi, bireysel kanama riski ve merkezin deneyimi dikkate alınarak multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmelidir.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser hastalarında eş zamanlı olarak hem tromboembolik risk hem de kanama riski artmıştır.
2. Kanser ilişkili tromboz, kanser hastalarında en sık ikinci ölüm nedenidir.
3. Kanser ilişkili VTE tedavisinde DMAH'ler ve DOAK'lar önerilmektedir.
4. Tromboemboli ve kanama riskleri ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak antikoagülan tedavi hasta bazında bireyselleştirilerek planlanmalıdır.
5. Yüksek riskli hastalarda (Khorana Skor ≥2) apiksaban, rivaroksaban veya DMAH ile primer tromboprofilaksi önerilebilir.
6. Talidomid/lenalidomid (±deksametazon kombinasyonuyla) tedavisi alan multipl myelom hastalarında tromboprofilaksi risk düşük ise aspirin/DMAH, yüksek ise DMAH ile yapılmalıdır.

Hipertansiyon ve Kanser

Kanser hastalarında sağkalımın artmasıyla birlikte kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir. Hipertansiyon (HT), kanser hastalarında sık görülen bir komorbidite olup hem kanser gelişimi ve prognozu ile hem de kanser tedavisine bağlı kardiyotoksisite ile yakından ilişkilidir. Antineoplastik tedaviler, özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) inhibitörleri başta olmak üzere birçok ajan yeni başlangıçlı HT'ye veya mevcut HT'nin kötüleşmesine yol açabilmektedir. Kanser tedavisiyle ilişkili HT'nin erken tanınması ve etkin yönetimi, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve onkolojik tedavinin kesintisiz sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

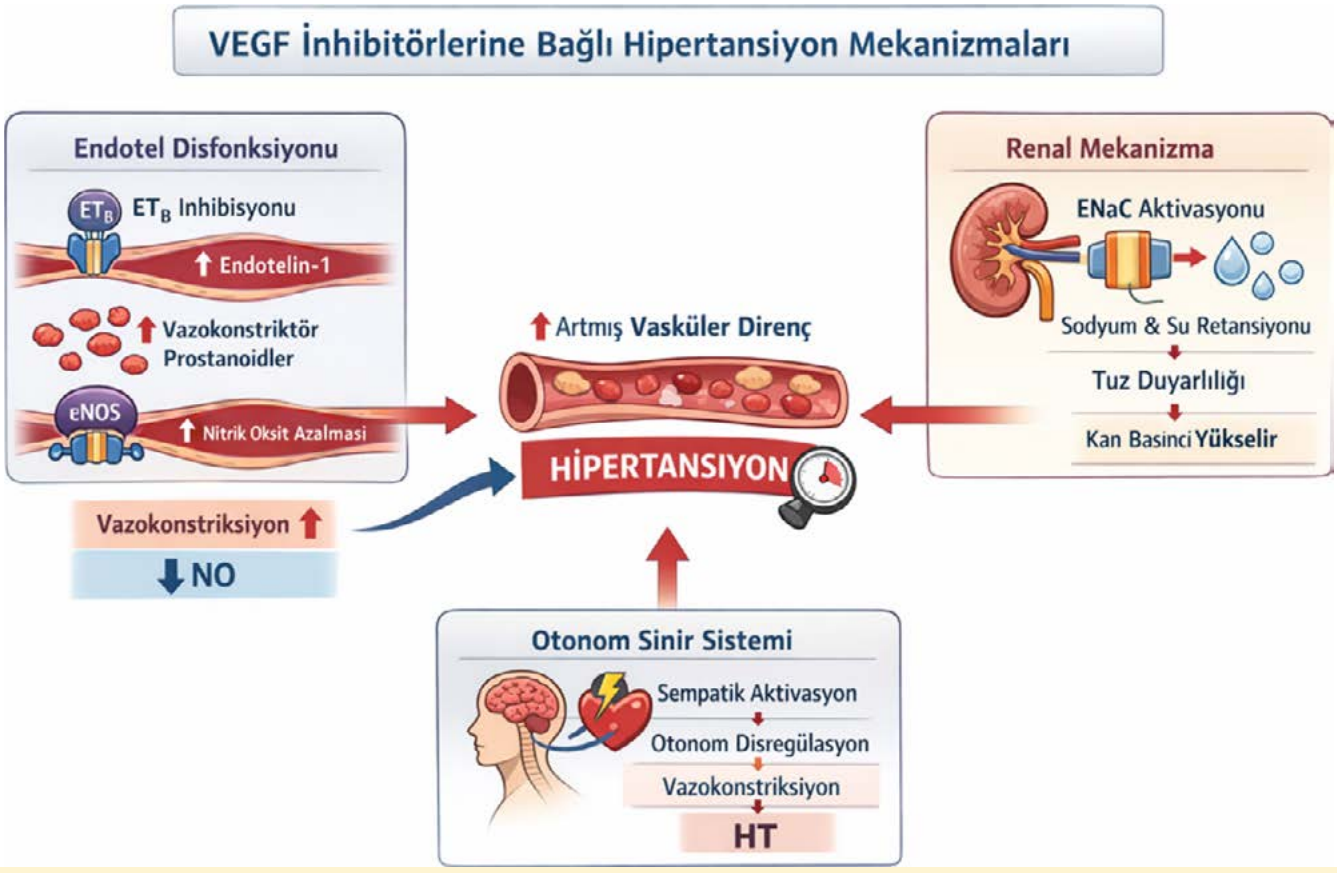
Tanım

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Erken tanı ve yeni geliştirilen tedavi modaliteleri sayesinde prognoz belirgin şekilde iyileşmiş, sağkalım da artmıştır. Bununla birlikte, gerek kanser hastalığının tedavisinde kullanılan ajanlar gerekse geleneksel risk faktörlerine bağlı gelişen KVH, kısa ve uzun dönemde bu hasta grubunda yaygınlaşmaktadır. KVH, kanser hastalarında en sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu hastalarda kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları yaygındır ve HT, giderek daha sık görülen bu KVH'nin gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Ayrıca HT, bazı kanser türlerinin gelişme riskindeki artış ve kanserle ilişkili mortalite oranlarının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. HT, kemoterapiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon için de önemli bir risk faktörü olup HT'nin özellikle antrasiklin ve trastuzumab ilişkili kardiyomiyopati riskini artırmadaki rolü iyi tanımlanmıştır.[67] Çeşitli kanser tedavilerinin yeni başlangıçlı HT'ye neden olduğu veya daha önce iyi kontrol altında olan HT'yi kötüleştirdiği de bilinmektedir. Bu etki tedavi sırasında geçici olabileceği gibi, gecikmiş bir komplikasyon olarak yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastalar, tedaviden önce risk faktörlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra, tedavi süreci ve sağkalım dönemi boyunca da kardiyovasküler komplikasyonlar ve HT gelişimi açısından yakından izlenmelidir.[17]

Etiyoloji

Antineoplastik ajanlarla ilişkili gelişen HT'nin etiyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir; kullanılan antineoplastik ajan tipi, süresi, malignite tipi, yaş ve altta yatan komorbiditelere bağlıdır.[68] Kardiyovasküler toksisite ve HT, kanser tedavisinde kullanılan birçok farmakolojik ajanın olası sonuçlarıdır ve birden fazla terapötik ajanın kombinasyon halinde kullanılması, kardiyovasküler sistem üzerinde ek veya sinerjistik toksik etkiler yaratabilir. Farklı ajanların farklı derecelerde hipertansif etkilere sahip olabileceği ve bireyler arası belirgin farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır.

Kanser hastalarında yeni başlangıçlı arteriyel HT, kanser tedavilerinden kaynaklanabildiği gibi eş zamanlı kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar ve radyoterapiye bağlı da gelişebilir. Aynı zamanda stres, ağrı, obezite, böbrek yetmezliği, uyku apnesi gibi faktörler de HT gelişimine katkıda bulunmaktadır.[69] Bu hastalarda mutlaka tedavi öncesinde risk faktörlerinin modifikasyonu yapılmalı, tedavi sürecinde de sıklıkla gözden geçirilmelidir. Tedavi sürecinde gelişen HT durumunda tedavinin kesilmesi veya değiştirilmesi öncesinde mutlaka bu risk faktörleri düzeltilmelidir.



Şekil 5. VEGF inhibitörlerine bağlı hipertansiyon mekanizmaları.

Farmakolojik Ajanlara Bağlı HT

Hidrokortizon, metilprednizon ve prednizon gibi kortikosteroidler kanser tedavisinde ağrı kesici adjuvan tedavi olarak, sıklıkla da beyin tümörleri ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılır. Özellikle yüksek dozlarda mineralokortikoid etkileriyle su ve tuz tutulmasına neden olurlar. Diğer vazokonstriktif ilaçlara da duyarlılığı artırarak doz bağımlı HT'ye neden olurlar.[67] NSAİİ'lerin düzenli kullanımı prostaglandin üretimini inhibe eder; prostaglandin I2 ve E2'nin azalması, vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonuna yol açarak HT'yi tetikler. Kansere bağlı anemiyi tedavi etmek için kullanılan ajanlardan olan eritropoietin uyarıcı ajanlar, endotelin-1 (ET-1) artışıyla damarların vazokonstriksiyonu ve antinatriüretik etkileri ile HT'ye neden olabilir. Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, su ve tuz tutulumuna neden olurlar ve diğer vazokonstriktif ilaçlara duyarlılığı artırarak sonunda HT'ye yol açarlar.

Radyoterapiye Bağlı HT

Medikal tedavinin yanı sıra radyoterapinin (RT) de kanser hastalarında kan basıncı regülasyonu üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Baş ve boyun radyoterapisi sonrasında barorefleks yetmezliğine bağlı dirençli HT veya hipertansif krize yol açabilirken, periferik, otonom sinir ve karotis baroreseptör sisteminin hasarı hipotansiyona ve bu hastalarda sıklıkla görülen ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Abdominal bölgeye RT öyküsü olan bazı hastalarda gelişen renal arter stenozu ve nefropati de bu hastalarda gelişen HT nedeni olabilir.[70]

Antineoplastik Ajanlarla İlişkili HT

Antineoplastik ajanların kanser tedavisindeki etki mekanizmasında kullandıkları bazı yolaklar üzerinden HT'ye yol açtıkları zamanla anlaşılmıştır. Kanser tedavisiyle ilişkili yeni başlayan veya kötüleşen HT ile en sık ilişkilendirilen ajanlar VEGF inhibitörleridir. Ayrıca ibrutinib, antrasiklinler, ikinci ve üçüncü nesil BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri, brigatinib, fluoropirimidinler, sisplatin, abirateron, bikalutamid, enzalutamid HT gelişimiyle ilişkilendirilen diğer ajanlardandır.[71] Bu hastalarda kanser tedavisinin kesintiye uğramasını ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için kanser tedavisi ile ilişkili arteriyel HT'nin etkin tedavisi önemlidir.

VEGF İnhibitörleri

VEGF inhibitörleri renal hücreli karsinom (RCC), hepatoselüler karsinom (HCC), kolorektal, akciğer ve over kanseri gibi solid malign tümörlerin tedavisinin önemli bir parçasıdır. Bu ajanlar hemen hemen tüm hastalarda kan basıncında yükselmeye neden olur. VEGF inhibitörlerinin hipertansif etkisi doz bağımlıdır; genetik faktörler, tedavi süresi ve dozajdan etkilenir; aynı zamanda kan basıncındaki yükselme anti-VEGF tedavilerinin etkinliğinin klinik biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. VEGF inhibitörleri, ETB reseptörlerinin inaktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve vazokonstriktör prostanoidlerin üretimi ile ET-1'i artırır, ayrıca endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini inaktive ederek nitrik oksidi (NO) azaltır ve NO'nun biyoyararlanımını düşürür. Artan vazokonstriktörler ve azalan vazodilatörler VEGF inhibitörleri kaynaklı HT'nin iki temel

1: Kür Sağlanmış – Asemptomatik Kanser Hastası

Sistolik KB	Öneri	Kanıt
≥135 mmHg	Tedavi Önerilir	Sınıf I
130–134 mmHg	Tedavi Düşünülebilir	Sınıf IIb

2: Tedavi Edilebilir (Aktif Tedavi Alan) Kanser Hastası

Sistolik KB	Öneri	Kanıt
≥140 mmHg	Tedavi Önerilir	Sınıf I
135–139 mmHg	Tedavi Düşünülebilir	Sınıf IIb

3: Metastatik Kanser Hastası – Yaşam Beklentisine göre

Beklenen yaşam süresi >3 yıl		Beklenen yaşam süresi 1–3 yıl veya <1 yıl	
≥140 mmHg	Sınıf I	≥160 mmHg	
135–139 mmHg	Sınıf IIb	Tedaviye Başlanır	Sınıf IIa

4: Kanser Tedavisi Sırasında Hedef Kan Basıncı

Durum	Hedef	
Standart hedef	<140/90 mmHg	Sınıf I
İyi tolere ediliyorsa	<130/80 mmHg	Sınıf IIb
Seçilmiş asemptomatik metastatik hastalarda	140–160/90–100 mmHg	Sınıf IIb

Şekil 6. Onkolojik hastalarda HT tedavisi ve hedeflenen KB değerleri.

mekanizmasıdır. VEGF inhibitörleri ayrıca renal epitel sodyum kanallarını (ENaC) aktive ederek tuz duyarlılığını artırır ve kan basıncını yükseltir. Otonom sistem toksisitesine ve sempatik disregülasyona neden olarak da HT'ye yol açabilir.[72,73] Şekil 5'te VEGF inhibitörlerine bağlı HT mekanizmaları gösterilmiştir. Günümüze dek malign HT ve posterior reversibl ensefalopati vakaları da bildirilmiş olup, önceden var olan HT, yaş ve vücut kitle indeksi VEGF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda HT gelişiminde risk faktörleri olarak yayınlanmıştır. Bu nedenle tedavi öncesi hipertansif olan hastalarda tedavi ilişkili kötüleşecek HT'nin yol açabileceği komplikasyonlardan korunmak için, hastalara VEGF inhibitörleri ile tedavi öncesinde antihipertansif tedavi başlanmalı ve etkin kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.[73]

Diğer Antineoplastik Ajanlar

Doksorubisin ve daunorubisin gibi antrasiklinlerin sol ventrikül disfonksiyonuna neden olduğu iyi bilinmektedir. Mevcut veriler, antrasiklinlerin HT'ye neden olduğunu kesin olarak göstermemekte, ancak HT'nin antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite ile sinerjik bir etkisi olduğunu ve kalp yetmezliği riskini artırdığını göstermektedir. Sisplatin gibi platin bazlı ajanlar, tedavi sırasında veya tedaviden yıllar sonra ortaya çıkan HT ile ilişkilendirilmiştir ve bu etkinin doz bağımlı olduğu da görülmüştür. Platin bazlı ajanların iyi tanımlanmış nefrotoksik etkileri ve muhtemelen anti-VEGF aracılı bir mekanizma yoluyla HT'ye yol açtığı düşünülmektedir.[69,70]

Vinka alkaloidleri tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte HT'ye neden olabilir. Bu etkilerin kaspaz aracılı apoptoz ve endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür.[74] mTOR inhibitörleri, oksidatif stresin artması ve sempatik aktivasyon gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla HT'ye neden olabilir ve bu da afferent arteriyol vazokonstriksiyonuna ve HT'ye yol açabilir.[69]

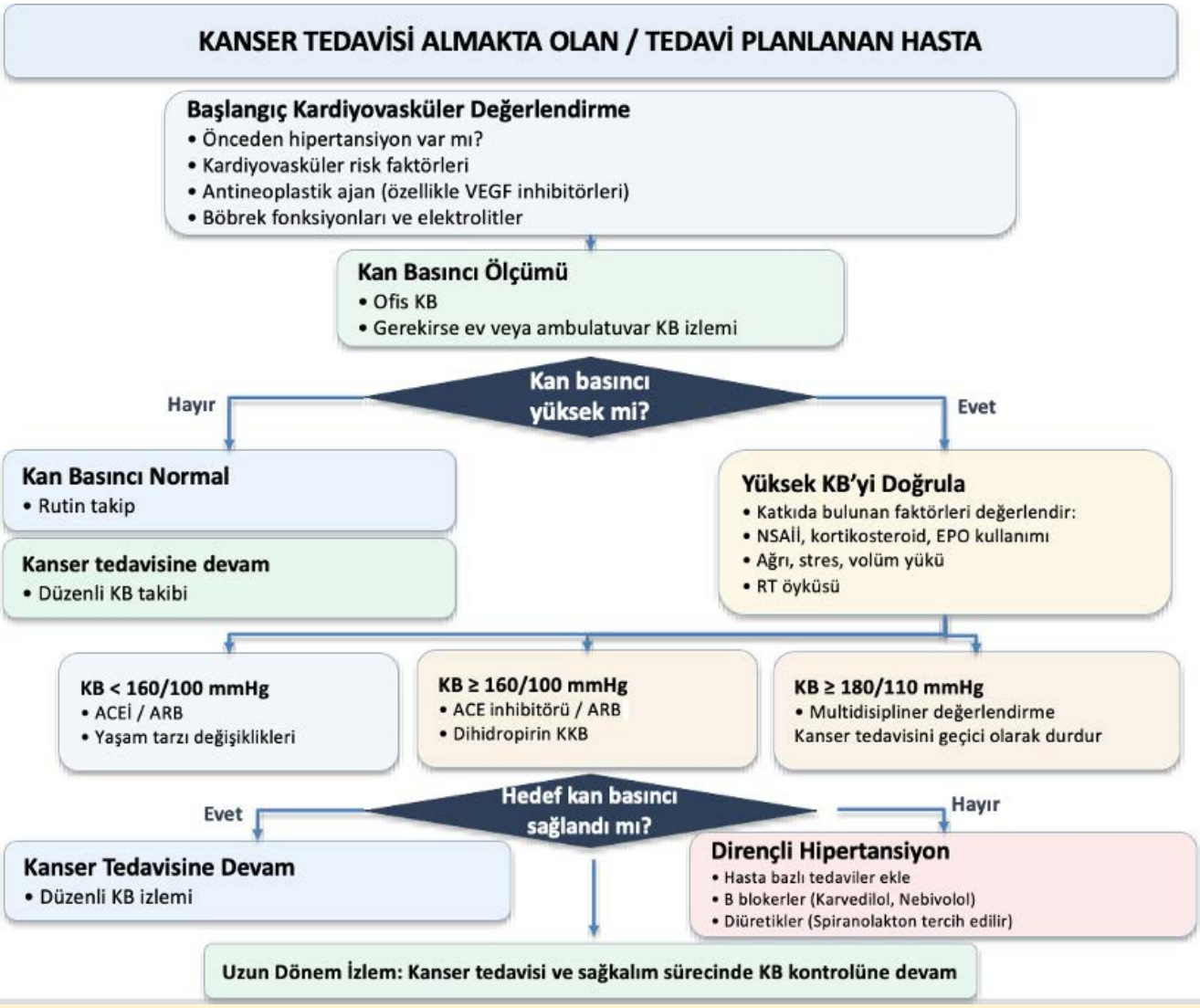
Yönetim

Bu hastalardaki kontrolsüz HT, çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle, tanı ve tedavi eşiklerini belirlemek önemlidir. Kardiyo-onkolojide HT, genel popülasyon için geçerli olan tedavi kılavuzları kullanılarak tedavi edilmelidir. Kan basıncı hedefi genel olarak diğer popülasyonlar ile benzerdir, ancak kanser hastalarında HT yönetiminde önemli zorluklar görülmektedir. 2022 ESC kılavuzu, kanser tedavisiyle ilişkili gelişen HT tedavisinde hastaları remisyon hali, tedavi edilebilir veya metastatik hastalık durumu ve beklenen yaşam süresine göre sınıflandırarak HT tedavisine başlama eşiği ile ilgili farklı öneriler sunmaktadır.[3]

Asemptomatik olan, kanser tedavisi sonrası kür sağlanmış hastalarda sistolik kan basıncı 135 mmHg'nin üzerinde ise, sınıf I endikasyon ile antihipertansif tedavi önerilmektedir; 130-134 mmHg arasında ise tedavi düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (sınıf IIb). Tedavi edilebilir kanser hastalarında ise sistolik kan basıncı >140 mmHg ise tedavi önerilmekte (Sınıf I), 135-139 mmHg arasında ise tedavi düşünülmesi gerektiği ifade edilmektedir (Sınıf IIb). Metastatik kanser tanısı olan hastalarda tedavi hedefleri daha yüksek tutulmuştur. Beklenen yaşam süresi >3 yıl olan hastalarda kan basıncı >140 mmHg ise tedavi önerilir; 135-139 mmHg olanlarda ise tedavi düşünülmelidir (Sınıf IIa). Beklenen yaşam süresi 1-3 yıl veya <1 yıl olan hastalarda kan basıncı tedavisine başlama eşiği sistolik 160 mmHg'dır. Kanser tedavisi sırasında kan basıncı hedefi sistolik 140, diyastolik 90 mmHg'nın altındadır (Sınıf I). Eğer iyi tolere ediliyorsa, <130/80 mmHg kan basıncı hedeflenmelidir (Sınıf IIb). Seçilmiş asemptomatik metastatik hastalarda ise sistolik 140-160 mmHg, diyastolik 90-100 mmHg kan basıncı değerleri hedeflenmelidir (Sınıf IIb)(9) (Şekil 6).

Farmakolojik Tedavi

Tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) birinci basamak ajanlardır. Kan basıncı ≥ 160/100 mmHg olan hastalarda ilk seçenek olarak dihidropiridin grubu ilaçlar ile kombinasyon önerilir. Eğer kan basıncı 180/110 mmHg'nın üzerinde ise multidisipliner yaklaşımla hastanın tedavisi gözden geçirilmeli, HT ilişkili tüm tedaviler kan basıncı 160/100 mmHg değerlerine düşene kadar ertelenmeli veya geçici olarak kesilmelidir. Kan basıncı hedefine ulaşıldığında kanser tedavisine yeniden başlanabilir, ancak dozun azaltılması da düşünülebilir. Dirençli HT'si olan hastalarda, tedaviye eklenecek ajan hasta bazlı yaklaşımla mevcut komorbiditeler göz önüne alınarak belirlenmelidir. Ancak ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Diltiazem ve verapamil VEGF inhibitörlerini metabolize eden CYP3A4'ü inhibe ederler, bu da potansiyel olarak yüksek ilaç seviyelerine yol açar. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda önerilmez. Yüksek sempa-



Şekil 7. Onkolojik hastalarda HT yaklaşım algoritması.

tik tonus, stres ve/veya ağrı belirtileri olan kanser hastalarında, karvedilol veya nebivolol gibi beta blokerlerin kullanımı düşünülmelidir. Diüretikler, tercihen spironolakton, HT ve volüm yüklenmesi belirtileri olan kanser hastalarında, kan basıncı, elektrolitler ve böbrek fonksiyonları izlenerek verilebilir.[3] Şekil 7'de onkolojik hastada HT'ye yaklaşım algoritması özetlenmiştir.

HAFIZA KUTUSU

- Hipertansiyon kanser hastalarında sık ve öngörülebilir bir kardiyovasküler komplikasyondur.
- Hipertansiyonla en sık ilişkilendirilen antineoplastik ajanlar VEGF inhibitörleridir.
- Kanser tedavisinin kesintiye uğramasını ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için kanser tedavisi ilişkili HT'nin etkin tedavisi önemlidir.
- Hipertansiyon yönetimi genel popülasyonla benzer olmasına rağmen kanser hastalarında tedavi edilebilirlik durumu ve beklenen yaşam süresine göre tedavi eşik değerleri değişebilmektedir.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü İlişkili Miyokardit

İmmün kontrol noktası (ICI) inhibitörleri, antitümör immün yanıtı güçlendirerek çeşitli malignitelerde sağkalımı anlamlı ölçüde artırmış ve kanser tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur.3 Bununla birlikte, bu ajanlar bağışıklık sistemi aracılı yeni bir yan etki spektrumunu da beraberinde getirmiştir. Bu immün ilişkili toksisiteler arasında miyokardit en ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Nadir görülmesine rağmen, ICI-ilişkili miyokardit %25 ile %50 arasında bildirilen yüksek mortalite oranlarına sahiptir ve çoğunlukla tedavinin ilk döngülerinde, başlangıç döneminde ortaya çıkmaktadır.[3,18]

Bu tablo, esas olarak bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonuna bağlı gelişen miyokardiyal inflamasyon sonucu ortaya çıkar. Süreçte T lenfositlerinin ve makrofajların kalp dokusuna infiltrasyonu belirgin olup, bunun sonucunda miyosit nekrozu, ileti sistemi bozuklukları ve ventrikül fonksiyonlarında azalma meydana gelir.[3,18,75,76] Erken tanı ve hızlı tedavi büyük önem taşımaktadır; tanı ve tedavide gecikme fulminan kalp yetersizliği, malign aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi dramatik sonuçlara yol açabilir.[3]

Güncel kardiyo-onkoloji uzlaşı raporları, multidisipliner iş birliğini, troponin ve N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) gibi biyobelirteçlerin düzenli takibini, ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin entegrasyonunu ve yüksek doz kortikosteroid tedavisinin gecikmeden başlatılmasını özellikle vurgulamaktadır.[3,77,78] Ayrıca, devam eden araştırmalar: ICI-ilişkili miyokardit gelişen hastalarda risk sınıflamasının daha doğru yapılması, en uygun immünsüpresif tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve uzun dönem kardiyak sonuçların daha iyi anlaşılması üzerine yoğunlaşmaktadır.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Sınıfları ve Klinik Kullanımı

Güncel onkoloji pratiğinde kullanılan ICI'ler, başlıca üç temel immün düzenleyici yolak olan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1) hedefleri üzerinden etki göstermektedir.[3] En sık kullanılan ajanlar arasında CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) ve PD-L1 inhibitörleri (atezolizumab, durvalumab, avelumab) yer almaktadır.[3] Bu ilaçlar özellikle melanoma, küçük hücreli akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, baş-boyun kanserleri ve Hodgkin lenfoma gibi çeşitli solid ve hematolojik malignitelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.[3] Bununla birlikte, özellikle eş zamanlı CTLA-4 ve PD-1 blokajını içeren kombine immünoterapi rejimleri, antitümör etkinliği artırsa da miyokardit ve diğer immün ilişkili kardiyotoksisiteler açısından belirgin şekilde daha yüksek risk taşımaktadır.

Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular

ICI-ilişkili miyokardit insidansının ICI tedavisi alan hastalarda yaklaşık %0,3 ile %1,1 arasında olduğu tahmin edilmektedir; ancak asemptomatik olguların yeterince saptanamaması nedeniyle gerçek oranların daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.[3,18,75-80] Özellikle PD-1 ve CTLA-4 inhibitörlerinin kombine kullanımında (örneğin nivolumab + ipilimumab) risk belirgin şekilde artmaktadır.[80] Nadir görülmesine rağmen, ICI-ilişkili miyokardit immün ilişkili advers olaylara bağlı ölümlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle kardiyo-onkoloji pratiğinde dikkatle izlenmesi gereken kritik bir klinik sorun olarak kabul edilmektedir.

Tablo 14. ICI ilişkili miyokarditin klinik spektrumu

Klinik bulgular	Klinik özellikler
Asemptomatik troponin yüksekliği	Rutin taramada saptanır; miyokarditin en erken göstergesi olabilir; değerlendirilmelidir.
Göğüs ağrısı	Akut koroner sendromu taklit eder; genellikle tedavinin erken döneminde görülür; koroner anjiyografi çoğu zaman normaldir.
Dispne	Sol ventrikül disfonksiyonu veya gelişmekte olan kalp yetersizliğini yansıtabilir.
Çarpıntı	Atriyal veya ventriküler aritmilere bağlıdır; hemodinamik bozulmanın öncülü olabilir.
Yorgunluk ve genel halsizlik	Yaygın fakat özgül olmayan bir bulgudur; sistemik immün aktivasyon ile ilişkili olabilir.
Senkop veya presenkop	İleti sistemi bozukluklarına veya malign aritmilere ikincil gelişebilir.
Kalp yetersizliği semptomları	Ortopne, gece paroksismal dispne veya periferik ödem ağır olgularda hızla ortaya çıkabilir.
Yeni gelişen ileti bozuklukları	AV blok (1. –3. derece), QRS genişlemesi veya dal bloğu zamanla tam kalp bloğuna ilerleyebilir.
Ventriküler aritmiler	Non-sustained veya sustained VT/VF yüksek mortalite ile ilişkilidir.
Kardiyojenik şok / fulminan miyokardit	Şiddetli biventriküler yetmezlik inotrop veya mekanik dolaşım desteği gerektirebilir.

AV, Atriyoventriküler; VT/VF, Ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı miyokardit, genellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk haftalarda ortaya çıkar ve en sık olarak tedavinin ilk 12 haftası içinde gözlenir.[3] Bununla birlikte, bazı olgularda klinik tablo tedavi başlangıcından aylar sonra da gelişebilmektedir. Miyokardit riskinin, özellikle önceden kardiyovasküler (KV) hastalığı bulunan hastalarda, kadın cinsiyette ve miyozit veya miyastenia gravis gibi eşlik eden immün ilişkili sendromların varlığında anlamlı şekilde arttığı bildirilmektedir. Ayrıca, daha önce kardiyotoksik kemoterapi (örneğin antrasiklinler) kullanımı veya torasik radyoterapi öyküsü, miyokardiyal duyarlılığı artırarak bu komplikasyon için ek bir yatkınlık oluşturabilir.[3]

Klinik olarak, ICI-ilişkili miyokardit asemptomatik troponin yüksekliğinden fulminan kardiyojenik şok ve ölümcül ventriküler aritmilere kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabilir. En sık bildirilen belirtiler göğüs ağrısı, efor dispnesi, çarpıntı, yorgunluk ve senkoptur. Atriyoventriküler blok, yeni gelişen ileti bozuklukları veya ventriküler taşiaritmiler tanı sürecinde önemli uyarıcı bulgulardır.[3,78,79] Miyozit veya miyastenia gravis gibi eş zamanlı immün ilişkili klinik sendromların varlığı, daha ağır bir hastalık fenotipini ve artmış mortalite riskini düşündürür. Bulguların özgüllüğünün düşük olması ve kliniğin hızla kötüleşebilmesi nedeniyle, özellikle tedavinin ilk haftalarında erken tanı için yüksek klinik şüphe düzeyi gereklidir. ICI ile ilişkili miyokarditin klinik spektrumu Tablo 14'te özetlenmiştir.

Patofizyoloji

ICI ile ilişkili miyokarditin patofizyolojisi, temel olarak bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu gelişen immün aracılı miyokardiyal inflamasyon ile tanımlanır. Normal koşullarda PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 yolakları, sitotoksik T lenfosit yanıtını düzenleyerek periferik immün toleransı sürdürür ve aşırı immün saldırıyı engeller.[3,81] Kontrol noktalarının ICI tedavisi ile farmakolojik olarak inhibe edilmesi, bu fizyolojik dengeyi ortadan kaldırır ve oto-reaktif $CD8^+$ T hücrelerinin ve makrofajların miyokard dokusuna infiltrasyonuna zemin hazırlar.[81]

Ortaya çıkan immün yanıt, yaygın miyosit nekrozu, belirgin interstisyel inflamasyon ve kardiyak ileti sisteminde disfonksiyon ile sonuçlanır; bu tablo çoğunlukla otoimmün karakterli miyokardite benzer bir morfoloji sergiler. Buna ek olarak, IL-6, TNF-α



Şekil 8. ICI-ilişkili miyokarditin patofizyolojisi.

ve IFN-γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı, endotelyal aktivasyonu artırarak, mikrovasküler dolaşımı bozarak ve oksidatif stres kaynaklı hücre ölümünü tetikleyerek inflamatuvar süreci derinleştirir.[81-83] Bu sitokin fırtınası, hem miyokardiyal hasarın şiddetini artırmakta hem de iletim sistemi üzerinden aritmogenez ve elektriksel instabiliteye zemin hazırlamaktadır.

Miyozit veya miastenia gravis ile eş zamanlı görülmesi, ortak bir otoimmün sürecin varlığını desteklemektedir.[84] Ayrıca HLA temelli duyarlılık, önceden mevcut KV hastalığı ve önceki kardiyotoksik tedavilere maruziyet bazı hastalarda miyokard hasarının daha ağır seyretmesine zemin hazırlayabilir.[83-85] Devam eden immün aktivasyon, zamanla fibrozis, elektriksel yeniden şekillenme ve aritmojenik substrat oluşumu ile sonuçlanarak uzun dönemde klinik olarak anlamlı ventriküler disfonksiyon ve malign aritmi riskini artırabilir.

Özetle, ICI - ilişkili miyokardit: T hücresi aracılı sitotoksik hasar, proinflamatuvar sitokinlerin tetiklediği inflamasyon ve mikrovasküler düzeyde doku hasarı ile şekillenen immün aracılı bir süreçtir (Şekil 8). Bu durum, antitümör etkinliği azaltmadan erken tanının, yakın izlemin ve uygun immünsüpresyonun zamanında başlatılmasının önemini vurgulamaktadır. ICI ile ilişkili direkt ve dolaylı KV toksisiteler Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. ICI ilişkili KV toksisiteler

Kategori	Toksisite tipi
Doğrudan KV toksisite	Miyokardit
	Aritmiler
	Non-inflamatuvar kalp yetersizliği
	Takotsubo-benzeri kardiyomiyopati
	Perikardit
Dolaylı KV toksisite	Tiroid disfonksiyonu (taşikardi veya kardiyomiyopatiye yol açabilir)
	Adrenal yetmezlik Hipofiz disfonksiyonu (hipofizit ilişkili kardiyak etkiler)
	Pankreatik disfonksiyon (ör. diyabete bağlı metabolik stres)
	Embolik/trombotik olaylar

Tanısal Yaklaşım

ICI-ilişkili miyokarditin başlangıç belirtileri çoğu zaman hafif ve özgün olmadığından tanı gecikebilir; ancak süreç kısa süre içinde fulminan seyir ve ölümcül komplikasyonlara ilerleyebildiğinden erken tanı ve hızlı müdahale klinik sonuçlar açısından belirleyicidir. Bu nedenle, zamanında tanı ve risk belirlemesi için biyobelirteçler, elektrokardiyografi (EKG), kardiyak görüntüleme yöntemleri ve doku karakterizasyonunu içeren yapılandırılmış bir tanısal yaklaşım gereklidir.[3]

Biyobelirteçler ICI ile ilişkili miyokarditin taranması ve izlenmesinde temel rol oynar. En duyarlı belirteç olan yüksek hassasiyetli troponin I veya T, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kardiyo-onkoloji kılavuzunun önerdiği şekilde, tedavi başlangıcında ve ilk tedavi döngüleri boyunca seri olarak ölçülmelidir. Klinik semptomlar olmasa bile, troponin düzeylerinde kalıcı artış ya da artış eğilimi miyokardit açısından acil değerlendirme gerektirir. Ayrıca BNP veya NT-proBNP gibi natriüretik peptitlerdeki yükselme eşlik eden ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetersizliğine işaret edebilir.

ICI-ilişkili miyokarditte EKG çoğu kez spesifik olmayan değişiklikler gösterir; ST-T dalga anormallikleri, PR uzaması veya düşük QRS voltajı en sık gözlenen bulgulardır.[86] EKG'de tespit edilen her türlü yeni anormallik, akut koroner sendrom ya da enfeksiyöz miyokardit olasılığının dışlanmasının ardından acilen kardiyak görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Atriyoventriküler blok, dal bloğu veya ventriküler aritmiler gibi yeni iletim sistemi bozuklukları, eşlik eden troponin yüksekliği ile birlikte olduğunda tanı açısından uyarıcı kabul edilmelidir. Klinik olarak riskli veya semptomatik hastalarda sürekli EKG monitorizasyonu gereklidir.

Ekokardiyografi, yapısal ve fonksiyonel kardiyak değerlendirmede ilk basamak tekniktir. Hastalığın erken evrelerinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) sıklıkla normal kalabilse de, global longitudinal strain (GLS) değerindeki azalma veya bölgesel duvar hareket bozuklukları, subklinik miyokardiyal disfonksiyonun erken göstergeleri olarak saptanabilir.

Kardiyak MRG miyokard dokusunun karakterizasyonu için altın standart noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Kardiyak MRG'de en sık görülen bulgular: inflamasyonu gösteren miyokardiyal ödemin T2 haritalama ile saptanması ve nekroz ya da inflamatuvar hasarı yansıtan iskemik olmayan geç gadolinyum tutulumu (LGE)'dir.

Tablo 16. ICI-ilişkili miyokardit için tanı ve tedavi önerilerinin özeti

Öneri	Sınıf/ düzey
Tanı; troponin, EKG ve kardiyak görüntüleme (ekokardiyografi ve Kardiyak MRG) ile konulmalıdır.	I / B
Miyokarditten şüphelenildiğinde, tanı kesinleşene kadar ICI tedavisi durdurulmalıdır.	I / C
Miyokardit doğrulandıysa, ICI tedavisi mutlaka kesilmelidir.	I / C
Semptomatik hastalarda AV blok veya ventriküler aritmileri saptamak için sürekli EKG takibi önerilir.	I / C
Tanı konulduğunda yüksek doz kortikosteroid tedavisine acilen başlanması önerilir.	I / C
Semptomlar, sol ventrikül disfonksiyonu, ileti bozuklukları ve troponin yüksekliği düzelene kadar yüksek doz steroid tedavisine devam edilmelidir.	I / C
Klinik ve biyobelirteçlerde iyileşme sağlandığında, intravenöz steroidlerden oral steroidlere geçiş düşünülebilir.	IIa / C
Steroide dirençli miyokarditte ikinci basamak immünsüpresif tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.	IIa / C
Biyobelirteçler ve görüntülemeye rağmen tanı net değilse, endomiyokardiyal biyopsi düşünülebilir.	IIa / C
Fulminan miyokardit vakaları yoğun bakım koşullarında izlenmeli; intravenöz steroid ve gerekirse mekanik dolaşım desteği uygulanmalıdır.	I / C

AV blok, Atriyoventriküler blok; EKG, Elektrokardiyogram; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme.

Modifiye Lake Louise kriterlerini destekleyen bu bulgular, özellikle biyobelirteçler ve EKG ile birlikte değerlendirildiğinde, miyokardit tanısında tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü belirgin ölçüde artırır.[3,87]

Tanısal şüphenin devam ettiği durumlarda endomiyokardiyal biyopsi önerilmekte olup, $CD8^+$ T hücreleri ve makrofaj içeren inflamatuvar infiltrasyonu göstermesi nedeniyle tanıda altın standart kabul edilmektedir.[3,88]

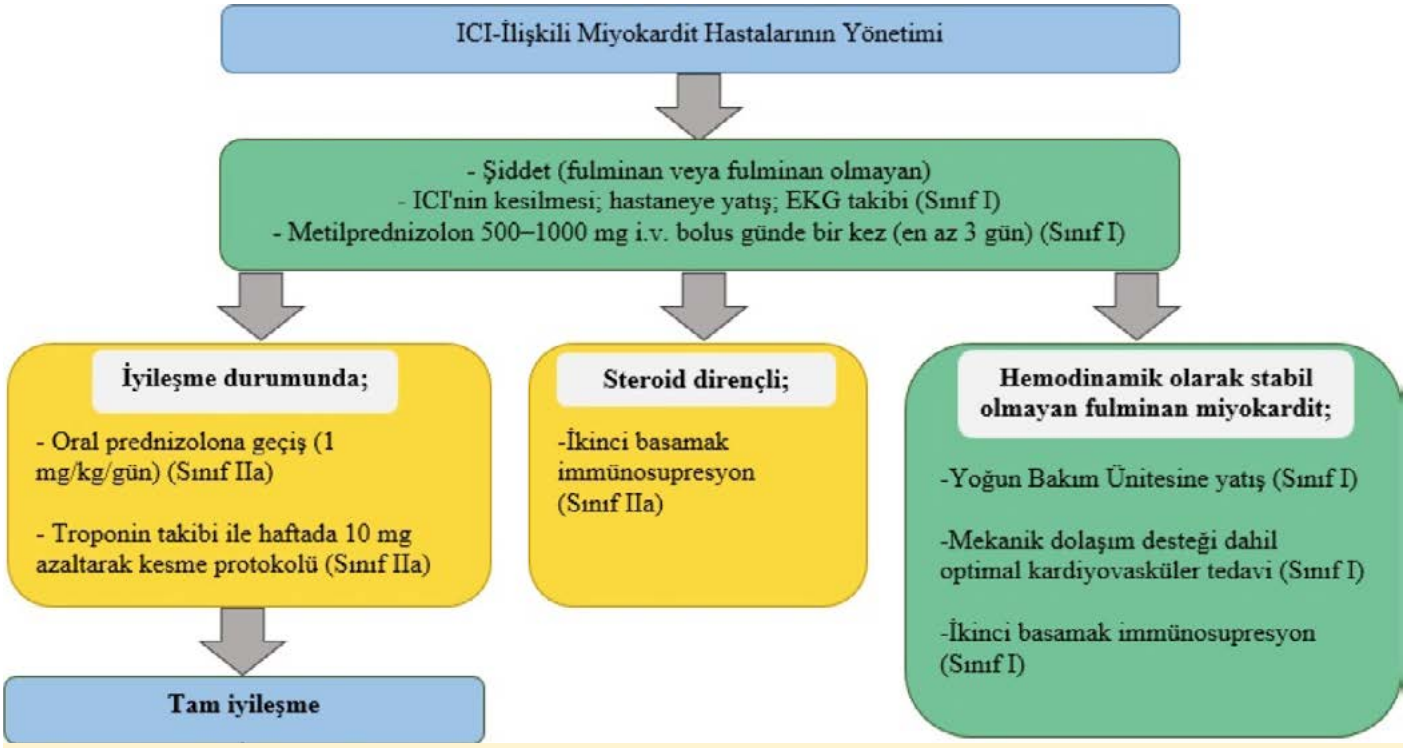
ESC Kardiyo-onkoloji kılavuzunun önerdiği bu multimodal tanısal yaklaşım, hastalığın erken saptanmasını, uygun tedavinin gecikmeden başlanmasını ve klinik sonuçların iyileştirilmesini hedeflemektedir. ICI ile ilişkili miyokardite yönelik ESC'nin tanısal yaklaşımı ve temel önerileri Tablo 16'da özetlenmiştir.

ICI-İlişkili Miyokarditin Yönetimi

ICI ile ilişkili miyokardit doğrulandıktan sonra ilk adım, hastalığı fulminan veya non-fulminan olarak tanımlamaktır. Fulminan tablo, hızlı kötüleşen kalp yetersizliği, ciddi aritmiler ve dolaşım bozulmasıyla seyrederek yüksek mortalite riski taşır. Non-fulminan hastalar ise daha stabil olabilir, ancak yine de yakın izlem gerektirir. Her iki tabloda da tedavinin gecikmeden, yüksek yoğunlukta başlatılması prognozu belirleyen temel unsurdur. Şekil 9, ICI ile ilişkili miyokardite yönelik hasta yönetim algoritmasını özetlemektedir.

ICI-İlişkili Miyokarditte Genel Yönetim İlkeleri

İCİ kullanımına bağlı miyokardit şüphesi varlığında immünoterapi hemen kesilmeli ve hasta ritim monitörizasyonu yapılarak takip



Şekil 9. ICI-ilişkili miyokardite yönelik hasta yönetim algoritması.

edilmelidir. Kardiyoloji, onkoloji, görüntüleme ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip yönetimi, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması için esastır. Bu hasta grubunda ciddi aritmilerin görülme olasılığı yüksek olduğundan, sürekli ritim izlemi önerilir. Hemodinamik durum erken dönemde titizlikle değerlendirilmelidir ve fulminan olgularda gecikmeden ileri yoğun bakım desteği sağlanmalıdır.

Birinci Basamak İmmünosupresif Tedavi: Kortikosteroidler

ICI ile ilişkili miyokarditin tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler birinci basamak ve temel immünosupresif yaklaşım olarak kabul edilmektedir.[3,18,89,90] Fulminan ve non-fulminan ICI ilişkili miyokardit olgularında, tanıdan şüphelenildiği anda yüksek doz intravenöz metilprednizolonun (500–1000 mg/gün) gecikmeksizin başlanması önerilir.[3] Genel tedavi yaklaşımı farklı kılavuzlarda benzer olmakla birlikte, başlangıç rejimi ve steroid azaltma (tapering) süresi konularında bazı ayrışmalar bulunmaktadır.[3,18,89,90] ESC Kardiyo-onkoloji kılavuzu, steroid tedavisinin daha uzun bir süreye yayılarak kademeli azaltılmasını (aylar boyunca) önermektedir. Buna karşılık, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Kanser İmmünoterapi Derneği (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ise 4–6 haftalık daha kısa bir azaltma stratejisini tercih etmektedir.[3,18,89,90] Steroid azaltma sürecinin her hastada bireyselleştirilmesi, seri ölçülen troponin değerleri, kardiyak görüntüleme bulguları ve klinik iyileşme dinamikleri dikkate alınarak yapılması önerilir. Biyobelirteçlerde erken düşüş, genellikle tedaviye yanıtın göstergesidir; ancak troponin yüksekliğinin devam etmesi veya sol ventrikül fonksiyonunda bozulmanın sürmesi, immün aktivitenin yeterince baskılanamadığına işaret edebilir ve tedavi stratejisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

Steroid Dirençli Olgularda Tedavi

Bazı hastalarda, yoğun kortikosteroid tedavisine rağmen immün aracılı inflamatuvar süreç devam ederek miyokardiyal hasarın progresyonuna yol açabilir. Bu dirençli olgularda, ikinci basamak immünomodülatör tedavi seçenekleri arasında mikofenolat mofetil, anti-timosit globulin, abatacept veya intravenöz immünoglobulin değerlendirilebilir.[3] İkinci basamak immünsüpresif tedavi için belirgin bir standart yaklaşımı destekleyen kanıtlar yetersiz olduğundan, tedavi stratejisinin multidisipliner ekip tarafından belirlenmesi önerilir. T-hücre kostimülasyonunu selektif olarak bloke eden abatacept, özellikle fulminan veya hızlı ilerleyen vakalarda, mekanistik açıdan mantıklı bir tedavi yaklaşımı olarak dikkat çekmektedir. Buna karşın, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) inhibitörlerinin (örn. infliksimab) kullanımı, kalp yetersizliğini kötüleştirme potansiyeli nedeniyle genellikle önerilmez.[3] Eşlik eden kalp yetersizliği olan hastalarda ise anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri, hemodinamik tolerans dikkate alınarak standart endikasyonlara göre tedaviye eklenebilir.

İzlem ve Uzun Dönem Yaklaşımlar

Akut fazda seri troponin ölçümleri ve sürekli ritim takibi (telemetri) önerilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki toparlanmayı ve miyokardiyal strain parametrelerindeki değişimi değerlendirmede ekokardiyografi temel izlem aracı olarak önerilmektedir.[3] ICI tedavisinin yeniden başlanıp başlanamayacağı ise klinik açıdan karmaşık bir konudur. Tedaviye yeniden başlanmasına karar verirken, miyokardit şiddeti, mevcut onkolojik tedavi seçenekleri, immünoterapi rejiminde değişiklik yapma olasılığı göz önünde bulundurularak bireysel karar verilmelidir.

ICI'ye Bağlı Non-İnflamatuvar Kalp Yetersizliği ve Aritmilere Klinik Yaklaşım

ICI tedavisine bağlı kardiyotoksisitenin bir diğer formu inflamatuvar olmayan kalp yetersizliğidir. Bu klinik tablo: Takotsubo benzeri kardiyomiyopati, miyokardiyal inflamasyon saptanmaksızın gelişen sol ventrikül disfonksiyonu veya iskemik olayları takip eden kalp yetersizliği şeklinde ortaya çıkabilmektedir.[91-93] Bu klinik tablolar genellikle tedavi sürecinin daha ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Böyle durumlarda tanısal yaklaşımın temel amacı, altta yatan kalp yetersizliği fenotipini belirlemek ve miyokardit, Takotsubo sendromu ile akut koroner sendrom gibi olası ayırıcı tanıları sistematik olarak dışlamaktır.[3] Buna ek olarak, bazı yayınlarda ICI tedavisinin vaskülitik süreçlerle ve koroner arter hastalığının gelişimi ya da ilerlemesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Miyokardit olmadığı durumlarda kalp yetersizliği, standart kılavuzlara uygun tedavi yaklaşımlarıyla yönetilmeli; immünosupresif tedavi ise uygulanmamalıdır.[3] İmmünoterapinin durdurulması veya sürdürülmesine ilişkin karar, klinik tablonun ciddiyetine göre bireyselleştirilmeli ve ideal olarak multidisipliner olarak verilmelidir. Aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon, miyokarditten bağımsız olarak da gelişebilir; bu durum tiroid disfonksiyonu, perikardiyal inflamasyon veya sistemik inflamatuar sendromlar gibi eşlik eden süreçlerle ilişkili olabilir. Miyokardit dışlandıysa, aritmi standart uygulamalarına göre tedavi edilirken, ICI tedavisine devam edilebilir.

Miyokardit Sonrası ICI Tedavisinin Yeniden Başlatılması

Miyokardit sonrasında ICI tedavisine yeniden başlanması, nüks riskinin anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle yalnızca istisnai durumlarda düşünülmelidir. Bu kararı verebilmek için iyileşme durumunun net olarak tanımlanması gerekir. Tam iyileşme, semptomların tamamen kaybolması, kardiyak biyobelirteçlerin normal düzeylere dönmesi ve immünsupresif tedavinin kesilmesini takiben ventrikül fonksiyonlarının tamamen düzelmesi olarak tanımlanır. Bu evrede kardiyak MRG'de fibrozisi yansıtan geç gadolinyum tutulumunun devam edebileceği unutulmamalıdır; ancak aktif inflamasyonu düşündüren miyokard ödemi olmamalıdır.[3] "Recovering" olarak tanımlanan iyileşme süreci, klinik bulgular ve biyobelirteçlerde belirgin düzelme görülmesine rağmen, immünsupresif tedavinin azaltıldığı dönemde henüz tam normal değerlere ulaşılmamış hastaları ifade eder.1 Tam iyileşme kriterlerini karşılayan hastalar dışında ICI tedavisinin yeniden uygulanması düşünülmemelidir. Bu hastalarda dahi yeniden başlama kararı, beklenen onkolojik faydanın olası miyokardiyal hasar riskiyle dikkatle dengelendiği multidisipliner bir değerlendirme sonrasında verilmelidir. Daha önce fulminan miyokardit geçirmiş olanlarda, biyobelirteç yüksekliğinin devam ettiği durumlarda, rezidüel ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda veya yüksek riskli aritmilerin eşlik ettiği olgularda yeniden ICI başlanması uygun değildir. ICI tedavisi yeniden başlatılırsa, seri troponin ölçümleri, sürekli ritim takibi ve tedavi döngülerinin erken dönemlerinde görüntüleme yöntemleriyle sıkı kardiyak izlemin yapılması önerilir.

Sonuç

ICI-ilişkili miyokardit, kanser immünoterapisinin en ciddi komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır. Nadir görülmesine rağmen hızlı seyri ve yüksek mortalite oranı nedeniyle erken tanı, standartlaştırılmış tanısal yaklaşımlar ve gecikmeksizin immünsüpresyon tedavisinin başlatılması hayati önem taşır. Biyobelirteçler, EKG, ekokardiyografi ve kardiyak MRG'yi içeren çok yönlü değerlendirme stratejileri zamanında tanı ve risk sınıflaması sağlamaktadır. Yüksek doz kortikosteroidler tedavinin temelini oluştururken, yanıtsız olgularda erken dönemde ikinci basamak immünmodülasyonun eklenmesi önerilir. Geç dönem aritmiler ve kalıcı miyokardiyal disfonksiyon riski nedeniyle uzun süreli kardiyak izlem gereklidir. Kardiyo-onkoloji ekipleri arasındaki multidisipliner iş birliği, onkolojik etkinlik ile KV güvenliğini dengelemek için kritik öneme sahiptir. Gelecekteki araştırmaların risk öngörüsünü geliştiren modeller, hedefe yönelik yeni immünmodülatör tedaviler ve optimize edilmiş izlem stratejilerine odaklanması, ICI tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda klinik sonuçları iyileştirecektir.

HAFIZA KUTUSU

1. ICI ilişkili miyokardit nadir görülmekle birlikte mortalitesi çok yüksektir; bu nedenle erken tanı ve agresif tedavi yaklaşımı gerektirir.
2. Tanı sürecinin temelini troponin, EKG ve görüntüleme (Ekokardiyografi/ Kardiyak MRG) oluşturur.
3. Miyokardit genellikle tedavinin erken döneminde ortaya çıkar ve en sık ilk 6–12 hafta içinde gözlenir.
4. Yüksek doz steroidler birinci basamak tedavidir ve miyokarditten şüphelenildiğinde gecikmeden başlanmalıdır.
5. İnatçı troponin yüksekliği veya klinik kötüleşme, ikinci basamak immünsupresif tedaviye erken geçişi gerektirir.
6. İleti sistemi bozuklukları ve malign aritmilerin sık görülmesi nedeniyle ritim izlemi kritik öneme sahiptir.
7. Doku karakterizasyonunda kardiyak MRG temel araçtır; biyopsi ise belirsiz veya kritik olgularda tercih edilmelidir.
8. ICI yeniden başlama sadece tam iyileşmiş, düşük riskli hastalarda multidisipliner takım kararıyla düşünülmelidir.
9. Geç dönem aritmiler ve sol ventrikül disfonksiyonu olasılığı nedeniyle uzun dönem izlem (biyobelirteç, EKG ve görüntüleme) gereklidir.
10. Gelecek araştırmaların odak noktası: biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hedefe yönelik immün tedaviler ve randomize klinik veriler olmalıdır.

Kanser İlişkili Aritmiler

Kanser ve kanser tedavileri kardiyak elektriksel stabiliteyi bozarak atriyal ve ventriküler aritmilerin gelişimine zemin hazırlamaktadır. En sık görülen aritmi olan atriyal fibrilasyon, hastaya ve tedaviye bağlı birçok faktörle ilişkilidir ve tromboembolik olaylar ile mortalite riskini artırır. Bunun yanı sıra, kemoterapiye bağlı QT uzaması ve ventriküler aritmiler ile çeşitli ajanlara bağlı gelişen bradiaritmiler de klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu aritmilerin varlığı, hem kardiyak prognozu olumsuz etkilemekte hem de antikanser tedavilerin sürekliliğini zorlaştırmaktadır. Bu bölümde kanserle ilişkili aritmiler ve güncel yönetim yaklaşımları ele alınacaktır.

Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF), genel popülasyonda %1,5–2 prevalans ile en sık görülen aritmidir. Malignitesi bulunan hastalar AF gelişimi açısından artmış risk altındadır; çünkü kanser ve AF, yaşlanma ve kardiyometabolik hastalıklar gibi çeşitli ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Ayrıca cerrahi, antikanser ajanlar, radyoterapi ve kanserin kendisi de AF gelişimine zemin hazırlayabilir.[94]

Kanser ve AF arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu görülmektedir. Yeni başlangıçlı AF gelişen sağlıklı bireylerin uzun vadede kanser gelişimi açısından artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, yeni tanı konmuş kanser hastalarının da AF gelişimi açısından artmış risk taşıdığı ve en yüksek insidansın kanser tanısını izleyen ilk 90 günde ortaya çıktığı gösterilmiştir.[95,96] AF riski, tedaviden bağımsız olarak hafif kliniği olanlar dahil tüm kanser hastalarında artmıştır (Şekil 10).[97]

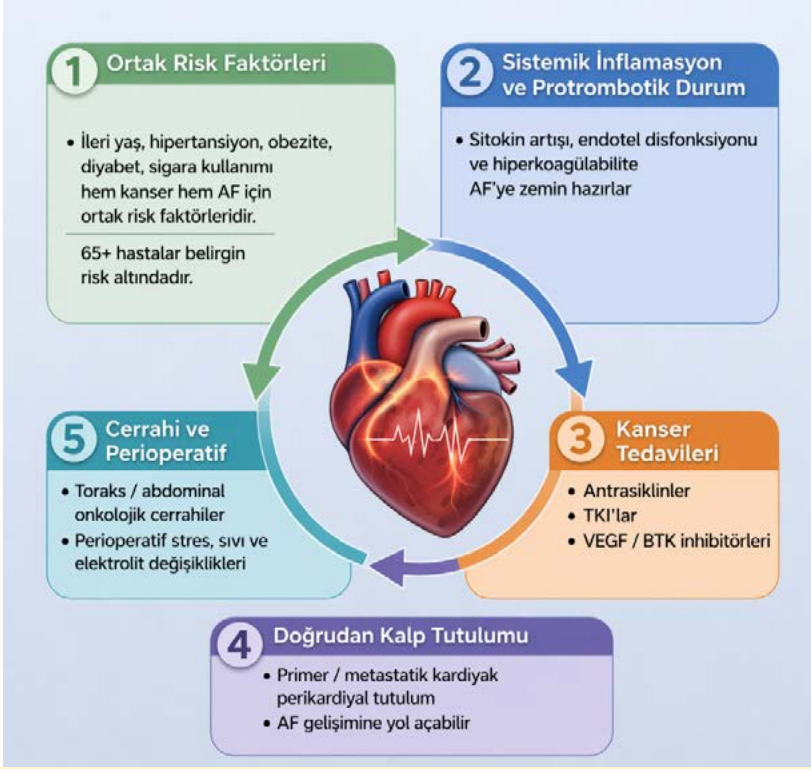
Kanser cerrahisi ile ilişkili perioperatif AF oldukça yaygındır ve özellikle torasik cerrahi (akciğer ve özefagus kanseri) sonrası sık görülür. Akciğer cerrahisinde bildirilen AF insidansı, uygulanan cerrahi işleme bağlı olarak wedge rezeksiyon sonrası %2–4 arasında değişirken, pnömonektomi sonrası %20–30'a kadar çıkmaktadır.[98,99] Özefagus kanserinde ise AF prevalansı %4 ile %10 arasında bildirilmiştir.100 Cerrahi öncesinde uygulanan kemoterapi (KT) de postoperatif AF gelişimine katkıda bulunabilir.

Antikanser ilaç tedavisi sırasında AF yaklaşık %15-20 sıklıkla görülebilir.[9,101] AF ile ilişkili antikanser ilaçların listesi Şekil 11'de verilmiştir. Kemoterapi ilişkili AF, ilaç alımını takiben akut olarak ortaya çıkabileceği gibi (örneğin gemcitabin veya sisplatin sonrası), KT'den günler, haftalar, hatta aylar sonra da gelişebilir (örneğin ibrutinib).[97,102] Hematolojik kanserlerde kullanılan bortezomib veya karfilzomib gibi proteazom inhibitörlerinin doza bağımlı toksik etkiler gösterdiği bildirilmiştir.[103,104]

İbrutinib, bruton tirozin kinaz inhibitörü (BTK) inhibitörü olarak özellikle kronik lenfositik lösemi (KLL) ve mantle hücreli lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajan olup, en belirgin kardiyotoksisitelerinden biri AF'dir. Trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olması sebebiyle ibrutinib kullanan hastalarda kanama riski de artmıştır. Semptomatik AF'de tedavi geçici olarak durdurulabilir. Yeni nesil BTK inhibitörleri (acalabrutinib, zanubrutinib) ile AF riski daha düşüktür ve alternatif olabilirler.[102]

Kanser hastalarında AF inme ve sistemik emboli riskini yaklaşık iki kat, kalp yetersizliği riskini ise altı kat artırır.[9,97,105] Atriyal fibrilasyon ile kanserin birlikte görülmesi, mortalite, majör kanama ve intrakraniyal kanama riskinde artışla ilişkilidir. Kanser türlerine göre iskemik inme riski değişmekte olup, bazı kanserlerde kanama riski tromboemboli riskinden daha yüksek olabilir.[106]

Kanserin hem tromboz hem de kanama riskini artırması tedavideki güçlükleri beraberinde getirir.[106,107] Bu nedenle, aktif kanser varlığında AF tanısı konulduğu zaman antikoagülasyon yönetimi güçleşmektedir.



Şekil 10. Kanser hastalarında AF gelişiminden sorumlu mekanizmalar.

İlaç Grubu	Örnek Antikanser İlaçları	AF ile İlişkili Mekanizma / Not
BTK inhibitörleri	Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib	En güçlü ilişki; atriyal fibrozis, Ca++ homeostaz bozulması, proaritmik etki
Fluoropirimidinler	5-FU, Capecitabine	Koroner vazospazm → iskemi → AF
Antrasiklinler	Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin	Miyokard toksisitesi → yapısal değişiklik → AF
Taksanlar	Paclitaxel, Docetaxel	Otonomik disfonksiyon, histamin salınımı
Alkilleyiciler	Cyclophosphamide, Ifosfamide	Miyokardit, toksik miyokard hasarı
Platin türevleri	Cisplatin, Carboplatin	Elektrolit bozukluğu (Mg/K kaybı) → aritmi riski
TKI'lar (VEGF/EGFR inhibitörleri)	Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Lenvatinib, Vandetanib	Hipertansiyon, QT değişiklikleri, miyokardiyal stress
İmmünoterapiler	Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab	İmmün aracılı miyokardit → AF
Proteozom inhibitörleri	Carfilzomib, Bortezomib	Kardiyak disfonksiyon → AF
Retinoidler / ATRA	Tretinoin (ATRA)	Farklılaşma sendromu (DS) → kardiyak stres
Interferonlar	IFN-α, IFN-β	Tiroid disfonksiyonu + otoimmün miyokardit

Şekil 11. Atriyal fibrilasyona en sık sebep olan antikanser ilaçlar.

Tablo 17. T-B-I-P entegre antikoagülasyon değerlendirme tablosu

	Klinik unsurlar	Klinik not/karar etkisi
T Trombotik risk	• Kanser tipi ve evresi • Kanser tedavisi • CHA_2DS_2-VASc skoru	Yüksek trombotik risk → antikoagülasyon lehine baskın olur
B Kanama riski	• Trombositopeni • GI/GU kanseri • GI komorbidite veya toksisite • İntrakraniyal lezyon • Aktif veya yakın dönemde major kanama • eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 • HAS-BLED skoru	Kanama riski yüksekse: antikoagülan seçimi ve dozu yeniden gözden geçirilir
I Etkileşim	• P-glikoprotein ve CYP3A4 etkileşimleri • Antikanser ajanlar ile etkileşim • Destek tedavileri (antifungal, antibiyotik, antiemetik) • Kemoterapiye bağlı organ fonksiyon değişiklikleri	NOAK seçimi, dozu veya DMAH tercihinin belirlenmesinde kritik
P Hasta seçimi	• Oral ya da parenteral form tercihi • Yaşam kalitesi, tedavi • İlaç maliyeti ve geri ödeme • İlaca erişilebilirlik • Hastanın tedavi hedefleri	Hasta odaklı karar: uygun ve sürdürülebilir tedavi seçilir

AF, Atriyal fibrilasyon; CHA_2DS_2-VASc, Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75 yıl (2 puan), Diabetes mellitus, İnme (2 puan) — Vasküler hastalık, 65–74 yaş, Cinsiyet kategorisi (kadın); CrCl, Kreatinin klirensi; eGFR, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GI, Gastrointestinal; GU, Genitoüriner; HAS-BLED, Hipertansiyon, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, inme, kanama, INR labilitesi, yaşlılık, ilaç veya alkol kullanımı; DMAH, Düşük molekül ağırlıklı heparinler; N, Hayır; NOAK, Non-vitamin K antagonist oral antikoagülan; VKA, Vitamin K antagonistleri.

Atriyal fibrilasyon yönetimi güncel kılavuzlara göre, CHA_2DS_2-VASc (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥75 yıl [2 puan], diyabetes mellitus, inme [2 puan], vasküler hastalık, yaş 65–74 yıl, cinsiyet kategorisi [kadın]) skoru gözetilerek yapılmalıdır. Danimarka ulusal sağlık kayıtlarına dayanan bir çalışmada, yakın zamanda kanser tanısı alan hastalarda CHA_2DS_2-VASc skoru 0 veya 1 olsa bile iki yıllık inme/tromboembolizm riskinin kanser öyküsü olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.[108] Bu bulgu, antikoagülan tedavi kararında yarar/zarar dengesinin gözetildiği bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekliliğine işaret etmektedir. Kanama riskini değerlendirirken HAS-BLED (hipertansiyon, anormal böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, inme, kanama öyküsü, değişken INR, ileri yaş, ilaç etkileşimleri) skoru kullanılabilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2022 yılında yayımladığı kardiyo-onkoloji kılavuzunda, T (trombotik risk), B (kanama riski), I (ilaçlar arası etkileşimler) ve P (hastanın erişimi ve tercihleri) kısaltmaları ile antikoagülan tedavi yaklaşımı önerilmiştir (Tablo 17).

Vitamin K antagonistleri (VKA), kanser hastalarında mekanik protez kapak ya da orta-ileri mitral kapak darlığı olmadığı sürece önerilmez. Non vitamin K antagonistleri iyi bir seçimdir, fakat ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi gerekir. Kanser hastalarında NOAK kullanımı venöz tromboemboli (VTE) çalışmalarının alt grup analizlerine ve gözlemsel çalışmalara dayanır. Bu çalışmalarda VKA'ya göre daha güvenli ve en az onun kadar etkin bulunmuşlardır. Kansere özgü bazı durumlar sebebiyle NOAK yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilmesi gerekebilir. Ameliyat edilmemiş gastrointestinal veya genitoüriner kanser, gastrointestinal komorbiditeler veya gastrointestinal toksisite, ciddi renal disfonksiyon (CrCl <15 mL/dk) ve trombositopeni (<50.000/μL) başlıca sebeplerdir.[3] Kanama riski çok yüksek olan hastalara antikoagülan önerilmez. Bu durumda sol atriyal apendiks (LAA) kapama seçilmiş hastalarda düşünülebilir. LAA oklüzyonu yapılan hastaların retrospektif bir analizinde, aktif kanseri olanlarda hastane içi inme/geçici iskemik atak riski, kanseri olmayan veya sadece öyküsü olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak hastane içi birleşik olumsuz olaylar ile 30 ve 180 günlük yeniden yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.[109]

Kanser hastalarında tromboza eğilim yaratan durumlar Tablo 18'de özetlenmiştir. VTE'de olduğu gibi, rutin antikoagülan profilaksisi AF hastalarında önerilmez.

Atriyal fibrilasyon tedavisinde ritim kontrolü için kullanılan ilaçlar genellikle ilaç etkileşimleri ya da QT mesafesini uzatma ihtimalleri sebebiyle tercih edilmezler. Hız kontrolünde beta-blokerler düşük ilaç etkileşimleri sebebiyle özellikle kardiyotoksisite riski yüksek hastalarda tercih edilir. Verapamil ve diltiazem kullanımından ilaç etkileşimleri ve negatif inotropik etkileri sebebiyle kaçınılmalıdır.[110] Kateter ablasyonu, sol ventrikül disfonksiyonu olan ya da semptom kontrolü sağlanamayan hastalarda multidisipliner ekip kararıyla ve prognoz değerlendirmesi sonrasında düşünülebilir.[111]

AF'nin başlangıcı bazen ameliyat dönemi ya da AF'yi tetikleyen ilaçlar gibi geçici faktörlere bağlı olabilir. Postoperatif AF, sonraki 5 yılda AF nüksü açısından 4–5 kat artmış risk taşır ve cerrahiyle ilişkili olmayan AF'ye benzer uzun dönem tromboembolik risk oluşturur. Antikoagülasyon, her iki grupta da tromboembolik olay ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini benzer şekilde azaltmaktadır.[112-114] İnme riski bulunan postoperatif AF hastalarında antikoagülasyon, net klinik fayda ve hasta tercihleri dikkate alınarak düşünülmelidir. Benzer şekilde, kemoterapi, ilaçlar veya elektrolit bozuklukları gibi geçici faktörlere bağlı AF gelişen hastalarda da 3 aylık takip sonrası uzun dönem antikoagülasyon gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir.

Tablo 18. Kanser hastalarında tromboemboli riskini artırabilen faktörler

Kategori	Risk artırıcı faktörler
Eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler)	- Proteinüri > 150 mg/24 saat - eGFR < 45 mL/dk/1.73 m² - VKİ≥ 30 kg/m² (obezite) - Trombofili
Kanser türü	- Pankreas kanseri - Mide kanseri - Over kanseri - Beyin tümörleri - Akciğer kanseri - Multipl miyelom
Kanser evresi	- Metastatik hastalık
Tromboemboli riskini artıran antikanser tedavileri	- Alkilleyici ajanlar - Aflibercept - Bevacizumab - Antrasiklinler - Capecitabin - 5-Fluorourasil (5-FU) - Gemcitabin - Metotreksat - EGFR inhibitörleri - Bleomisin - Axitinib - Lenvatinib - Pazopanib - Sorafenib - Sunitinib - Carfilzomib - İrinotekan - Taksanlar - Tasonermin - Tretinoin

VKİ, Vücut kitle indeksi; eGFR, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Kanserli hastalarda yeni gelişen veya tekrarlayan AF varlığında, antikanser tedavi kararları mutlaka kardiyo-onkoloji ekibi tarafından verilmelidir. AF'nin varlığının veya riskinin antikanser tedavi için kontrendikasyon oluşturmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.[3]

Ventriküler Aritmiler ve Uzun QT Intervali

Kemoterapiye bağlı ventriküler aritmiler (VA), nadir görülse de özellikle ileri evre hastalığı olan olgularda daha yüksek insidansa sahiptir. Metabolik bozukluklar, elektrolit dengesizlikleri, anemi, hipoksi ve sepsis gibi kanserle ilişkili sistemik etkiler aritmojeniteyi artırırken, özellikle QTc uzamasına yol açan kemoterapötikler ve TKI Torsade de Pointes (TdP) ve malign ventriküler aritmiler için önemli risk oluşturur.[3]

Kemoterapi alan kanser hastalarında QTc uzaması oldukça yaygındır ve insidansı %30'a kadar yükselmiştir. Özellikle yoğun KT, hedefe yönelik tedavi veya kombine rejim alan, eşlik eden elektrolit bozukluğu olan ve ileri evre hastalarda oran daha yüksektir. Uzun QT'ye en sık sebep olan ilaçlar Tablo 19'da özetlenmiştir.[3,115]

QTc uzamasına bağlı aritmi riski olduğundan fazla değerlendirildiğinde, yarar sağlayabilecek kanser tedavileri gereksiz yere ertelenebilir veya kesilebilir. Bu nedenle tedavi öncesi ve sırasında QT aralığının dikkatle ölçülmesi ve QTc'nin doğru hesaplanması büyük önem taşır. Kanser hastalarında Bazett (QTcB = QT / √RR) formülü yaygın olarak bilinse de Fridericia (QTcF = QT / $RR^{1/3}$) formülü tercih edilir, çünkü kalp hızının uç değerlerinde daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir.[116,117]

Tablo 19. QT uzamasına yol açabilen antikanser ilaçlar (yüksek risk)

İlaç	İlaç grubu
Aclarubicin	Antrasiklin (kemoterapi)
Arsenic trioxide	Arsenik ajanı (en yüksek riskli QT uzatan)
Nilotinib	Tirozin kinaz inhibitörü (TKI)
Oxaliplatin	Platin bazlı kemoterapi
Pazopanib	Tirozin kinaz inhibitörü
Ribociclib	CDK4/6 inhibitörü
Sunitinib	Tirozin kinaz inhibitörü
Toremifene	Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM)
Vandetanib	Tirozin kinaz inhibitörü

CDK4/6, Sikline bağımlı kinaz 4 ve 6.

İnterventriküler ileti gecikmesinin görüldüğü sağ/sol dal bloğu veya ventriküler pacing gibi durumlarda QT aralığının değerlendirilmesi zorlaşabilir. Böyle durumlarda JT aralığının hesaplanması (QT aralığından QRS süresinin çıkarılması) düşünülebilir. Ancak JT ölçümü, özellikle kardiyolog olmayan klinisyenler için pratikte uygulanması güç bir yöntem olabilir.[118]

QT uzamasının önlenmesi, QT aralığını uzatabilen kardiyak, onkolojik ve diğer ilaçlara hâkim olmak ve mümkün olduğunca eş zamanlı kullanımından kaçınmakla başlar. Genel olarak, QTc >500 ms olduğunda veya başlangıca göre >60 ms artış meydana geldiğinde aritmi riski belirgin şekilde artar. Başlangıç değerine göre >60 ms'lik QT değişikliği, QTc <500 ms olduğu sürece, tedavi kararlarını rutin olarak etkilememelidir. Önemli düzeyde QT uzaması saptandığında kardiyak repolarizasyonu etkileyen zorunlu olmayan ilaçlar kesilmeli ve özellikle potasyum ile magnezyum olmak üzere elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Hastalar presenkop, senkop veya yeni gelişen hızlı çarpıntı gibi acil değerlendirme gerektiren kardiyak semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir.[119] QT > 500 ms olduğunda ilaç kesilir ve takibinde değer düzelme eğilimine girdiğinde ilacın düşük dozda tekrar başlanması için değerlendirme yapılabilir.[3] QT süresinin dikkate alındığı hasta takibinde yapılması gerekenler Tablo 20'de özetlenmiştir.

Kanser tedavisine bağlı VA'ların yönetimi güncel aritmi kılavuzları doğrultusunda yapılmalıdır. Asemptomatik ve kendiliğinden sonlanan VA olgularında, ek kardiyovasküler risk faktörü ya da süregelen EKG değişikliği yoksa onkolojik tedavinin kesilmesi gerekmez. Buna karşılık, semptomatik VA ilgili kanser ilacının doz azaltımını veya kesilmesini gerektirebilir ve hastalar kardiyoloji tarafından değerlendirilmelidir.

Tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden semptomatik VA olguları acil müdahale gerektirir. Sınıf IA, IC ve III antiaritmiklerin kullanımı ilaç–ilaç etkileşimleri ve QTc uzaması nedeniyle sınırlıdır. Beta-blokerler ve sınıf IB antiaritmikler daha az etkileşim riski taşır; özellikle kanser tedavisine bağlı kardiyotoksik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda beta-blokerler tercih edilir. Amiodaron, yapısal kalp hastalığı veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda ilk tercih edilen antiaritmiktir.[3]

Tablo 20. QTc süreleri – klinik yönetim ve izlem

QTc	Yapılması gerekenler	Kontrol/izlem süresi
< 480 ms	● Tedaviye devam	4–6 hafta sonra EKG
480–500 ms veya ≥60 ms artış	● K+ > 4.0 mmol/L, Mg+2 > 2.0 mg/dL ● QT uzatan ilaçlar kesilir. ● Gerekirse doz azaltılır veya geçici ara verilebilir.	Haftalık EKG
≥ 500 ms	● Kanser ilacı durdurulur ● Elektrolit optimizasyonu	Günlük veya daha sık EKG (QTc <500 ms olana kadar)
≥ 550 ms veya Torsades	● Acil müdahale: IV magnezyum, pacing, izoproterenol ● İlaç tamamen kesilir	Sürekli monitörizasyon

EKG, Elektrokardiyografi.

Birçok kanser türünde sağkalımın artması, yaşam beklentisi 1 yılın üzerinde olan hastalarda ICD ihtiyacını da artırmaktadır. Buna, resüsitasyonla döndürülen ani kardiyak ölüm vakaları ile QTc uzatan bir ilaca bağlı ciddi ventriküler aritmi gelişip başka tedavi seçeneği olmayan hastalar da dahildir.[3]

Bradiaritmiler

Kemoterapiye bağlı bradikardi ve iletim bozukluklarının gerçek insidansı, izlem ve bildirim farklılıkları nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Birçok kemoterapötik ajan benign sinüs bradikardisine yol açabilir; ancak semptomatik bradikardi ve ileri derece AV blok daha nadirdir. Paclitaxel, hastaların yaklaşık üçte birinde geri dönüşlü ve genellikle asemptomatik sinüs bradikardisine neden olur; daha ciddi bradiaritmiler genellikle beklenmez.[120] Thalidomid, hastaların %40'a varan kısmında sinüs bradikardisine yol açmış ve bazı hastalarda semptomatik bradikardi izlenmiştir.[121] 5-florourasil (5-FU) tedavisi, hem semptomatik hem de asemptomatik bradikardi ile ilişkilendirilmiştir. 301 hastayı içeren bir seride, semptomatik sinüs bradikardisi yaklaşık %12 oranında bildirilmiştir. Ancak 5-FU ve kapesitabin ilişkili kardiyotoksisiteyi inceleyen sistematik derlemeler, klinik olarak anlamlı bradikardi insidansının daha düşük olduğunu göstermektedir.[122,123] Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler de bradikardi ile ilişkilidir. İbrutinib ile ilişkili geniş advers olay analizlerinde %2,3 oranında iletim bozukluğu görülmüş; bu olayların önemli kısmı ileri derecede veya tam AV blok olup bir bölümü ölümcüldür.[124] ALK inhibitörleri (crizotinib, ceritinib) bradikardi ile bilinen bir ilişkiye sahiptir; buna rağmen semptomatik epizodlar nadirdir.[125] İmmün kontrol noktası inhibitörleri ise hem bradikardi hem ileti bozukluklarıyla giderek daha sık ilişkilendirilmekte olup, yüksek dereceli AV blok bazen ICI ilişkili miyokarditin ilk belirtisi olabilir; bu durum nadir fakat mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Bu konu 'ICI ilişkili miyokardit' bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Son olarak, AV nodal iletimi baskılayan ilaç kullanan hastalarda bu ajanların bradikardik etkilerinin belirginleşebileceği akılda tutulmalıdır.[118]

Sonuç

Sonuç olarak, kanserle ilişkili aritmilerin erken tanı alması ve uygun tedavi edilmesi, hem kardiyak güvenliği artırmak hem de onkolojik tedavinin kesintisiz sürdürülebilmesini sağlamak açısından kritik öneme sahiptir.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser ve kanser tedavileri, AF, VA ve bradiaritmiler gibi ciddi ritim bozukluklarına yol açarak mortaliteyi ve tedavi kesintilerini artırır.

2. Atriyal fibrilasyon, onkoloji hastalarında en sık görülen aritmidir ve kardiyotoksik ajanlar ile sistemik inflamasyon en önemli tetikleyicileridir.

3. QT uzaması (özellikle TKI ve yoğun KT ile) TDP ve malign VA'ler için kritik risk oluşturur; QT düzeltmede Fridericia formülü tercih edilmelidir.

4. Bradiaritmiler, paclitaxel, thalidomid, BTK/ALK inhibitörleri ve ICI ile ilişkili olup ileri derece AV blok geliştiğinde acil değerlendirme ve kalp pili gerekebilir.

Kanser ve Perikard Hastalıkları

Perikardiyal hastalıklar; akut perikardit, perikardiyal efüzyon ve daha az sıklıkla konstriktif perikardit gibi çeşitli tabloları kapsar ve kardiyo-onkolojide önemli bir klinik zorluk teşkil eder. Perikardiyal hastalıkların kanser hastalarında görülme sıklığı çok faktörlüdür ve doğrudan neoplastik invazyon, metastatik yayılım, kemoterapi, radyoterapi veya immünoterapi ile ilişkili kardiyotoksisiteden kaynaklanabilir.[3] Maligniteler arasında akciğer kanseri, perikardiyal tutulumun önde gelen nedenidir; bunu meme kanseri, lenfomalar ve lösemiler takip eder.[126,127] Nekropsi çalışmaları, perikardiyal tutulumun kanserli hastaların yaklaşık %2–30'unda görüldüğünü göstermektedir.[128] En sık görülen bulgu olan perikardiyal efüzyon, sıklıkla transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen tespit edilir; ancak acil perikardiyosentez veya cerrahi drenaj gerektiren, yaşamı tehdit eden bir acil durum olan kardiyak tamponada ilerleyebilir. Akut perikardit daha az görülür ancak rekürrensi veya ilerlemeyi önlemek için erken tanı ve antiinflamatuar tedavi gerektirir. Sonuç olarak, perikardiyal tutulum kanser hastalarında genellikle kötü prognoza işaret eder ve tedavi kesintilerine yol açarak genel sağkalımı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, hem onkolojik hem de kardiyovasküler sonuçları optimize etmek için erken tanı, doğru etiyolojik değerlendirme ve multidisipliner yönetim esastır. Bu durum, kanser bakımında kardiyo-onkoloji ekiplerinin kritik rolünü vurgulamaktadır. Tablo 21'de kanser hastalarında perikardiyal hastalıkların başlıca nedenleri ve klinik ipuçları gösterilmiştir.

Perikardit

Tanım ve Etiyoloji

Kanserli hastalarda perikardit, genel popülasyonla aynı tanı prensiplerini izleyen, perikardın inflamatuar bir sürecini temsil eder. Kanserde perikardiyal inflamasyona birden fazla mekanizma katkıda bulunur. Perikardın doğrudan neoplastik infiltrasyonu, lenfatik veya hematojen yollarla metastatik yayılım ve mediastinal lenfatik drenajın tıkanması akut perikarditi tetikleyebilir. Ayrıca kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi dâhil olmak üzere çok çeşitli antikanser tedavileri perikardiyal hasara neden olabilir.[129]

Çeşitli kemoterapötik ajanlar (örneğin antrasiklinler, siklofosfamid, bleomisin ve sitarabin), genellikle düşük uzun dönem komplikasyon riskiyle perikardite neden olabilir.[129] Dasatinib, ivosidenib, enasidenib ve venetoklaks gibi hedefe yönelik tedaviler de perikardiyal inflamasyon veya efüzyonla ilişkilendirilmiştir.[130,131] İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) de perikardite neden olabilir ve başlangıç genellikle tedavinin ilk 1–2 ayı içinde bildirilmiştir. Çoğu vakada geri dönüşümlü olsa da ICI ile ilişkili perikardit, özellikle miyokardit eşlik ettiğinde daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.[3,132] Radyasyona bağlı perikardit genellikle tedaviden sonraki günler veya haftalar içinde ortaya çıkar ve çoğunlukla kendiliğinden iyileşir; modern radyasyon koruyucu teknikler sayesinde insidansı önemli ölçüde azalmıştır.[3]

Klinik Özellikler ve Tanı

Kanser hastalarında perikardit, genellikle göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi ve perikardiyal efüzyon gibi kanser dışı popülasyondakilere benzer klinik özelliklerle ortaya çıkar. Ancak altta yatan malignite veya tedaviyle ilişkili immünosupresyon nedeniyle semptomlar atipik olabilir ve bu durum tanıyı geciktirebilir.

Tablo 21. Kanser hastalarında perikardiyal hastalıkların başlıca nedenleri

Etiyoloji	Alt Nedenler	Klinik İpuçları
Malignite ilişkili	Doğrudan invazyon, metastaz (akciğer, meme, lenfoma, lösemi, melanom)	Orta–büyük efüzyon, kötü prognoz, sık nüks
Kemoterapi	Antrasiklinler, siklofosfamid, sitarabin, bleomisin	Erken dönemde perikardit/efüzyon
Hedefe yönelik tedaviler	Dasatinib, ivosidenib, enasidenib, venetoklaks	Plevral-perikardiyal efüzyon eğilimi
İmmün kontrol noktası inhibitörleri	Nivolumab, ipilimumab	Erken başlangıç, miyokardit eşlik edebilir
Radyoterapi	Mediasten radyoterapisi	Geç dönemde konstriktif perikardit
Diğer nedenler	Enfeksiyon, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipoalbüminemi	Klinik etiyolojiye bağlı

Elektrokardiyografide genellikle yaygın, içbükey ST segment yükselmesi ve PR segment depresyonu görülür. Bu bulgular, tipik semptomlar ve perikardiyal efüzyon varlığıyla birlikte tanıyı destekler. Olası miyokardiyal tutulumu belirlemek ve miyoperikarditi ayırt etmek için kardiyak biyobelirteçlerin değerlendirilmesi önerilir.[133]

Efüzyonu tespit etmek ve hemodinamik etkisini değerlendirmek için ekokardiyografi birinci basamak görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Tanısal belirsizlik devam ettiğinde kardiyak BT veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ayrıntılı perikardiyal ve miyokardiyal doku karakterizasyonu sağlayabilir. MRG'de perikardiyal ödem ve geç gadolinyum tutulumu aktif inflamasyonu gösterir.[10] Ek olarak, pozitron emisyon tomografisi-BT (PET-BT), kalbi çevreleyen artmış metabolik aktiviteyi ortaya koyarak akut perikardit tanısını destekleyebilir.[134]

Tablo 22. Kanser hastalarında perikardit: Tanı ve tedavi özeti

	Bulgular/yaklaşım
Klinik	Göğüs ağrısı, atipik semptomlar sık
EKG	Yaygın konkav ST elevasyonu ve PR depresyonu
Görüntüleme	TTE ilk basamak; BT/MRG destekleyici
Biyobelirteçler	Troponin (miyoperikardit ayırımı)
İlk basamak tedavi	NSAİİ + kolşisin
Kortikosteroid	Refrakter olgular veya ICI ilişkili perikardit
Girişim	Tamponadda perikardiyosentez

TTE, Transtorasik ekokardiyografi; NSAİİ, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; BT, Bilgisayarlı tomografi; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme.

Tedavi

Kanser hastalarında perikardit tedavisi, genel popülasyonda kullanılanlara benzer stratejilere dayanır; ancak tedaviyle ilişkili komplikasyonlara özel dikkat gösterilir. Antiinflamatuar tedavi birinci basamak yaklaşımdır ve kontrendikasyon yoksa steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) (örn. ibuprofen) ve kolşisin önerilir.[135] Kolşisin özellikle rekürrensi azaltmada faydalıdır. Kortikosteroidler, ICI ile ilişkili perikardit olguları dışında genellikle tedavinin erken dönemlerinde kullanılmaz; bu ajanlar daha çok standart yaklaşımlara yanıt vermeyen refrakter vakalar için ayrılır. ICI ile ilişkili perikarditin hafif veya komplikasyonsuz formlarında, kolşisin veya NSAİİ'leri içeren tedaviyle birlikte ICI tedavisine devam etmek mümkün olabilir.[136] Orta veya büyük perikardiyal efüzyonun eşlik ettiği şiddetli ICI ile ilişkili perikarditle başvuran hastalarda, ICI tedavisinin kesilmesi ve yüksek doz kortikosteroid tedavisine (metilprednizolon 1 mg/kg/gün) başlanması, isteğe bağlı olarak kolşisin eklenmesi önerilir.[132,136] Kardiyak tamponad gelişirse perikardiyosentez yapılmalıdır. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen vakalarda ek immünosupresif ajanların kullanımı gerekebilir. ICI tedavisine ara verildiğinde, perikardiyal inflamasyonun tamamen düzelmesinin ardından multidisipliner ekip değerlendirmesi ve yakın klinik gözetim altında tedaviye yeniden başlanması düşünülebilir.[3] Tablo 22'de kanser hastalarında perikardit tanısı ve tedavisi özetlenmiştir.

Perikardiyal Efüzyon

Tanım ve Etiyoloji

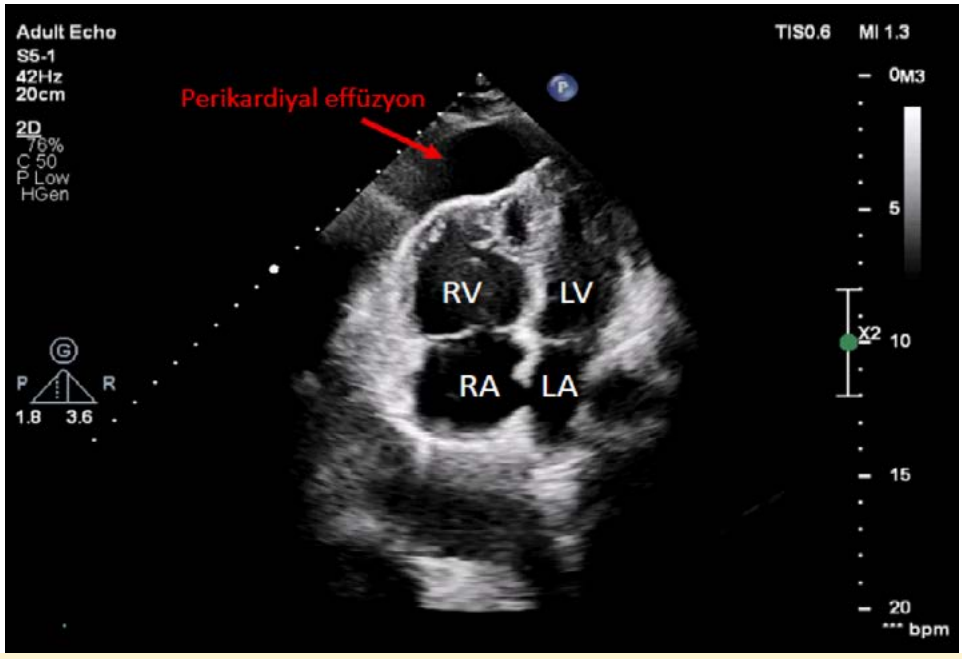
Perikardiyal efüzyon, kanser hastalarında sıklıkla rastlantısal bir bulgu olarak görülür ve kötü prognozlu ileri evre hastalığın habercisi olabilir.[126] Malign efüzyonlar genellikle tümörlerin (örneğin akciğer, meme, özefagus) doğrudan invazyonu, metastaz (hematolojik maligniteler, over kanseri, melanom) veya mediastinal lenfatiklerin tıkanması sonucu ortaya çıkar ve genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Maligniteler arasında akciğer kanseri, perikardiyal tutulumun en sık görülen kaynağıdır ve bunu meme kanseri takip eder.[126]

Kanser tedavileri de bir diğer önemli nedendir. Antrasiklinler, siklofosfamid, sitarabin ve tirozin kinaz inhibitörleri [en önemlisi, vakaların yaklaşık %29'unda bildirilen dasatinib] gibi ajanlar perikardiyal efüzyonla ilişkilendirilmiştir.[129,137] Toksik etkileri; oksidatif hasar, serbest radikal oluşumu ve artmış endotel geçirgenliği gibi mekanizmalara atfedilmektedir.[137]

Radyoterapi, tedavinin erken döneminde veya tedaviden yıllar sonra perikardiyal efüzyona yol açabilir. Tipik insidans yaklaşık %10 olsa da bazı raporlarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında %50'ye varan oranlar bildirilmiştir.[138]

ICI'ler, immün aracılı advers olayların yaklaşık %7–14'ünde perikardiyal tutulumun bildirildiği bir diğer belirgin etiyolojiyi oluşturur.[129,139] Nivolumab en sık sorumlu tutulurken ipilimumab daha az sıklıkla ilişkilidir.[140,141] ICI ile ilişkili perikardiyal efüzyon genellikle erken dönemde, tedavinin başlangıcından yaklaşık 30 gün sonra ortaya çıkar.[126]

Onkolojik olmayan diğer nedenler arasında kalp yetersizliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipoalbüminemi ve kronik böbrek hastalığı bulunur. Pnömoni, ampiyem, sitomegalovirüs, tüberküloz ve Candida veya Aspergillus gibi fungal patojenlere bağlı enfeksiyonlar da perikardiyal tutuluma yol açabilir.[126]



Şekil 12. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 65 yaşındaki bir hastada meydana gelen ciddi perikardiyal efüzyonun (ok) apikal 4 boşluk transtorasik ekokardiyografi görüntüsü.

RV, Sağ ventrikül; LV, Sol ventrikül; RA, Sağ atrium; LA, Sol atrium.

Klinik Özellikler ve Tanı

Kanser hastalarında perikardiyal efüzyonun klinik belirtileri büyük ölçüde sıvı hacmine ve birikme hızına bağlıdır. Küçük efüzyonların çoğu asemptomatiktir; ancak az miktarda bile olsa hızla biriken sıvı, perikardiyal basıncı artırabilir, kalp boşluklarını sıkıştırabilir ve kardiyak tamponadı tetikleyebilir. Malign efüzyonlar genellikle orta ila büyük boyuttadır ve yavaş gelişme eğilimindedir; sıklıkla tanı anında önemli miktarda sıvı ile ortaya çıkar.[129] Büyük efüzyonlar, hastaların neredeyse yarısında düşük QRS voltajı ile ilişkilidir ve elektriksel alternans da mevcut olabilir.[126]

Ekokardiyografi, sıvı miktarının doğrudan görüntülenmesini ve tamponad bulgularının değerlendirilmesini sağlayan birinci basamak görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Kardiyak BT ve MRG, özellikle hemorajik efüzyon, perikardiyal kalınlaşma veya kalsifikasyonun tespitinde yararlı olan tamamlayıcı araçlardır.[134,142] Şekil 12'de kanserli bir hastada gelişen malign perikardiyal efüzyonun apikal dört boşluk ekokardiyografi görünümü gösterilmektedir.

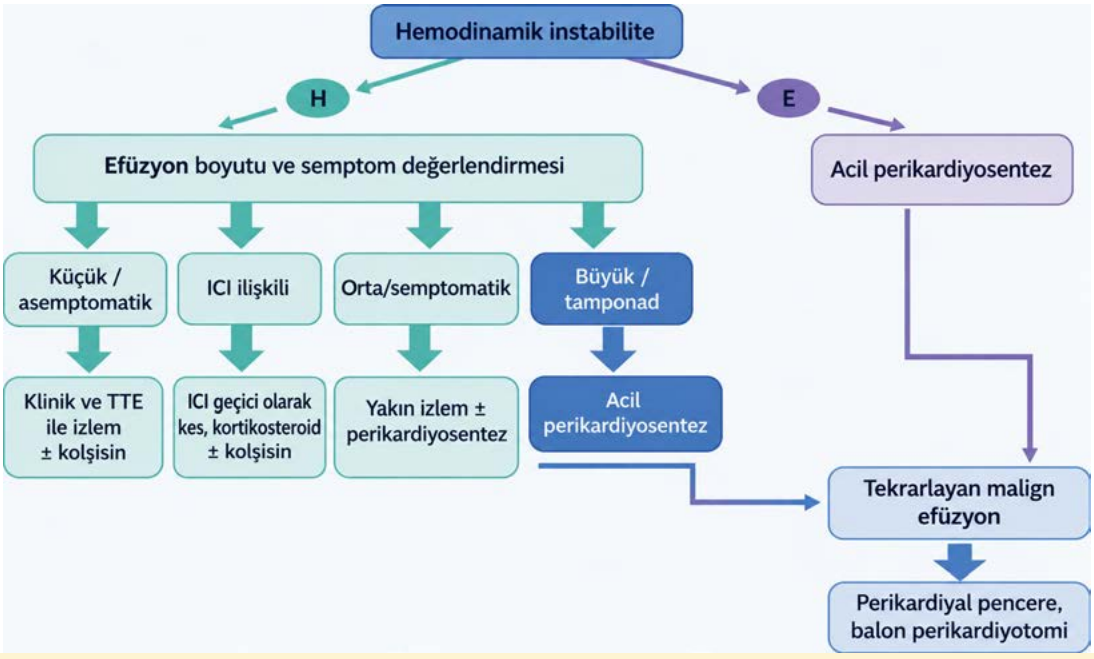
Malign perikardiyal efüzyonun kesin tanısı, genellikle perikardiyosentez yoluyla elde edilen perikardiyal sıvının sitolojik analizini gerektirir. Malign hücreler vakaların yaklaşık %50'sinde tespit edilir.[127] Negatif sitoloji, malignite olasılığını dışlamaz ve kanser tedavisi, enfeksiyonlar veya lenfatik obstrüksiyon gibi alternatif nedenleri gösterebilir.[127] Belirsizlik devam ederse, invaziv ve teknik olarak zorlayıcı olsa da perikardiyal biyopsi düşünülebilir. Genel olarak, görüntüleme ve sitolojiyle birlikte dikkatli hemodinamik değerlendirme, tanı ve tedavi planlaması için en güvenilir yaklaşımı sağlar.

Tedavi

Kanser hastalarında perikardiyal efüzyonun yönetimi; etiyoloji, hemodinamik etki ve klinik tabloya göre yönlendirilir. Birincil hedefler semptomları hafifletmek, tekrarlamayı önlemek ve onkolojik tedaviye devam edilmesini sağlayacak koşulları oluşturmaktır. Mediastinal bağ dokusu, parietal perikardın genişlemesine sınırlı direnç gösterdiğinden perikardiyal boşluk, semptom oluşturmadan yavaşça biriken büyük miktarda sıvıyı barındırabilir. Ancak hızlı birikim, adaptasyon için zaman tanımaz ve perikardiyal basınçta ani bir artışa neden olarak daha düşük basınçlarda çalışan sağ kalp odacıklarını sıkıştırır. Bu mekanizma, önce sağ, ardından sol ventrikül dolumunu bozarak hipotansiyon ve şoka yol açan kardiyak tamponada neden olur. Bu gibi durumlarda, kritik kompresyona neden olmak için 250 mL kadar az miktarda sıvı bile yeterli olabilir.[129]

Perikardiyal sıvıda ani veya ilerleyici bir artış genellikle dispne, öksürük veya göğüs ağrısıyla kendini gösterir ve metastatik tutulum şüphesini uyandırmalıdır. Daha önce tanı konulmamış hastalarda, perikardı en sık etkileyen maligniteler (akciğer kanseri, meme kanseri, melanom ve lenfoma) değerlendirilmelidir.[129] Yeni tespit edilen orta ila büyük efüzyonlarda klinisyenler, gelişen tamponadı gösterebilecek hipotansiyon ve juguler venöz distansiyon açısından dikkatli olmalıdır.

Hafif ila orta şiddetteki efüzyonlar (4–20 mm) için konservatif tedavi uygun olabilir ve takip değerlendirmeleri ilk tespitten 7–14 gün sonra, ardından her 4–6 haftada bir planlanabilir.[3] Perikardiyosentez, orta ila şiddetli semptomatik efüzyonlar, hemodinamik instabilite veya kardiyak tamponad için ilk basamak müdahaledir. İşlemin kendisi düşük bir periprosedürel mortaliteye sahiptir (%1'den az).[143] Ayrıca, enfeksiyondan şüphelenildiğinde veya efüzyon konservatif tedaviye yanıt vermediğinde de perikardiyosentez endikedir. İşlem en sık subksifoid yaklaşımla gerçekleştirilirken apikal veya sol parasternal erişim daha az sıklıkla kullanılır. Perikardiyal yüzeylerin füzyonunu kolaylaştırmak ve rezidüel sıvıyı en aza indirmek amacıyla, günlük drenaj miktarı 24 saat içinde 30 mL'nin altına düşene kadar, genellikle 2–5 gün süreyle uzun



Şekil 13. Kanser hastasında perikard efüzyonuna yaklaşım algoritması.

H, Hayır; E, Evet; TTE, Transtorasik ekokardiyografi; ICI, Immun kontrol noktası inhibitörleri.

süreli kateter drenajı uygulanabilir. Supraventriküler aritmiler veya enfeksiyon gibi olası komplikasyonlar dikkatle izlenmelidir.[126,129] Şekil 13'te kanser hastalarında perikardiyal efüzyona algoritmik yaklaşım gösterilmektedir.

Perikardiyektomi, primer perikardiyal tümörler için tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.[126] ICI ile ilişkili efüzyonlar genellikle ilacın geçici olarak kesilmesi ve kortikosteroid tedavisiyle düzelir; bu nedenle drenaj nadiren gereklidir.[3,139]

Onkoloji hastalarında perikardiyal efüzyonun cerrahi tedavi seçenekleri daha az sıklıkla kullanılır. Cerrahi seçenekler arasında, plevral boşluğa sürekli drenaj sağlayan subksifoid veya torakoskopik yaklaşımlarla perikardiyal pencere oluşturulması yer alır.[126,129] Bu yöntem, özellikle perkütan erişimin mümkün olmadığı, hızla biriken efüzyonlarda veya perikardiyosentez sonrası tekrarlayan efüzyon vakalarında dikkate alınır. Cerrahi veya balon destekli perikardiyal pencerelerden sonra nüks oranları düşüktür ancak bu işlemler, perikardiyosenteze kıyasla daha yüksek perioperatif riskler ve daha uzun iyileşme süreleri taşır.[144] Balon perikardiyotomi, perikardiyal boşluk ile plevral veya peritoneal boşluklar arasında bir bağlantı oluşturmak için subksifoid perikardiyosentez ve ardından seri balon şişirme işlemlerini içerir. Bu teknik, yaygın efüzyonlarda veya tekrarlayan tamponadlarda yüksek başarı oranları (%90–97) göstermiştir.[145] Ancak hastaların yaklaşık %30'unda komplikasyonlar görülür ve bunlar arasında pnömotoraks, ateş, göğüs ağrısı, epikardiyal kanama veya plevral efüzyon yer alabilir. Bu yöntemin rolünü daha iyi belirlemek için ek verilere ihtiyaç vardır.[129]

Cerrahi perikardiyotomi ise semptomatik rahatlama açısından perikardiyosentezden daha üstün değildir, benzer nüks oranlarına sahiptir ve daha yüksek komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Perikardiyektomi genellikle daha uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda konstriktif fizyoloji vakaları için veya daha önceki prosedürlerden kaynaklanan komplikasyonlara çözüm olarak düşünülebilir.[134]

Tekrarlayan efüzyonun önlenmesi, perikardiyal yapraklar arasında yapışmayı kolaylaştıran ve sıvı birikimini azaltan sisplatin, bleomisin veya tiyotepa gibi sitostatik veya sklerozan ajanların intraperikardiyal uygulanmasını içerebilir.[129] Bleomisinin doksisikline kıyasla daha az yan etkiye ve daha kısa hastanede kalış süresine neden olduğu, ayrıca perikardiyosentezle birlikte kullanıldığında çok düşük nüks (%3,2) ve komplikasyon oranları gösterdiği bildirilmiştir.[135] Akciğer kanseriyle ilişkili perikardiyal hastalıkta, özellikle sistemik ve lokal tedaviler birlikte kullanıldığında, intraperikardiyal sisplatin tek başına sistemik tedaviden daha etkili görünmektedir.[146] Sklerozan ajanlara karşı gelişebilecek advers reaksiyonlar arasında göğüs ağrısı, ateş, lokal deri toksisitesi, kalp ritmi bozuklukları ve konstriktif perikardit riski yer alır.[129]

Kolşisin gibi farmakolojik müdahalelerin, perikardiyosentez sonrası nüksü azaltmada ve sonuçları iyileştirmede potansiyel fayda sağladığı ve olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'lerin kullanımı ise henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, perikardiyosentez geçiren kanser hastalarında kolşisin eklenmesi (iki ay boyunca günde iki kez 0,6 mg) değerlendirilmiştir. Kolşisin kullanımı, tüm nedenlere bağlı mortalitenin azalması ve tekrarlayan perikardiyosentez veya perikardiyal pencere cerrahisi gereksiniminin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.[135] Perikardiyosentez sonrası rutin NSAİİ veya kolşisin tedavisi konusunda net bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, kolşisin güvenli görünmektedir ve düşünülebilir.

Sonuç olarak, müdahale seçimi kurumsal uzmanlığa, hastanın performans durumuna, hastalığın evresine, kanser tedavisine beklenen yanıta ve genel yaşam beklentisine bağlıdır. Yaşam kalitesini iyileştirmek, prosedürel komplikasyonları en aza indirmek, nüksü önlemek ve kansere yönelik tedavilerin devamını sağlamak için multidisipliner bir yaklaşım şarttır.

Konstriktif Perikardit

Tanım ve Nedenler

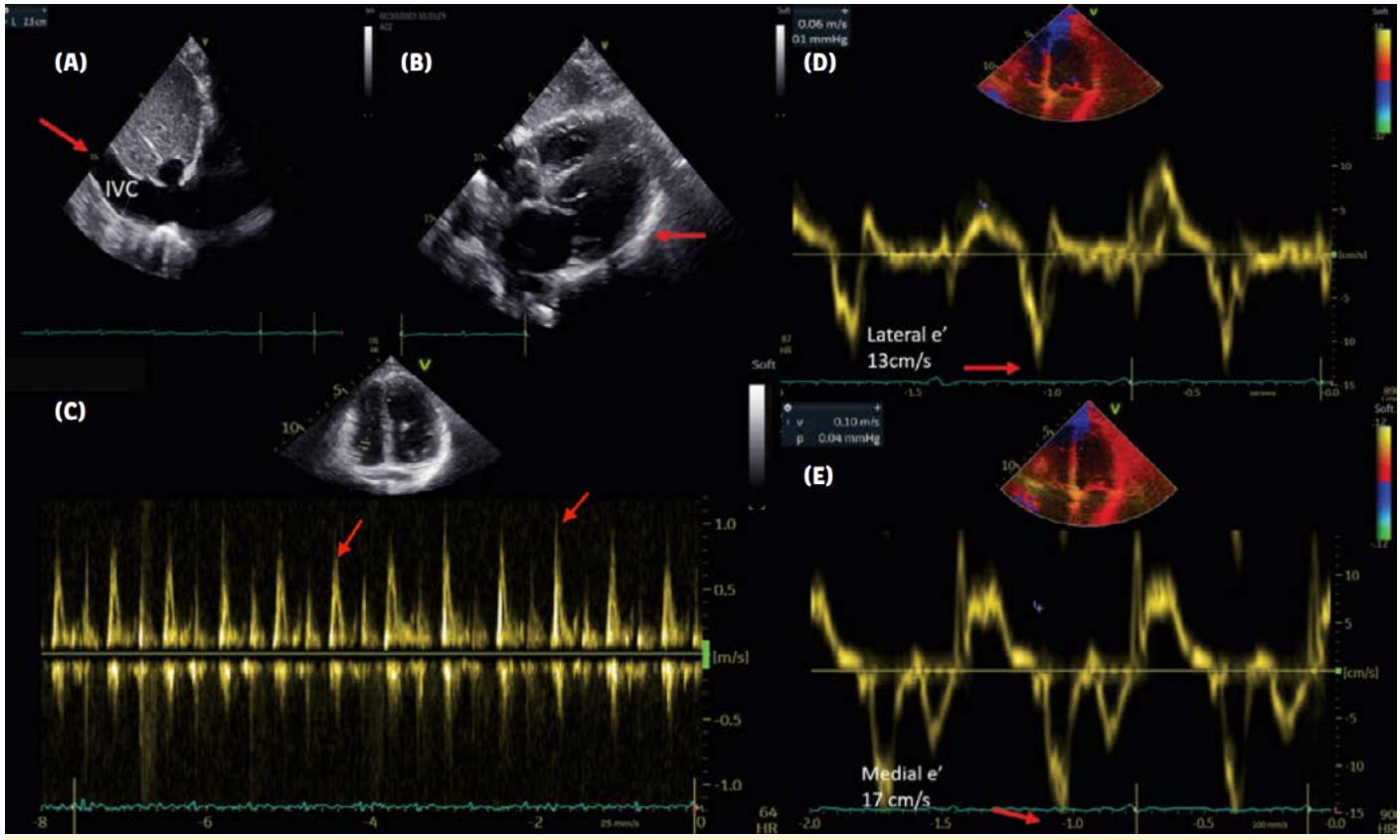
Konstriktif perikardit, normal ventriküler dolumu sınırlayan artmış perikardiyal rijidite ile tanımlanır ve bu durum yüksek intrakardiyak basınçlara, konjesyona veya kardiyak debinin bozulmasına ilişkin klinik özelliklere yol açar.[143] Kanser hastalarındaki gerçek insidansı belirsizdir ve muhtemelen olduğundan düşük tahmin edilmektedir. Onkolojik popülasyonda konstriktif veya efüzif-konstriktif perikardit, vakaların yaklaşık %4–20'sinde gelişebilir ve genellikle subakut fazda perikardiyal efüzyona eşlik eder.[129] Konstriktif perikardit gelişme olasılığı nedene göre değişir; viral veya idiyopatik vakalarda %1'den azken immün aracılı veya malign kökenli vakalarda %2–5'e yükselir.[129]

Tanı

Konstriktif perikardit tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Kanser hastalarında gelişen konstriktif perikarditte de diğer etiyolojilere bağlı konstriktif perikarditlerde olduğu gibi benzer ekokardiyografik bulgular izlenir. Bu bulgular arasında solunumsal fazlarla değişen ventriküler septal hareket anormalliği (septal bounce), perikardiyal kalınlaşma ve kalsifikasyonlar, mitral inflow E/A oranının >0,8 olması ve dilate inferior vena kava yer alır. Ayrıca, doku Doppler incelemesinde medial e' pik hızının >8,0 cm/s saptanması, annulus reversus (mitral lateral e'<medial e') ve hepatik ven diyastol sonu ekspiratuvar ters akış hızının ileri akış hızına oranının ≥0,8 olması, konstriktif perikardit lehine diğer önemli ekokardiyografik bulgular olarak kabul edilmektedir.[134,142] Tablo 23'te konstriktif perikarditin ekokardiyografik bulguları özetlenmiş ve Şekil 14'te, 30 yıl önce mediastinal RT öyküsü bulunan 72 yaşındaki erkek hastaya ait konstriktif perikardit ekokardiyografi bulguları gösterilmiştir.

Tablo 23. Konstriktif perikardit transtorasik ekokardiyografi bulguları

Yöntem	Ekokardiyografik bulgular
2B / M-Mode	● Perikard kalınlaşması / kalsifikasyon ● Septal bounce (respirofazik septal shift) ● Dilate inferior vena kava
Mitral ve Triküspit İnflow Doppler	● Mitral E/A > 0.8 ● Mitral inflow varyasyonu ≥ %25 ● Triküspit inflow varyasyonu ≥ %40
Doku Doppler	● Mitral medial e' ≥ 8cm/s ● Annulus reversus (mitral lateral e' < medial e')
Hepatik Ven Doppler	● Ekspiryumda diyastolik reversal akım artışı ● Hepatik ven ekspiryum sonu reversal akım/ileri akım oranı≥0.8



Şekil 14. 30 yıl önce mediastinal radyoterapi almış 72 yaş erkek hastaya ait konstriktif perikardit transtorasik ekokardiyografi görüntüleri. (A) 2,5 cm ölçülen dilate IVC (ok). (B) Subkostal görüntülemede dikkat çeken perikardiyal kalınlaşmalar (ok). (C) Pulsed-wave dopplerde belirgin solunumsal triküspit inflow varyasyonu. (D, E) Doku Doppler'de annulus reversus bulgusu, mitral annulus lateral e' < medial e' (oklar).

IVC, Inferior vena kava.

Kardiyak MRG, perikardiyal kalınlaşmanın, konstriktif fizyolojinin veya geçici inflamasyonun tespit edilmesine yardımcı olurken BT, kalsifikasyonların görüntülenmesi ve ameliyat öncesi değerlendirme açısından değerlidir. Kronik vakaların çoğunda perikardiyal kalınlaşma veya kalsifikasyon görülse de vakaların %20'si kadarında perikardiyal kalınlık normal olabilir. Noninvaziv incelemeler sonuçsuz kaldığında, invaziv sağ kalp kateterizasyonu altın standart olmaya devam etmektedir.[134]

Klinik Özellikler ve Tedavi

Hastalar genellikle intrinsik miyokard hastalığı olmaksızın periferik ödem, juguler venöz distansiyon ve yorgunluk gibi sağ kalp yetersizliği semptomlarıyla başvururlar. Fizik muayene bulguları arasında Kussmaul işareti, perikardiyal sürtünme sesi, pulsus paradoksus ve hepatomegali bulunabilir.

Üç klinik form tanımlanabilir: geçici konstriksiyon (kendiliğinden veya antiinflamatuar tedaviyle düzelebilir), efüzif-konstriktif perikardit (efüzyon ve konstriksiyonun birlikte bulunması) ve kronik konstriktif perikardit (3–6 aydan uzun süren). Kardiyo-onkoloji bağlamında efüzif-konstriktif perikardit, genellikle tekrarlayan efüzyonları veya yaygın neoplastik perikardiyal infiltrasyonu takiben görülür ve her iki durum da kötü prognoza işaret eder. Torasik radyoterapiyi takiben geç dönemde konstriksiyon görülebilir ve bu durum, genellikle miyokardiyal fibrozisle birliktedir ve idiyopatik formlara kıyasla daha kötü prognozla ilişkilidir.[134]

Tedavinin temelini cerrahi perikardiyektomi oluşturur ve bildirilen perioperatif mortalite oranı yaklaşık %11'dir.[134] Geçici konstriksiyonu olan seçilmiş hastalarda 3–6 ay süreyle ampirik antiinflamatuar tedavi denenebilir.[133] Kolşisine yanıt vermeyen, refrakter ve kortikosteroid bağımlı vakalarda interlökin-1 reseptör antagonisti olan anakinra düşünülebilir.[147]

Sonuç

Kanser hastalarında perikardiyal hastalıkların tanı ve tedavisi; atipik prezentasyon, tedaviye bağlı etiyoloji ve olası hemodinamik bozulmalar nedeniyle zordur. Erken tanı, antiinflamatuar tedavi, perikardiyosentez veya cerrahi drenaj gibi zamanında müdahaleler; semptomları hafifletmek, nüksü önlemek ve onkolojik tedavinin sürekliliğini sağlamak açısından önemlidir. Kardiyo-onkoloji ekiplerini içeren multidisipliner yönetim, hasta sonuçlarını optimize etmek ve tedaviyi hastalığın evresine, eşlik eden hastalıklara ve prognoza göre uyarlamak için hayati önem taşır.

HAFIZA KUTUSU

1. Perikardiyal efüzyon, kanser hastalarında çoğu zaman görüntüleme sırasında tesadüfen saptanır; ancak kardiyak tamponada ilerleyebilir.

2 . Akut perikardit, atipik semptomlarla ortaya çıkabilir. Tanı; klinik bulgular, EKG ve TTE ile konur, gerekli durumlarda kardiyak MRG veya BT ile doğrulanır

3. Bazı kemoterapötik ve hedefe yönelik ajanlar perikardiyal inflamasyon veya efüzyona neden olabilirken, ICI'ler immün aracılı perikarditi tetikleyebilir.

4. Perikardit tedavisi öncelikle anti-inflamatuar yaklaşıma (NSAİİ ± kolşisin) dayanır. Kortikosteroidler ve diğer immünosupresif tedaviler, refrakter veya immün ilişkili olgular için ayrılmalıdır.

5. Perikardiyosentez; tamponad, hemodinamik bozulma veya semptomatik ,kalıcı efüzyon varlığında endikedir.

6. Tekrarlayan malign efüzyonlarda cerrahi veya balon perikardiyal pencere gerekebilir. İntraperikardiyal sitostatik ya da sklerozan ajanlar nüksü azaltabilir.

7. Konstriktif perikardit ;radyoterapi ve tekrarlayan efüzyonlar sonrası gelişebilir.

Kanser Hastalarında Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH), global prevalansı yaklaşık %1 olarak tahmin edilen nispeten nadir bir hastalıktır. Kanser hastaları; sigara kullanımı, obezite ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri, malign-iteye bağlı hiperkoagülabilite durumu ve kanserin kendisi ile hedefe yönelik tedavilerin doğrudan etkileri nedeniyle PH gelişimi açısından artmış risk altındadır.[148,149] Ayrıca, pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopatisi (PTTM) ve pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) gibi nadir ancak sıklıkla ölümcül olabilen durumlar da malignite ile ilişkili olarak bildirilmiş olup kanser hastalarında gözlenen PH fenotiplerinin çeşitliliğini artırmaktadır.[150] Bu bölümde, kanser hastalarında görülen PH'nin farklı formlarının nedenleri ve yönetim stratejileri gözden geçirilecektir.

Pulmoner Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırması

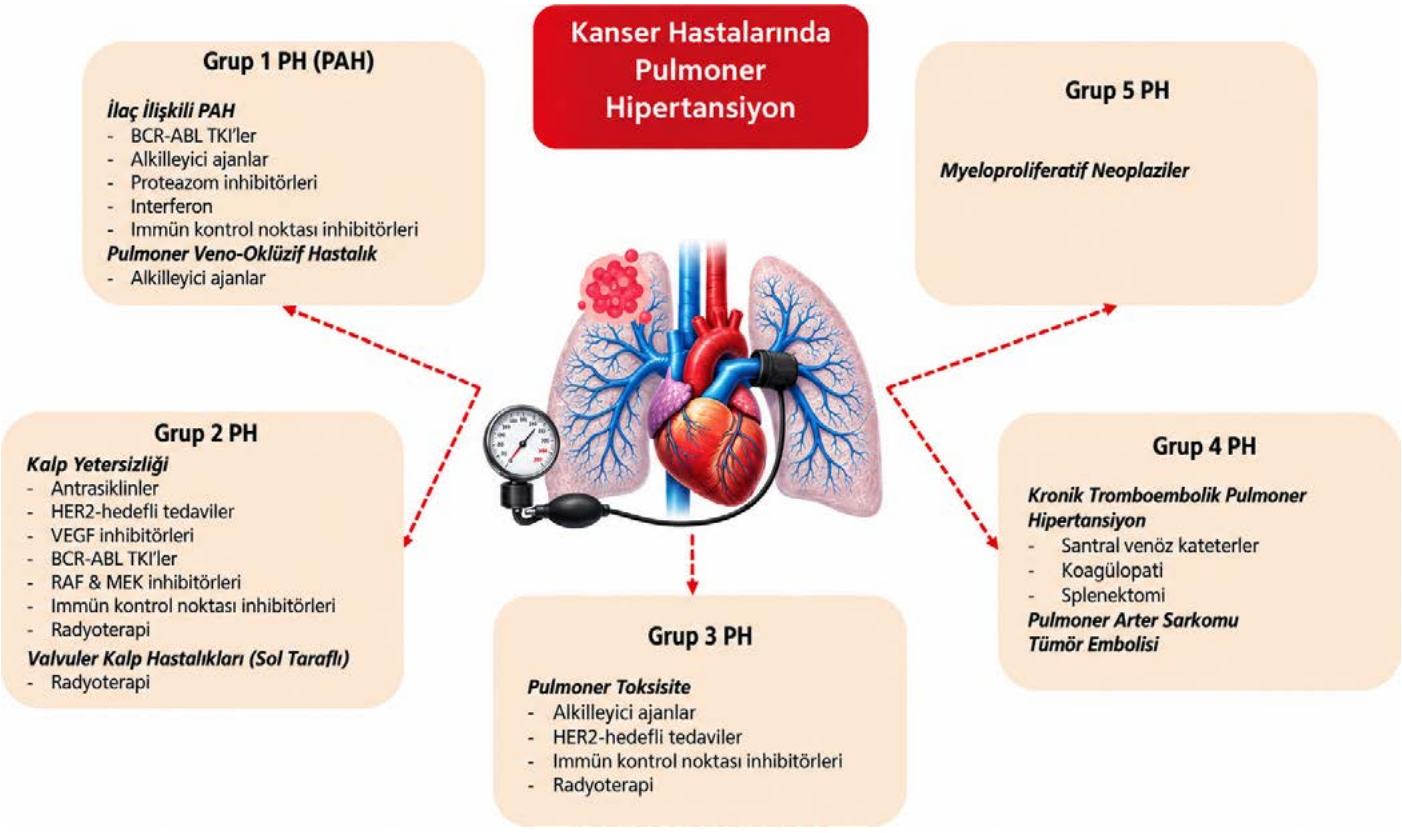
Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2022 kılavuzu, pulmoner hipertansiyonu sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen istirahat hâlindeki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 20 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlamaktadır.[148] PH ayrıca pulmoner vasküler direnç (PVR) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) değerlerine göre prekapiller, izole postkapiller ve kombine pre- ve postkapiller formlar olarak sınıflandırılır.

Pulmoner hipertansiyon (PH) klinik olarak beş gruba ayrılır.[148]

- Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) — idiyopatik, herediter ve ilaçla ilişkili PAH; bağ dokusu hastalıkları, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı ve şistozomiyazis ile ilişkili PAH; ayrıca PVOH.
- Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH — kalp yetersizliği ve kapak hastalıkları gibi durumlar.
- Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH — obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları, hipoventilasyon sendromları ve kronik yüksek irtifa maruziyeti gibi durumları içerir.
- Grup 4: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları.
- Grup 5: Çok faktörlü veya mekanizması tam olarak açıklanamayan PH — hematolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı ve PTTM gibi durumları içerir.

Kanser Hastalarında PH Epidemiyolojisi

Genel popülasyonda PH prevalansı yaklaşık %1 iken, kanser tedavisine bağlı PH insidansı, kullanılan spesifik tedavi ajanlarına bağlı olarak %0,45 ile %15,4 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir.[151] Farklı kanser türlerinde PH sıklığını değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaları içeren büyük bir kohortta PH, hastaların %19'unda saptanmış olup bunun %6'sı başlangıçta mevcutken %13'ü kanser tanısından sonra gelişmiştir.[152] Akciğer kanseri dışındaki solid tümörlere sahip hastalarda PH prevalansı yaklaşık %11 olarak bildirilmiştir.[153] Yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında PH yaklaşık %13 oranında saptanmış olup miyeloproliferatif hastalığı olan bireylerde bu oran %33'e kadar yükselmektedir.[150] Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, kanser hastalarında PH yükünün genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmekte ve bu durum, risk altındaki hastalarda artmış klinik farkındalık ile sistematik taramanın önemini ortaya koymaktadır. Kanser hastalarında tüm PH grupları görülebilmektedir ve bu hasta popülasyonunda PH'nin tanımlanmış nedenleri Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Kanser hastalarında pulmoner hipertansiyon (PH) nedenleri.

• Grup 1 Pulmoner Hipertansiyon (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon)

Antikanser tedaviler, pulmoner vasküler hasar ve yeniden yapılanma yoluyla Grup 1 pulmoner hipertansiyon (PAH) gelişimine neden olabilir. Radyoterapi de pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynayabilir; bu konu ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), KML tedavisinin temel ajanlarıdır. İmatinibin PAH ile ilişkisi net olmayıp bazı çalışmalarda pulmoner hemodinamikler üzerinde iyileştirici etkiler bildirilmiştir.[154,155] Buna karşın dasatinib, PAH ile en güçlü şekilde ilişkili TKİ olup bildirilen insidans %0,45–5 hasta-yılı arasındadır ve genellikle tedaviden yaklaşık 2–4 yıl sonra ortaya çıkar. Çoğu olguda ilaç kesilince gerileyebilir ancak nadiren kalıcı seyir gösterebilir.[156,157] Bosutinib ve nilotinib ile PAH ilişkisine ilişkin veriler sınırlı ve çoğunlukla olgu bildirimlerine dayalıdır.[158,159] Ponatinib için de benzer şekilde veriler kısıtlı ve çelişkilidir.[160] Genel olarak, TKİ ile ilişkili PAH nadir ancak klinik olarak önemli bir komplikasyondur ve özellikle dasatinib tedavisi alan hastalarda dikkatli izlem gerektirir.

BCR-ABL TKİ kullanan hastalarda PH şüphesi yüksekse (triküspit regürjitasyon velositesi [TRV] >3,4 m/s veya tahmini pulmoner arter sistolik basıncı [sPAB] ≥50 mmHg), sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulama yapılana kadar şüpheli ajan kesilmelidir. Dasatinib tedavisi sırasında semptomatik PAH gelişmesi veya TRV'nin >3,4 m/s olması durumunda alternatif TKİ'ye geçilmesi önerilir. TRV'nin 2,9–3,4 m/s olduğu asemptomatik hastalarda ise doz azaltımı ve 4 haftada bir TTE ile yakın izlem yapılabilir; stabil seyirde izlem aralığı 3 aya çıkarılabilir. TRV artışı hâlinde sağ kalp kateterizasyonu yapılmalı, dasatinib kesilmeli ve PAH doğrulanırsa spesifik tedaviye başlanmalıdır.[3]

Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, busulfan, mitomisin C), yaygın kullanılan kemoterapötikler olup olgu bildirimlerinde ilaç ilişkili PAH ile olası nedensel ilişkileri tanımlanmıştır.[161-163] İnterferonlar (özellikle interferon-α), immünomodülatör etkileri nedeniyle çeşitli malignitelerde kullanılır; hem preklinik veriler hem de olgu bildirimleri PAH gelişebileceğini ve klinik seyrin geri dönüşümlü ya da kalıcı olabileceğini göstermektedir.[151,164,165] Proteazom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib) ile PAH ilişkisi tartışmalı olup hem ilaç ilişkili PAH hem de potansiyel yararlı vasküler etkiler bildirilmiştir; karfilzomib ile PAH yaklaşık %2 oranında rapor edilmiştir.[151] İmmün kontrol noktası inhibitörleri, immün toleransı bozarak PAH gelişimine katkıda bulunabilir. Klinik seyir, tedavinin kesilmesi ve PAH'a özgü tedavi ile düzelme gösteren olgulardan, tedaviye rağmen ilerleyici sağ kalp yetersizliğine kadar uzanan geniş bir spektrumda seyredebilir.[166,167]

Özellikle mitomisin C ve siklofosfamid kullanan hastalarda pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) olasılığı ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.[148] PVOH, PAH ile klinik olarak karışabilen nadir bir prekapiller pulmoner hipertansiyon alt tipidir ve temel olarak pulmoner venöz sistem tutulumu ile karakterizedir; tanıda yüksek çözünürlüklü BT yardımcı olabilir.[168] Antikanser tedaviler arasında özellikle mitomisin C, güçlü venotoksik etkileri nedeniyle PVOH ile en tutarlı şekilde ilişkilendirilen ajandır ve bu ilişki hem klinik hem de deneysel çalışmalarla desteklenmiştir.[169] Ayrıca, yüksek doz siklofosfamid, busulfan ve karmustin maruziyeti ile PVOH veya benzeri pulmoner vasküler patolojiler arasında ilişki bildirilmiştir.[170]

● Grup 2 Pulmoner Hipertansiyon

Grup 2 pulmoner hipertansiyon, sol kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişir ve kanser hastalarında en sık görülen PH tipidir.[148] Antrasiklinler, anti-HER2 tedavileri ve immün kontrol noktası inhibitörleri başta olmak üzere birçok antikanser ajan, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği ile ilişkilidir.[161] Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği bu hasta grubunda sık görülmesine rağmen sıklıkla gözden kaçmakta olup kardiyak radyasyon maruziyeti de bu riski artırmaktadır.[171] Radyoterapiye bağlı kapak hastalıkları yıllar içinde gelişir ve özellikle aort ve mitral kapakları etkiler.[172] Yönetim, altta yatan sol kalp hastalığının tedavisine dayanır; PAH'a özgü tedavilerin bu grupta belirgin yararı gösterilmemiştir ve tedavi multidisipliner bir yaklaşımla bireyselleştirilmelidir.

● Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon

Grup 3 pulmoner hipertansiyon, akciğer parankimini etkileyen tedavi ilişkili pulmoner hasar zemininde gelişir. Alkilleyici ajanlar, pulmoner toksisite açısından iyi bilinen ilaçlardır. Örneğin, bleomisin hastaların yaklaşık %10'unda akciğer hasarına yol açar ve bu durum genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkar.[151] Hematopoietik kök hücre transplantasyonunda yaygın olarak kullanılan bir diğer alkilleyici ajan olan busulfan ise alveoler hemoraji ve pulmoner fibrozis ile ilişkilendirilmiştir.[151] HER2 hedefli tedaviler ve immün kontrol noktası inhibitörleri de pulmoner toksisiteye yol açabilir; özellikle immün ilişkili pnömonit ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir.[173,174] Radyoterapiye bağlı pulmoner toksisite ilgili bölümde ayrıntılı olarak incelendiğinden bu bölümde ele alınmayacaktır.

● Grup 4 Pulmoner Hipertansiyon

Grup 4 pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), tümör embolisi ve pulmoner anjiyosarkomu kapsar. Malignite öyküsü, KTEPH gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilidir ve santral venöz kateterler, portlar ve splenektomi gibi faktörler bu riski artırabilir.[175,176] KTEPH tedavisinde uygun hastalarda pulmoner endarterektomi temel tedavi seçeneğidir; distal hastalık veya yüksek cerrahi risk durumunda balon pulmoner anjioplasti, cerrahiye uygun olmayan olgularda ise riosiguat düşünülebilir.[148] Pulmoner tümör embolisi nadir olmakla birlikte çoğunlukla ileri evre solid tümörlerde görülür ve prognozu genellikle kötüdür.[177] Pulmoner arter anjiyosarkomu ise pulmoner emboliyi taklit edebilen nadir ve agresif bir malignitedir; çoğunlukla geç tanı alır ve genellikle hızlı progresyon gösterir.[178]

● Grup 5 Pulmoner Hipertansiyon

Grup 5 pulmoner hipertansiyon, multifaktöriyel mekanizmalarla gelişen heterojen bir hastalık grubunu temsil eder ve sıklıkla pre- ve postkapiller bileşenlerin birlikte bulunduğu kompleks bir hemodinamik tablo ile karakterizedir.[148] Miyeloproliferatif neoplaziler (polisitemia vera, esansiyel trombositemi, primer miyelofibrozis, KML), protrombotik durum, splenektomi ve ekstramedüller hematopoez gibi mekanizmalar aracılığıyla PH gelişimine katkıda bulunabilir.[179,180]

● Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi ve Takibi

İlaç ilişkili PAH'da temel yaklaşım, sorumlu ajanın kesilmesidir; ilacın kesilmesine rağmen PH'nin sürdüğü veya başlangıçta yüksek riskli olan olgularda PAH'a özgü tedaviler düşünülebilir.[148,151] Kanser hastalarında doğrulanmış özgül risk sınıflama modelleri bulunmadığından, REVEAL skoru gibi risk sınıflandırma araçları mevcut verilerin kısıtlılığına rağmen kullanılabilir.[148,151,181] İleri evre PAH olgularında mekanik dolaşım desteği ve sağ ventrikül destek cihazları gerekli olabilir.

PVOH olgularında sorumlu ilacın kesilmesi esastır ve kortikosteroidler kısa dönemde fayda sağlayabilir. Ancak PAH'a özgü tedaviler klinik durumu kötüleştirebileceğinden dikkatle ve tercihen monoterapi şeklinde kullanılmalıdır; bazı olgu bildirimlerinde bosentan ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Akciğer transplantasyonu, PVOH için tek küratif seçenek olmakla birlikte çoğu kanser hastasında uygulanabilir değildir.[148,151]

Sonuç

Pulmoner hipertansiyon, kanser hastalarında giderek daha fazla tanınan ve malignitenin kendisi, hiperkoagülabilite, kardiyopulmoner komorbiditeler ile antikanser tedavilerin etkileri gibi çoklu mekanizmalarla gelişebilen kompleks bir komplikasyondur. Bu hasta grubunda tüm PH alt tiplerinin görülebilmesi, hastalığın heterojen doğasını yansıtmaktadır. Erken tanı kritik olup altta yatan nedenin zamanında belirlenmesi ve sorumlu tedavinin kesilmesi, seçilmiş hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilir.

Tedavi, altta yatan PH alt tipine göre planlanmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir. Olası ilaç etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Mevcut yaklaşımlar genel PH kılavuzlarına dayansa da kanser hastalarına özgü risk sınıflandırma ve izlem stratejilerine yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser hastaları pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından yüksek risk altındadır.
2. Tanı, sağ kalp kateterizasyonunda oPAP >20 mmHg ile konur.
3. Kanserde PH genellikle multifaktöriyel olup tüm alt tipler görülebilir.
4. PVOH ve PTTM nadir ancak yüksek mortaliteli kritik alt tiplerdir.
5. Yönetim; sorumlu ajanın kesilmesi ve altta yatan nedene yönelik tedaviye dayanır.

Antrasiklin Tedavisi ve Kardiyovasküler Etkileri

1960'larda keşfedilen antrasiklinler, onkolojideki tüm gelişmelere rağmen meme kanseri ve lenfoma başta olmak üzere birçok malignitenin tedavisinde halen temel taşlardan biridir. Bununla birlikte, güçlü antitümör etkinlikleri kümülatif doza bağlı gelişen ve uzun vadeli hasta yönetimini zorlaştıran kardiyotoksisite riski ile sınırlanmaktadır.[182,183] Antrasiklin maruziyeti ile sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği (KY) arasında geri dönüşsüz olabilen güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Klinik tablo akut gelişebileceği gibi, tedaviden aylar, hatta yıllar sonra ortaya çıkan kronik kardiyotoksisite şeklinde de görülebilir.[184,185] Doksorubisin eşdeğeri olarak 250 mg/m² üzerindeki kümülatif dozlar kardiyotoksisite riskini belirgin şekilde artırırken, 400–550 mg/m² üzerindeki dozlar çok yüksek risk kategorisine girmektedir. En yaygın kullanılan antrasiklinler doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisindir. Doğru risk değerlendirmesi için kümülatif dozların doksorubisin eşdeğeri olarak ifade edilmesi gerekmektedir (Tablo 24). Tedavi öncesi kardiyovasküler (KV) risk değerlendirmesi; mevcut hastalıklar, yaş ve eşlik eden risk faktörleri dikkate alınarak HFA-ICOS risk skorlaması ile yapılmalı ve izlem stratejisi buna göre planlanmalıdır.[3]

Antrasiklinlerin Kardiyotoksik Mekanizması

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin altında yatan biyolojik mekanizmaların anlaşılması, koruyucu ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. En yaygın kabul gören mekanizma oksidatif stres hipotezidir. Antrasiklinler hücre içine girdikten sonra redoks reaksiyonlarına katılarak reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır; bu durum DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve hücresel bütünlük kaybı ile sonuçlanır. Buna ek olarak, antrasiklinlerin mitokondri üzerine doğrudan etkileri kardiyomiyozit disfonksiyonunu derinleştirir. Mitokondri iç zarındaki kardiyolipine yüksek afinite göstererek burada biriken bu ajanlar, enerji üretimini bozmakta ve mitokondriyal DNA hasarına yol açmaktadır. Hücresel düzeyde ise antrasiklin maruziyeti apoptotik sinyal yollarını ve kalsiyum homeostazını bozar, sarkomer yapısının önemli bir bileşeni olan titin sentezini azaltır.

Son yıllarda elde edilen veriler, topoizomeraz IIβ (Top2β) enzimine bağlı mekanizmaların doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisitenin temel belirleyicilerinden biri olduğunu göstermektedir. Doksorubisin–Top2β–DNA kompleksinin oluşumu, çift zincirli DNA kırıklarına ve kardiyomiyozit ölümüne neden olur. Sonuç olarak, bu çoklu ve birbirini tetikleyen mekanizmalar organ düzeyinde sol ventrikül kasılma disfonksiyonu ve KY gelişimi ile sonuçlanır.[3,186]

Risk Değerlendirme ve Kardiyovasküler İzlem

Bazal Kardiyovasküler Değerlendirme

Antrasiklin tedavisi planlanan tüm hastalarda, tedavi öncesi kapsamlı bir bazal KV değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, hastanın mevcut KV durumunun ortaya konması, bireysel KV riskinin belirlenmesi ve tedavi süreci ile uzun dönem izlem için güvenilir bir referans oluşturması açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca antrasiklinlerin yalnızca tedavi sürecinde değil, tedavi sonrasında da yıllar boyunca sürebilen KV etkileri oluşturabilmesi nedeniyle, bazal değerlendirme yaşam boyu KV risk yönetiminin ilk basamağı olarak kabul edilmelidir. Bazal değerlendirme: ayrıntılı klinik öykü, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografik (TTE) inceleme ve kardiyak biyobelirteçlerin birlikte ele alındığı sistematik bir yaklaşım gerektirir. İlk aşamada ayrıntılı klinik öykü alınmalı ve antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite riskini artırabilecek faktörler dikkatle sorgulanmalıdır. Öncelikle,

Tablo 24. Antrasiklin doz dönüşümü ve eşdeğerlikleri

İlaç	Doksorubisin eşdeğeri için erişkin dönüşüm katsayısı (mg/m²)	Doksorubisin eşdeğeri için pediatrik dönüşüm katsayısı (mg/m²)	Maksimum kümülatif doz (mg/m²)
Doksorubisin	1	1	450–550*
Epirubisin	0.67–0.8	0.61	900
Daunorubisin	0.5–0.6	1	450–550*
İdarubisin	5	3.667	150
Mitoksantron	4–10.5	3.929	140

Doksorubisin eşdeğer dozlarda farklı antrasiklin ajanların kardiyotoksisite risklerini karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Kardiyotoksisite riski özellikle yüksek kümülatif dozlarda belirgin olarak artar.
*Maksimum yaşam boyu maruziyet dozu, doksorubisin ve daunorubisin için genellikle 450–550 mg/m² olarak kabul edilir. Bu eşik değerlerin üzerinde kardiyotoksisite riski belirgin şekilde artmaktadır.

KY, kardiyomiyopati veya kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyonun varlığı, hastayı doğrudan çok yüksek risk grubuna yerleştiren en önemli belirleyicilerdir. Buna karşılık geçirilmiş miyokard enfarktüsü, perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass greftleme öyküsü, stabil anjina, ciddi kapak hastalığı, daha önce antrasiklin kullanımı ve torasik radyoterapi öyküsü yüksek risk belirleyicileri olarak kabul edilir. Özellikle torasik radyoterapi öyküsü önemlidir; çünkü radyasyonun oluşturduğu vasküler ve miyokardiyal hasar ile antrasiklinlerin doğrudan miyosit toksisitesi sinerjistik etki göstererek KY riskini belirgin şekilde artırabilir. Klinik veriler, antrasiklin ve radyoterapi birlikteliğinde uzun dönem KY insidansının anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermektedir.

Benzer şekilde hipertansiyon, diyabet mellitus, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi, obezite, sigara kullanımı, ileri yaş ve diğer komorbiditeler de toplam risk yükünü artırır. Bu risk faktörlerinin varlığı, yalnızca kardiyotoksisite gelişimini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda gelişen kardiyak disfonksiyonun klinik olarak daha erken ve daha ağır seyretmesine katkıda bulunur.[3,187]

Risk sınıflamasında hastanın yalnızca mevcut hastalıkları değil, önceki tedavi maruziyetleri de dikkate alınmalıdır. Daha önce antrasikline maruziyeti olan hastalarda kümülatif doz önem taşımaktadır. Doksorubisin eşdeğeri 250 mg/m² ve üzerindeki toplam dozlar daha yüksek riskle ilişkilendirilmekle birlikte, güncel veriler kardiyak hasarın ilk dozdan itibaren başlayabileceğini ve kesin bir güvenli doz kavramından söz etmenin güç olduğunu göstermektedir. Ayrıca çocukluk veya genç erişkinlik döneminde antrasiklin almış bireylerde, yıllar sonra yeniden tedavi gündeme geldiğinde kırılganlığın derecesi her zaman net olarak öngörülememektedir. Benzer biçimde torasik radyoterapi sonrası gelişen radyasyon ilişkili kalp hastalığı, çoğu zaman 5–20 yıl sonra ortaya çıkan sinsi bir süreçtir ve ortalama kalp dozu düşük olsa bile, özellikle koroner arterlerin maruz kaldığı bölgesel yüksek dozların uzun dönem klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir.[3,187]

Bazal fizik muayene hemodinamik durumun ve mevcut ya da subklinik kardiyak disfonksiyon bulgularının değerlendirilmesini içermelidir. Kan basıncı, kalp hızı, ritim ve konjesyon bulguları dikkatle incelenmelidir. Özellikle hipertansiyon, antrasiklin ilişkili kardiyak disfonksiyon gelişiminde güçlü bir öngörücü olarak kabul edilmekte olup, tedavi öncesinde optimal kontrol büyük önem taşımaktadır.

EKG, bazal kalp ritmini ve iletim sistemi anormalliklerini değerlendirmede ilk basamak incelemedir. Özellikle QTc uzaması, iletim bozuklukları ve önceden var olan aritmik zemin kaydedilmelidir.

Ekokardiyografi, kanser tedavisi öncesinde ve tedavi süresince sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) lineer yöntemler yerine volumetrik yöntemlerle değerlendirilmesi önerilir. Tercihen üç boyutlu LVEF (3D LVEF) ölçümü yapılmalı ve değerlendirmeye global longitudinal strain (GLS) ölçümü de eklenmelidir. Üç boyutlu ölçüm mümkün değilse LVEF, iki boyutlu Simpson yöntemiyle hesaplanmalıdır.

Başlangıç LVEF değerinin <%50 olması yüksek, %50–54 arasında olması ise orta risk göstergesidir. GLS, özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken saptanmasına yardımcı olan duyarlı bir parametredir. İzlemde GLS'nin başlangıca göre >%15 göreceli azalması, klinik olarak anlamlı değişiklik için önerilen eşiktir ve asemptomatik hafif kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyonun tanı ölçütlerinden biridir. Antrasiklin tedavisi sırasında ekokardiyografik izlem, hastanın başlangıç kardiyovasküler riskine ve kümülatif antrasiklin dozuna göre planlanmalıdır. Ayrıca, başlangıç sol ventrikül diyastol sonu hacmindeki artış, LVEF korunmuş olsa bile majör kardiyovasküler olay riskinde artışla ilişkilidir.[3,26,187]

Antrasiklin tedavisi planlanan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin bazal düzeylerinin ölçülmesi, tedavi sürecince gelişebilecek subklinik miyokardiyal hasarın erken dönemde saptanabilmesi açısından önemli bir referans noktası oluşturur. Özellikle yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinler (cTN), antrasiklinlere bağlı miyosit hasarının en erken göstergelerinden biri olup, tedavi sırasında ortaya çıkabilecek kardiyotoksisitenin öngörülmesinde prognostik değer taşır. Natriüretik peptidler (NP) ise daha çok hemodinamik yüklenmeyi ve gelişmekte olan ventrikül disfonksiyonunu yansıtır.[3,17]

Bazal dönemde yüksek troponin veya natriüretik peptid düzeyleri, özellikle yüksek riskli hasta gruplarında, tedavi sürecince kardiyak disfonksiyonun gelişme olasılığının arttığına işaret edebilir. Bununla birlikte, antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite çoğu zaman biyobelirteçlerdeki minimal değişikliklerle başlayabileceğinden, mutlak değerlerden ziyade tedavi sürecince gözlenen seri ölçümlerdeki değişimler klinik açıdan daha anlamlıdır.[188,189]

Ancak onkoloji hastalarında biyobelirteçler için kesin ve tüm popülasyona genellenebilir eşik değerler henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle biyobelirteç sonuçları, hastanın yaşı, böbrek fonksiyonları, eşlik eden KV hastalıkları ve tedaviye bağlı diğer sistemik etkiler göz önünde bulundurularak bütüncül bir yaklaşımla yorumlanmalıdır.[3,17]

Son olarak, troponin yüksekliği miyokardiyal hasarı göstermekle birlikte, tek başına biyobelirteç anormalliklerine dayanarak antrasiklin tedavisinin kesilmesi önerilmez. Klinik değerlendirme ve kardiyak görüntüleme bulguları ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.[3] Ayrıca mevcut veriler, erken dönemde saptanan ve uygun şekilde tedavi edilen antrasiklin ilişkili sol ventrikül disfonksiyonunun geri dönüşümlü olabileceğini, geç tanı konulan olgularda ise progresyonunun daha olası olduğunu göstermektedir. Bu nedenle erken tanı ve yakın izlem stratejileri prognoz açısından belirleyicidir.

Antrasiklin Tedavisi Sırasında Kardiyovasküler Değerlendirme

Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite, doz bağımlı ve kümülatif olarak gelişen bir süreçtir. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu veya semptomatik KY şeklinde ortaya çıkabilir. Erken dönemde gelişen miyokardiyal hasarın geri dönüşlü olabilmesi nedeniyle, tedavi süresince yapılan sistematik izlem, kardiyotoksisitenin en müdahale edilebilir aşamada saptanması açısından kritik öneme sahiptir.

Klinik değerlendirme, kardiyak biyobelirteçler (cTn ve NP), EKG ve seri TTE'yi (mümkünse 3D LVEF ve GLS dahil) içeren multimodal bir yaklaşım hem subklinik hem de belirgin kardiyak disfonksiyonun zamanında tanınmasına olanak sağlar. Tedavi sırasındaki izlemin temel amacı, kardiyotoksisite riskini dinamik olarak yeniden sınıflandırmak; böylece kardiyoprotektif tedaviyi erken başlatmak, gerektiğinde onkolojik tedavi planını uyarlamak ve uzun dönem KV morbiditeyi azaltmaktır.

Antrasiklin tedavisi sırasında EKG izleme, öncelikle QTc uzaması, yeni iletim bozuklukları ve aritmiler dahil olmak üzere tedaviye bağlı elektriksel anormallikleri tespit etmek için kullanılır. Ekokardiyografi, antrasiklin tedavisi sırasında gelişebilecek yapısal ve fonksiyonel kardiyak değişiklikleri tespit etmek için birincil görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. GLS, miyokardiyal performans indeksi ve duvar stresi değerlendirmesi gibi gelişmiş tekniklerin kullanımı teşvik edilmektedir. Bu yöntemler, belirgin sistolik bozukluk gelişmeden önce subklinik kardiyotoksisiteyi tespit etmek için daha duyarlıdır.

Antrasiklin tedavisi alan yetişkinlerde, tedavi tamamlandıktan sonra 12 ay içinde ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalar daha yakından izlenmeli; her iki tedavi döngüsünde ve tedaviden sonraki üç ay içinde görüntüleme yapılmalıdır.[190] Orta riskli bireyler için, kümülatif antrasiklin dozu ≥ 250 mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri ulaştığında ek bir değerlendirme önerilir; düşük riskli hastalarda ise, özellikle yeni klinik endişeler ortaya çıkarsa, aynı doz eşiğinde ek ekokardiyografi düşünülebilir.

Antrasiklin tedavisi sırasında cTn ve NP izlenmesi, miyokardiyal hasarın erken dönemde saptanmasına önemli katkı sağlar. Bu biyobelirteçlerdeki yükselmeler, sol ventrikül fonksiyonundaki bozulmadan önce ortaya çıkarak subklinik kardiyotoksisite için değerli bir öngörü sunar.[191] Biyobelirteç izlemi, hastanın başlangıç risk düzeyine göre düzenlenmelidir. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda, her kemoterapi döngüsü öncesinde ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. ve 12. aylarda ölçüm yapılması önerilir. Orta riskli hastalarda ve kümülatif doksorubisin dozu ≥250 mg/m² olan düşük riskli hastalarda ise her iki döngüde bir ve tedavi sonrası ilk 3 ay içinde biyobelirteç değerlendirilmesi düşünülebilir. Düşük riskli bireylerde de yeni semptomlar geliştiğinde veya ek risk faktörleri ortaya çıktığında benzer aralıklarla izlem yapılması uygun olabilir.3 Antrasiklin temelli kemoterapi alan hastalarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2022 Kardiyo-Onkoloji kılavuzunun önerdiği izlem stratejisi Tablo 25'te gösterilmiştir.

Antrasiklin tedavisi sırasında ek görüntüleme yöntemleri, özellikle ekokardiyografinin yetersiz kaldığı durumlarda kardiyak yapı ve fonksiyonun daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kalp yapısını, fonksiyonunu ve doku karakterizasyonunu kapsamlı bir şekilde inceleme olanağı sunduğu için, ekokardiyografik pencerelerin suboptimal olduğu veya miyokardiyal ödem, fibrozis ya da perfüzyon bozuklukları gibi doku düzeyinde bilgi gerektiği durumlarda tercih edilen yöntemdir. Bu nedenle, TTE'nin mevcut olmadığı, tanısal olmadığı veya yapısal ya da fonksiyonel anormallikleri açıklamakta yetersiz kaldığı koşullarda kardiyak MRG'nin kullanılması önerilir. Kardiyak MRG'nin kullanılamadığı veya kontrendike olduğu durumlarda ise MUGA alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir; ancak radyasyon maruziyeti ve doku karakterizasyonundaki sınırlılıklar nedeniyle kullanımı günümüzde azalmıştır. Onkolojik evreleme amacıyla yapılan toraks bilgisayarlı tomografileri ise perikardiyal efüzyon, koroner arter kalsifikasyonu, kapak patolojileri veya intrakardiyak kitleler gibi KV bulguları tesadüfen ortaya çıkarabilir. Her ne kadar kardiyotoksisite izlemi için rutin olarak kullanılmasa da, bu tür insidental bulgular ek kardiyak değerlendirme gereksinimine işaret edebilir.[3]

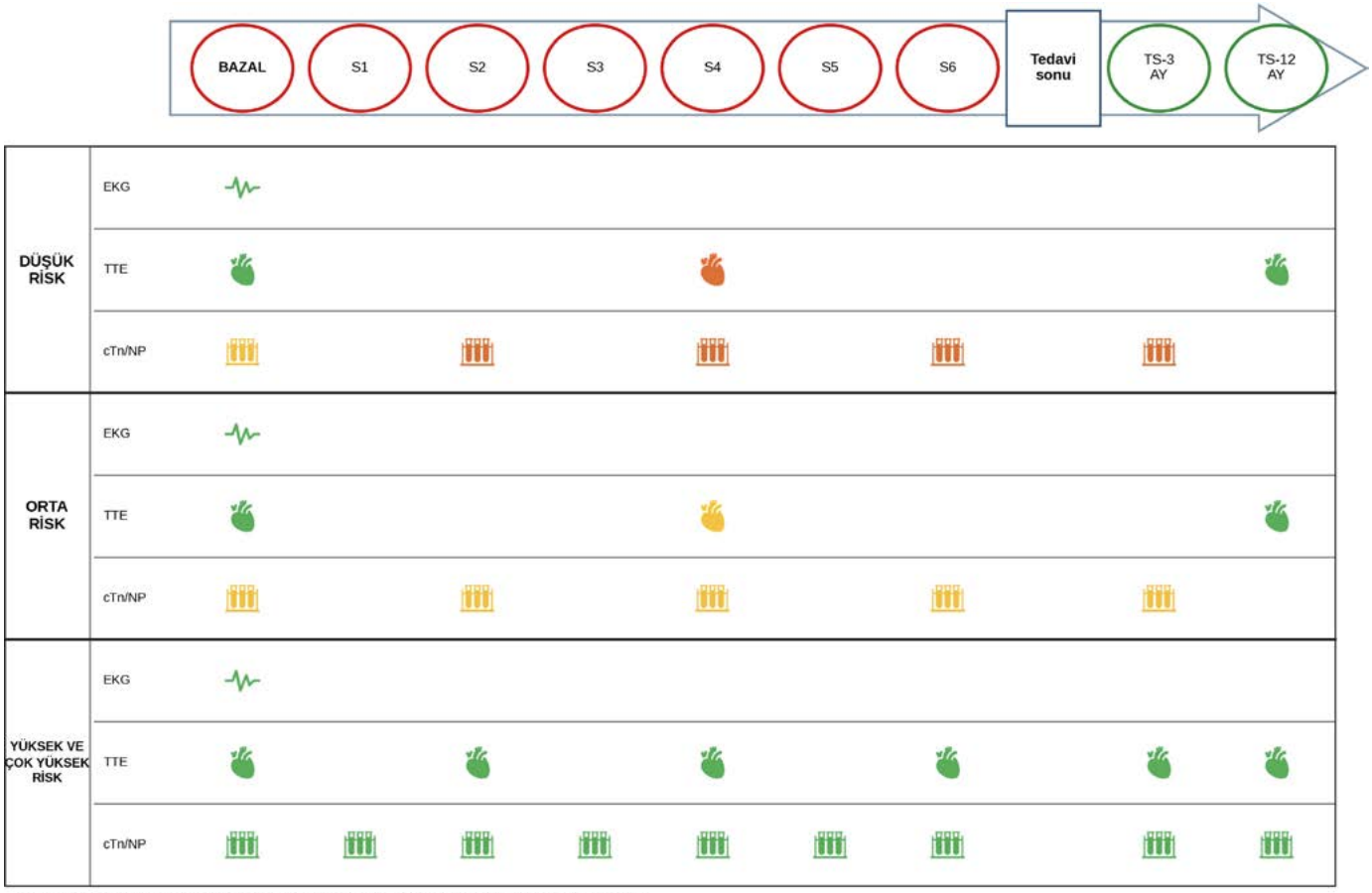
Kardiyotoksisitenin Primer Önlenmesi

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin primer önlenmesi, tek bir yaklaşımla sınırlı olmayıp çok yönlü stratejilerin birlikte uygulanmasını gerektirir. Bu kapsamda, infüzyon protokollerinin optimize edilmesi, spesifik kardiyoprotektif ajanların kullanılması, lipozomal formülasyonların tercih edilmesi ve uygun hastalarda nörohormonal tedavilerin eklenmesi temel yaklaşımları oluşturur.

Antrasiklinlerin antitümör etkinliği toplam plazma maruziyeti ile ilişkiliyken, kardiyotoksisite özellikle pik plazma konsantrasyonu (Cmax) ile ilişkilidir. Bu nedenle infüzyon süresinin uzatılması, terapötik etkinliği korurken Cmax'ı azaltarak miyokardiyal maruziyeti sınırlar. Klinik veriler, bolus enjeksiyonlar yerine uzun süreli infüzyonların (24-96 saat) tercih edilmesinin kardiyotoksisiteyi anlamlı ölçüde azalttığını; buna karşın antitümör etkinlikten ödün verilmediğini göstermektedir.[192]

Farmakolojik kardiyoproteksiyon açısından deksrazoksan antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisiteyi önlemek amacıyla onaylanmış tek ajandır. Etkisini, hücre içi demiri şelatlayarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltması ve kardiyomiyositlerde topoizomeraz IIβ aracılı DNA hasarını inhibe etmesi yoluyla gösterir.[193] Özellikle kümülatif antrasiklin dozu ≥300 mg/m² doksorubisin (veya eşdeğeri) düzeyine ulaşan hastalarda kullanımı önerilmektedir. ESC 2022 Kardiyo-Onkoloji kılavuzu da yüksek ve çok yüksek kardiyotoksisite riski bulunan hastalarda, önceden kalp yetmezliği veya normal/azalmış LVEF olanlar da dahil olmak üzere, deksrazoksan kullanımını desteklemektedir. Klinik uygulamada, her antrasiklin küründen en az 30 dakika önce ve doksorubisin ile 10:1 oranında (örneğin, 50 mg/m² doksorubisin için 500 mg/m² deksrazoksan) uygulanması önerilir.[3] Lipozomal antrasiklinler, ilacın farmakokinetiğini ve doku dağılımını değiştirerek antitümör etkinliğini korurken kardiyotoksisiteyi azaltır.[194]

Tablo 25. Antrasiklin kemoterapi izlem protokolü



EKG: Elektrokardiyografi TTE: Transtorasik ekokardiyografi cTn: Kardiyak Troponin NP: Natriüretik Peptid
S: Siklus TS: Tedavi Sonrası

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin öneri sınıflarına göre şekil renklendirilmiştir.

Yeşil Sınıf I, Sarı Sınıf IIA endikasyon ve Turuncu Sınıf IIB endikasyonu temsil etmektedir.

Pegile ve pegile olmayan lipozomal doksorubisin, metastatik meme kanseri için onaylanmıştır; pegile lipozomal doksorubisin ayrıca ilerlemiş yumurtalık kanseri, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu ve multipl miyelom için endikedir. Lipozomal daunorubisin akut lösemi tedavisinde ve önceden sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda daha güvenli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle yüksek veya çok yüksek KV riski taşıyan hastalarda lipozomal formların tercih edilmesi düşünülmelidir.[3]

Kanser tedavisi sırasında özellikle antrasiklin içeren rejimlerde kardiyotoksisitenin önlenmesi amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve beta-blokerlerin (BB) kullanımı uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak son yıllarda gerçekleştirilen geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda, düşük ve orta riskli hastalarda nöro-hormonal blokajın faydaları sorgulanmış; bunun yerine yüksek riskli hastaları hedefleyen yeni nesil ajanlar ile biyobelirteç veya görüntüleme rehberli stratejiler ön plana çıkarılmıştır.

Erken evre meme kanseri hastalarında kandesartan (ARB) ve metoprololün (BB) koruyucu etkilerini 2 × 2 faktöriyel randomize tasarımla inceleyen PRADA çalışmasının uzun dönem verileri dikkat çekicidir. Yaklaşık iki yıllık uzatılmış takipte, kandesartan tedavisinin LVEF'de düşüşü kalıcı olarak önleyemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, kandesartan sol ventrikül diyastol sonu hacminde küçük bir azalma sağlamış ve GLS değerindeki bozulmayı kısmen hafifletmiştir. Metoprololün ise uzun dönemde LVEF veya troponin düzeyleri üzerinde anlamlı bir faydası gösterilememiştir.[195]

PROACT çalışması, yüksek doz antrasiklin (≥300 mg/m^2 doksorubisin eşdeğeri) alan meme kanseri ve lenfoma hastalarında enalaprilin (ACE-İ) etkinliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, kemoterapi sonrası birinci ayda enalaprilin troponin T salınımını önlemede plaseboya üstün olmadığı (%77,8 enalapril vs. %83,3 plasebo) ve LVEF düşüşü açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir.[190]

Kardiyoproteksiyonun biyobelirteç ve görüntüleme rehberliğinde değerlendirilmesine odaklanan Cardiac CARE ve SUCCOUR çalışmaları önemli veriler sunmaktadır. Cardiac CARE çalışmasında, tüm hastalara profilaktik tedavi vermek yerine biyobelirteç rehberli bir yaklaşım benimsenmiş; antrasiklin tedavisi sırasında yüksek duyarlılıklı troponin I (hs-cTnI) düzeyi yükselen hastalara kandesartan ve karvedilol (BB) kombinasyonuna başlanmıştır. Ancak bu stratejinin altıncı ay sonunda LVEF veya GLS düşüşünü önlemede belirgin bir klinik fayda sağlamadığı görülmüştür. Bu bulgu, yalnızca troponin yüksekliğine dayalı erken tedavi yaklaşımının sınırlılıklarını ortaya koymaktadır.[191] SUCCOUR çalışması ise

görüntüleme rehberli yaklaşımı değerlendirmiştir. Bu çalışmada nörohormonal tedavinin (ACE-İ/ARB ve BB) yalnızca LVEF düşüşüne göre değil, GLS rehberliğinde de başlatılması incelenmiştir. Bir yıllık takip sonunda, mutlak LVEF düşüşü açısından gruplar arasında belirgin fark saptanmamakla birlikte, GLS kılavuzluğunda tedavi edilen grupta kardiyotoksisite kriterlerini karşılayan hasta sayısının anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.[196,197]

Standart ACE-İ/ARB ve beta-blokerlerin sınırlı etkinliği araştırmaları farklı moleküllere yönlendirmiştir. Bu alandaki en dikkat çekici çalışmalardan biri olan SARAH çalışmasında, antrasiklin tedavisi alan yüksek riskli hastalarda sakubitril/valsartan (ARNI) değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu tedavinin plaseboya kıyasla kardiyotoksisite riskinde %77 oranında relatif azalma sağladığını göstermiştir. Ayrıca, plasebo grubunda GLS'de %6,65 oranında bozulma izlenirken, ARNI grubunda %2,55 oranında iyileşme saptanmıştır. Bu bulgular, ARNI'lerin yüksek riskli hastalarda güçlü kardiyoprotektif olabileceğini düşündürmektedir.[198]

STOP-CA çalışması ise özellikle yüksek doz antrasiklin alan lenfoma hastalarında statinlerin rolünü değerlendirmiştir. Bir yıl boyunca profilaktik atorvastatin (40 mg/gün) kullanımı, 12. ay sonunda LVEF'de ≥%10 düşüş görülme oranını %22'den %9'a indirerek anlamlı bir kardiyoproteksiyon sağlamıştır.[199]

Genel olarak, mevcut kanıtlar düşük ve orta riskli hastalarda rutin nörohormonal blokajın sınırlı fayda sağladığını düşündürmektedir. Biyobelirteç temelli yaklaşımların tek başına yeterli olmadığı, buna karşın daha duyarlı görüntüleme yöntemlerinin tedavi zamanlamasında yol gösterici olabileceği anlaşılmaktadır. Güncel eğilim ise kardiyotoksisite açısından yüksek riskli hastalarda daha etkili ve hedefe yönelik stratejilere yönelmek olup, bu kapsamda statinler ve özellikle sakubitril/valsartan gibi yeni nesil ajanlar ön plana çıkmaktadır.

Klinik Tablo ve Yönetim

Klinik Sınıflandırma

Antrasiklin kardiyotoksisitesi, ortaya çıkış zamanına göre akut veya kronik olmak üzere iki ana klinik forma ayrılır. Kronik kardiyotoksisite ise kendi içinde erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı alt tiplere ayrılır.[200] Her iki formda da KY genellikle sol ventrikül disfonksiyonu ve egzersiz kapasitesinde azalma sonucu olarak gelişir. Akut kardiyotoksisite, antrasiklin tedavisi sırasında hastaların %1'inden azında görülür ve genellikle aritmiler, elektrokardiyografik değişiklikler, KY veya miyokardit-perikardit sendromu şeklinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda, özellikle yüksek kümülatif antrasiklin dozlarına maruz kalanlarda, potansiyel olarak ölümcül KY gelişebilir. Bununla birlikte, bazı kardiyak anormallikler geçici nitelikte olup kanser tedavisinin tamamlanmasının ardından kendiliğinden gerileyebilir; ancak diğer bazı bozukluklar kalıcı özellik göstererek tedavi sonrasında yıllarca ilerlemeye devam edebilir. Erken başlangıçlı kardiyomiyopati, genellikle tedavi sırasında veya tedaviden sonraki ilk yıl içinde gelişir ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, EKG değişiklikleri ve zaman zaman ağır ya da ölümcül KY ile kendini gösterir. Buna karşın, geç başlangıçlı kardiyomiyopati, tedavi sürecinde oluşan ancak uzun yıllar boyunca klinik olarak sessiz seyreden yavaş ilerleyici hücresel ve yapısal değişikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Zamanla ventrikül fonksiyonu bozulur, kardiyomiyozit kaybı, sol ventrikül dilatasyonu, ventrikül duvarında incelme ve kasılma gücünde azalma gelişir.[201]

Tanı ve İzlem

Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon (CTRCD), KY semptomları ile ortaya çıkabileceği gibi, görüntüleme bulguları veya biyobelirteç yükselmeleri ile saptanan asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde de görülebilir. Tanı: yeni gelişen KY semptomlarının varlığı, kardiyak görüntülemede saptanan yeni anormallikler ve/veya kardiyak biyobelirteçlerdeki (troponin, BNP/NT-proBNP) yükselmeler temelinde konur.

Antrasiklin tedavisine devam edilip edilmeyeceğine ilişkin fayda–risk değerlendirmesi için multidisipliner ekip (MDT) tartışması önerilir. ESC tanımına göre, LVEF'de ≥%10'luk yeni bir azalma ile birlikte değerin <%50'ye düşmesi CTRCD tanısı için yeterlidir. Ayrıca bazal değere göre >%15'lik göreceli GLS azalması veya kardiyak biyobelirteçlerde yeni yükselmeler, özellikle asemptomatik olgularda tanıyı destekler. Bu nedenle değerlendirme klinik semptomlar, LVEF değişimi, miyokardiyal strain parametreleri ve biyobelirteç dinamiklerinin birlikte yorumlanmasına dayanır.

CTRCD, semptomların varlığına ve LVEF eşiklerine göre sınıflandırılır. Semptomatik CTRCD, LVEF değerinden bağımsız olarak doğrulanmış KY sendromunun klinik olarak varlığı ile tanımlanır. Buna karşılık, asemptomatik CTRCD, LVEF azalmasının derecesine göre sınıflandırılır: LVEF <%40 olduğunda şiddetli, LVEF %40–49 aralığında olduğunda orta ve LVEF ≥%50 olduğunda hafif olarak değerlendirilir.[3,202]

Antrasiklinle İlişkili Kardiyotoksisitenin Yönetimi

Şiddetli semptomatik CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin kemoterapisinin durdurulması önerilmektedir. Sol ventrikül fonksiyonu optimal KY tedavisi altında tamamen düzeldikten ve MDT değerlendirmesi yapıldıktan sonra, antrasiklin tedavisine yeniden başlanması düşünülebilir. Yeniden başlama kararı alındığında, sonraki her kemoterapi döngüsünde kardiyoprotektif stratejiler uygulanmalı ve yakın kardiyak izlem sağlanmalıdır.

Orta derecede semptomatik veya orta-şiddetli asemptomatik CTRCD gelişen hastalarda antrasiklin tedavisinin geçici olarak kesilmesi önerilir. Hafif semptomatik CTRCD olgularında ise tedavinin devamı veya kesilmesi, MDT değerlendirmesi doğrultusunda, onkolojik öncelikler ve bireysel kardiyak risk göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

Antrasiklin tedavisi sırasında semptomatik CTRCD veya asemptomatik orta ya da şiddetli CTRCD gelişen tüm hastalarda, kılavuzlara uygun KY tedavisi endikedir. Özellikle tedavi edilmemiş hipertansiyon, antrasiklin tedavisi sırasında KY gelişimi için doğrulanmış bir risk faktörü olup optimal kan basıncı kontrolünün CTRCD progresyonunu azaltmadaki önemini vurgulamaktadır.

Önerilen tedavi seçenekleri arasında ACE-İ veya ARB'ler, ARNI, BB, sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörü ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri yer almakta olup, bu ajanlar 2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzu doğrultusunda hedef dozlara titre edilmelidir.

Hafif asemptomatik CTRCD (LVEF ≥%50) bulunan hastalarda antrasiklin tedavisi kesintisiz sürdürülebilir; ancak bu hastalarda ACE-İ/ARB ve/veya BB tedavisi düşünülmeli ve yakın kardiyak biyobelirteç takibi ile strain görüntüleme yapılmalıdır.

CTRCD gelişmiş ve sol ventrikül fonksiyonu KY tedavisi altında toparlanmış hastalarda, antrasiklin tedavisine yeniden başlama kararı MDT tarafından değerlendirilmelidir. Hafif veya orta dere-

cede semptomatik CTRCD ya da orta-şiddetli asemptomatik CTRCD gelişmiş hastalarda, antrasiklin tedavisinin sürdürülmesi için güçlü bir klinik gerekçe varsa, kılavuzlara uygun KY tedavisine ek olarak bazı stratejiler uygulanabilir. Bu stratejiler arasında antrasiklin dozunun mümkün olduğunca azaltılması, lipozomal antrasiklin preparatlarına geçiş ve her kemoterapi döngüsünden önce deksrazoksan ile ön tedavi yer almaktadır.

Tüm hastalarda kemoterapi öncesi ve tedavi süresince uygulanan aerobik egzersiz, ek kardiyoprotektif fayda sağlayabileceğinden teşvik edilmelidir. CTRCD gelişmiş ve antrasiklin tedavisine yeniden başlanan hastalar ile tedaviye devam eden hafif asemptomatik CTRCD olgularında, her 1–2 kemoterapi döngüsünde yakın kardiyak izlem önerilmektedir.[3]

Uzun Dönem Takip

Antrasiklin temelli tedavi tamamlandıktan sonra, KV durumunun yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. LVEF'in %40'ın altına düşmesi veya kardiyak biyobelirteçlerde artış gibi kalıcı ya da ilerleyici bozuklukların varlığı, kardiyoprotektif tedavinin başlatılmasını gerektirir. Yüksek riskli sağ kalan bireylerde ömür boyu kardiyak izlem önerilmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde kanser tedavisi gören sağ kalanlarda uzun dönem KV komplikasyonları önemli bir klinik sorundur. Kardiyotoksik tedaviler—antrasiklinler, mitoksantron ve göğüs radyoterapisi—yalnız CTRCD gelişiminde değil, aynı zamanda kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı, aritmiler, perikard hastalıkları ve erken KV mortalite riskinde artışa da yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalar artmış KV riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Modifiye edilebilir risk faktörleri (obezite, fiziksel aktivite eksikliği, sigara, alkol, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet) açısından yıllık tarama yapılması önerilmektedir. Genç kadınlar gebelik öncesi veya ilk trimesterde kan basıncı, lipid profili, açlık glukozu, HbA1c, EKG ve TTE ile değerlendirilmelidir. Uzun dönem izlem kümülatif antrasiklin dozu temelinde risk sınıflamasını içermelidir. Kanser tanısından yaklaşık 5 yıl sonra yapılan LVEF değerlendirmesi, uzun dönem risk yönetimini iyileştirmede önemli bir araçtır. Özellikle LVEF'in %40–49 aralığında olması, ilerleyen dönemde LVEF'in %40'ın altına düşme riskini yaklaşık sekiz kat artırmaktadır. Bu doğrultuda, yüksek riskli çocukluk çağı ve ergenlik dönemi sağ kalanlarında da ekokardiyografik değerlendirme her 2 yılda bir, orta riskli hastalarda ise her 5 yılda bir önerilmektedir.[203]

HAFIZA KUTUSU

1. Antrasiklin kardiyotoksisitesi kümülatif doza bağlıdır ve risk özellikle 250 mg/m² üzerindeki dozlarda belirgin artar.
2. Kardiyak hasar akut gelişebileceği gibi yıllar sonra ortaya çıkabilir ve sıklıkla sol ventrikül disfonksiyonu ile seyreder.
3. Temel mekanizmalar oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve Topoizomeraz IIβ ilişkili DNA hasarıdır.
4. Tedavi öncesi değerlendirme EKG, ekokardiyografi (LVEF ve mümkünse GLS) ve kardiyak biyobelirteçleri içermelidir.
5. GLS'de %15 azalma veya troponin yükselmesi erken kardiyotoksisite göstergesidir.
6. Yüksek riskli hastalarda deksrazoksan, lipozomal formlar ve infüzyon süresinin uzatılması kardiyotoksisiteyi azaltabilir.

HER-2 Hedefli Tedaviler ve Kardiyotoksisite: Mekanizmalar, Klinik Etkiler ve İzlem Önerileri

Günümüzde human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) pozitif kanserlerde bu reseptöre yönelik ajanlar tedavinin temel taşlarından biridir. Anti-HER2 tedaviler, etki mekanizmalarına göre üç ana gruba ayrılır: 1) Monoklonal Antikorlar (mAb), HER-2 reseptörünün ekstrasellüler kısmını hedefler (Trastuzumab, Pertuzumab, Margetuximab); 2) Antikor-İlaç Konjugatları (ADC), HER-2'ye yönelik antikor+sitotoksik ajanlardır. (Adotrastuzumab emtasine (T-DM1), Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)). 3) Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI). HER-2'nin hücre içi tirozin kinaz kısmını inhibe ederler (Lapatinib, Neratinib, Tukatinib. Şekil 16'da ajanlar özetlenmiştir. Neoadjuvan ya da adjuvan tedavi bağlamında halihazırda klinik kullanıma giren anti-HER2 ajanlar trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine ve neratinib olarak sıralanabilir. Hastalık metastatik evreye ilerlediğinde tedavi seçenekleri genişler ve trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine, tukatinib ile trastuzumab-deruxtecan gibi hedefe yönelik ilaçlar devreye girer. Bunun yanı sıra trastuzumab HER-2 pozitifliği gösteren metastatik mide adenokarsinomlarında da tercih edilmekte olup platin temelli kemoterapiye ek olarak kapesitabin veya 5-FU ile birlikte uygulanabilmektedir. Bu tedaviler sağkalımı anlamlı şekilde artırmış olmakla birlikte kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin düzeyde toksisite riski taşımaktadır.[3,204] Bu nedenle kardiyoonkoloji pratiğinde HER-2 hedefli tedaviler, kardiyak güvenlik açısından yakından takip edilmesi gereken ana başlıklardan biri haline gelmiştir. Anti-HER-2 tedavileri, hastaların yaklaşık %15–20'sinde sol ventrikül disfonksiyonu gelişimine yol açabilir; çoğu reversibl olmakla birlikte düzenli kardiyak takip yapılmadığında veya kardiyak riski yüksek bireylerde bu tablo ileri dönemde belirgin kalp yetersizliğine kadar ilerleyebilir.[205,206] Öte yandan, SAFE-HEaRt çalışması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40–%49 aralığında olan HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda, kardiyoprotektif tedavi (β-bloker+anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi)/anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)) ve yakın kardiyak izlem altında HER-2 hedefli ajanların güvenle uygulanabileceğini prospektif olarak göstermiştir. Çalışmanın birincil sonlanım kriterlerine göre hastaların %90'ının planlanan onkolojik tedaviyi anlamlı LVEF düşüşü veya kardiyak olay gelişmeden tamamlaması, uygun kardiyolojik ve onkolojik ortak takip yaklaşımının tedavi sürekliliğini mümkün kıldığını ortaya koymuştur.[207]

ANTI-HER 2 AJANLAR: Özet Tablo

Grup	Etki mekanizması	Ajan	Kardiyovasküler Toksisite
1 Monoklonal Antikorlar	Ekstrasellüler HER2 blokajı	• Trastuzumab, • Pertuzumab, • Margetuximab	Geri dönüşümlü LV disfonksiyonu
2 Antikor-İlaç Konjugatları	HER2 hedefli sitotoksik taşıma	• Trastuzumab emtasine, • Trastuzumab deruxtekan	Daha düşük klasik kardiyotoksisite
3 Tirozin kinaz İnhibitörleri	Hücre içi kinaz inhibisyonu	• Lapatinib • Tukatinib • Neratinib	Genellikle hafif

Şekil 16. Anti-HER2 Ajanlar etki mekanizması ve kardiyovasküler toksisite kliniği.

Tablo 26. Antrasiklinler ve anti-HER-2 tedavilerde etki mekanizması ve kardiyotoksisitenin karşılaştırılması

Ajan	Moleküler hedef	Etki mekanizması	Kardiyotoksisite patogenezi	Klinik özellikler	Geri dönüşümlülük
Antrasiklinler	Topoizomeraz-IIβ, mitokondri	Serbest oksijen radikali oluşumu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı	Miyokardiyal nekroz, apoptoz ve fibrozis	Doza bağımlı, kümülatif, geç başlangıçlı KY	Genellikle geri dönüşümsüz
Trastuzumab	HER-2 (ErbB2)	HER-2 sinyalizasyonunun inhibisyonu	Kardiyomiyositlerde HER-2'nin koruyucu sinyal yollarının baskılanması	Doz bağımsız, erken saptanabilir LVEF düşüşü	Çoğunlukla geri dönüşümlü
Pertuzumab	HER-2 (dimerizasyon bölgesi)	HER-2 ve HER-3 heterodimerizasyonunun engellenmesi	Trastuzumaba benzer; ek yapısal hasar yok	Trastuzumab ile birlikte risk hafif artabilir	Genellikle geri dönüşümlü
Dual anti-HER-2 tedavi (Trastuzumab + Pertuzumab)	HER-2 / HER-3	Tamamlayıcı HER-2 blokajı	Hücresel stres yanıtlarının daha belirgin baskılanması	Klinik çalışmalarda düşük–orta risk	Çoğunlukla geri dönüşümlü
Neratinib	HER-1, HER-2, HER-4 (TKI)	İrreversibl tirozin kinaz inhibisyonu	Net mekanizma belirsiz; klinikte belirgin kardiyotoksisite yok	Seçilmiş düşük riskli hasta popülasyonu	Yüksek riskte veri yetersiz

HER, İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü; TKI, Tirozin kinaz inhibitörü; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; KY, Kalp yetersizliği; DNA, Deoksiribonükleik asit.

Patogenez ve Etki Mekanizması

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite; lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla gelişen, miyokardiyal nekroz ve fibrozis ile karakterize, genellikle geri dönüşümsüz bir süreçtir. Trastuzumab ile ilişkili kardiyomiyopati, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisiteden farklı bir mekanizma ile gelişir. Bu tabloda belirgin ultrastrüktürel miyokard hasarı veya miyosit nekrozu genellikle saptanmaz. Temel mekanizma, kardiyomiyositlerde bulunan HER-2 sinyal yolunun fizyolojik koruyucu etkilerinin baskılanmasıdır. Bu nedenle hastaların büyük bir kısmında, tedavinin kesilmesiyle birlikte sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme görülebilir.[208,209]

Preklinik çalışmalar, HER-2 sinyalizasyonunun bozulmasının miyokardın antrasiklinlere ve hemodinamik yüklenmeye karşı duyarlılığını artırdığını göstermektedir. HER geni, normal ve malign meme epitelyal hücrelerinde kritik sinyal iletim fonksiyonlarını düzenleyen bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar. HER gen ailesi: HER-1, HER-2, HER-3 ve HER-4 olmak üzere dört transmembran tirozin kinaz reseptöründen oluşur ve hem normal hem de malign hücrelerde hücre sağkalımı, proliferasyon ve stres yanıtlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu reseptörler, dimerizasyon yoluyla aktive olur ve hücre içi sinyal iletimini başlatır.

Anti-HER2 ajanlar, tümör hücrelerinde bu sinyal yollarını baskılayarak antitümör etki sağlarken, aynı zamanda kardiyomiyositlerdeki koruyucu sinyal mekanizmalarını da etkileyebilir. Trastuzumab, HER-2 reseptörüne bağlanarak sinyal iletimini azaltır ve antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi artırır. Pertuzumab ise trastuzumabdan farklı bir bağlanma bölgesinden etki ederek HER-2/HER-3 heterodimerizasyonunu engeller. Bu iki ilacın birlikte kullanımı (ikili anti-HER-2 tedavisi), HER2 pozitif meme kanserinde tümör yanıtını anlamlı ölçüde artırmaktadır.[210,211]

Neratinib ise HER-1, HER-2 ve HER-4 reseptörlerini hedefleyen küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve ExteNET çalışması sonrasında, trastuzumab tedavisini tamamlayan erken evre HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında uzatılmış adjuvan tedavi amacıyla onay almıştır. Klinik çalışmalarda belirgin kardiyotoksisite bildirilmemiş olmakla birlikte, bu durumun düşük kardiyak risk profiline sahip ve trastuzumab sonrası sol ventrikül fonksiyonu normal olan hastaların seçilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, önceden sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan ya da trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite öyküsü olan hastalarda neratinibin kardiyak güvenliği henüz netlik kazanmamıştır.[212]

Kardiyoonkolojik Takip

HER-2 hedefli tedavi ile ilişkili kardiyotoksisite eskiden çoğunlukla "Tip II" kardiyotoksisite olarak tanımlanırdı. Tip II model, genellikle geri dönüşümlü kardiyak disfonksiyon ile karakterizedir; miyosit nekrozu beklenen bir bulgu değildir. Ancak yeni veriler trastuzumabın miyosit ultrastrüktüründe belirgin olmasa da kalıcı değişikliklere yol açabileceğini, mitokondriyal fonksiyon ve DNA onarım yolaklarında gen ekspresyonunu değiştirebildiğini göstermektedir.

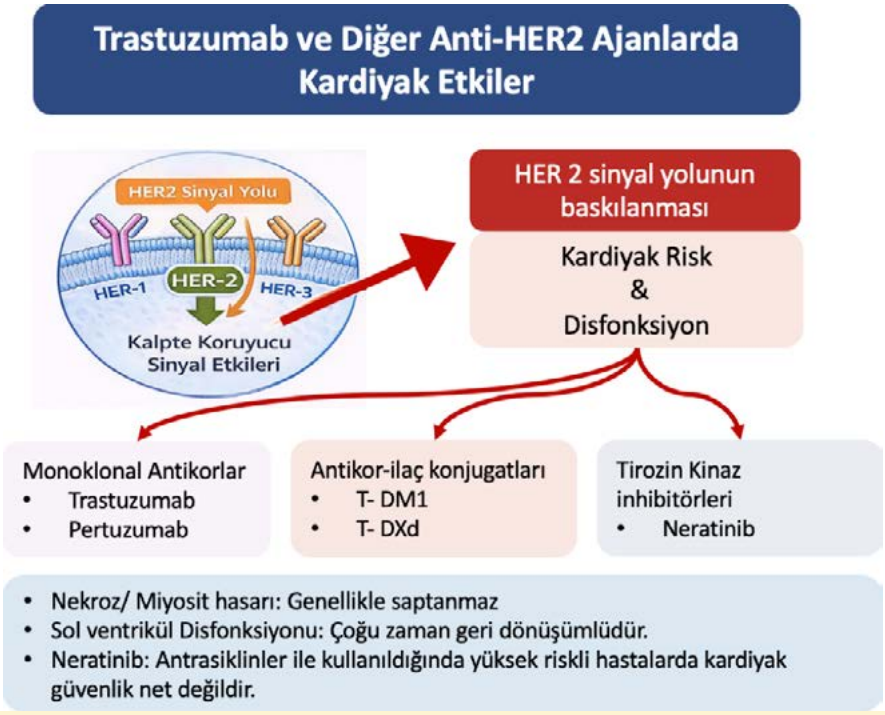
HER-2 tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler risk optimizasyonu mortalite ve tedavi sürekliliği açısından kritik önemdedir. Hipertansiyon, diyabet, obezite ve dislipidemi gibi modifiye edilebilir risklerin kontrolü, egzersiz ve yaşam tarzı düzenlemeleri ile desteklenmelidir. 2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyoonkoloji Kılavuzu HER2 hedefli tedavilerde kardiyotoksisite risk değerlendirmesi ve tarama sıklığı için net takip algoritmaları ve öneriler sunmaktadır. Risk değerlendirmesi Tablo 27'de özetlenmiştir. Bu kılavuza göre HER-2 tedavisi planlanan tüm hastalarda tedavi öncesi kardiyak risk faktörlerinin belirlenmesi, klinik değerlendirme, EKG, troponin ve NT-proBNP ölçümü ile transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılması önerilmektedir. Tedavi öncesi, tedavi süresince ve sonrasında kardiyoonkolojik takip önerileri Şekil 18'de özetlenmiştir.[3]

Tablo 27. Kalp Yetersizliği Derneği ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği'nin (HFA-ICOS) bazal kardiyovasküler risk değerlendirmesi (HER-2 hedefli tedavilerde)

Önceki kardiyovasküler hastalıklar		**Kardiyovasküler risk faktörleri**	
KY/ KMP/ KTİKD öyküsü	**Çok yüksek**	Yaş ≥ 80	**Yüksek**
Ciddi kapak hastalığı	**Yüksek**	Yaş 65-79	Orta (M2)
MI, PKG, CABG öyküsü	**Yüksek**	Hipertansiyon[c]	Orta (M1)
Stabil angina pektoris	**Yüksek**	Kronik böbrek hastalığı[d]	Orta (M1)
Aritmi[a]	Orta (M2)	Diyabetes mellitus[e]	Orta (M1)
Kardiyak görüntüleme		**Yaşam tarzı**	
Bazal değerlendirme sırasında yapılan TTE'de LVEF <%50	**Yüksek**	Sigara içen/içmiş	Orta (M1)
Bazal değerlendirme sırasında yapılan TTE'de LVEF %50-54	Orta (M2)	Obezite (BMI>30kg/m^2)	Orta (M1)
Kardiyak biyobelirteçler		**Kanser tedavisi**	
Yüksek bazal kardiyak troponin (cTn)[b]	Orta (M2)	HER-2 hedefli tedavi öncesi antrasiklin tedavisi[f]	Orta (M1)
Yüksek bazal natriüretik peptid (NP)[b]	Orta (M2)	Daha önceki antrasiklin tedavisi[g]	Orta (M2)
		Daha önceki Trastuzumab tedavisi	**Çok yüksek**
		Sol meme veya mediastene radyoterapi	Orta (M2)

KY, Kalp yetersizliği; KMP, Kardiyomiyopati; KTİKD, kanser tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyon; MI, Miyokard infarktüsü; PKG, Perkütan koroner girişim; CABG, Koroner arter bypass grefti; TTE, Transtorasik ekokardiyografi; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.
Risk düzeyi tanımları: Orta (M1): 1 puan, Orta-2 (M2):2 puan
- Düşük risk: Risk faktörü yok veya yalnızca bir adet Orta-1düzeyinde risk faktörü
- Orta risk:Toplam 2–4 puan orta düzey risk faktörleri
- Yüksek risk: Toplam ≥5 puan orta düzey risk faktörleri veya herhangi bir yüksek risk faktörü
- Çok yüksek risk: Herhangi bir çok yüksek risk faktörünün varlığı

a. Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon.
b. Yerel laboratuvar referans aralığının üst sınırının (ULN) üzerinde.
c. Sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg olması ya da antihipertansif tedavi kullanımı.
d. eGFR <60 mL/dk/1.73 m^2.
e. HbA1c >%7.0 (>53 mmol/mol) olması ya da antidiyabetik tedavi kullanımı.
f. Antrasiklin ile trastuzumabın eş zamanlı uygulanması durumunda yüksek risk kabul edilir.
g. Önceki malignite öyküsü (mevcut tedavi protokolü dışında).



Şekil 17. Trastuzumab ve diğer anti-HER-2 ajanlarda kardiyak etkiler.

Tablo 28. Kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler toksisite

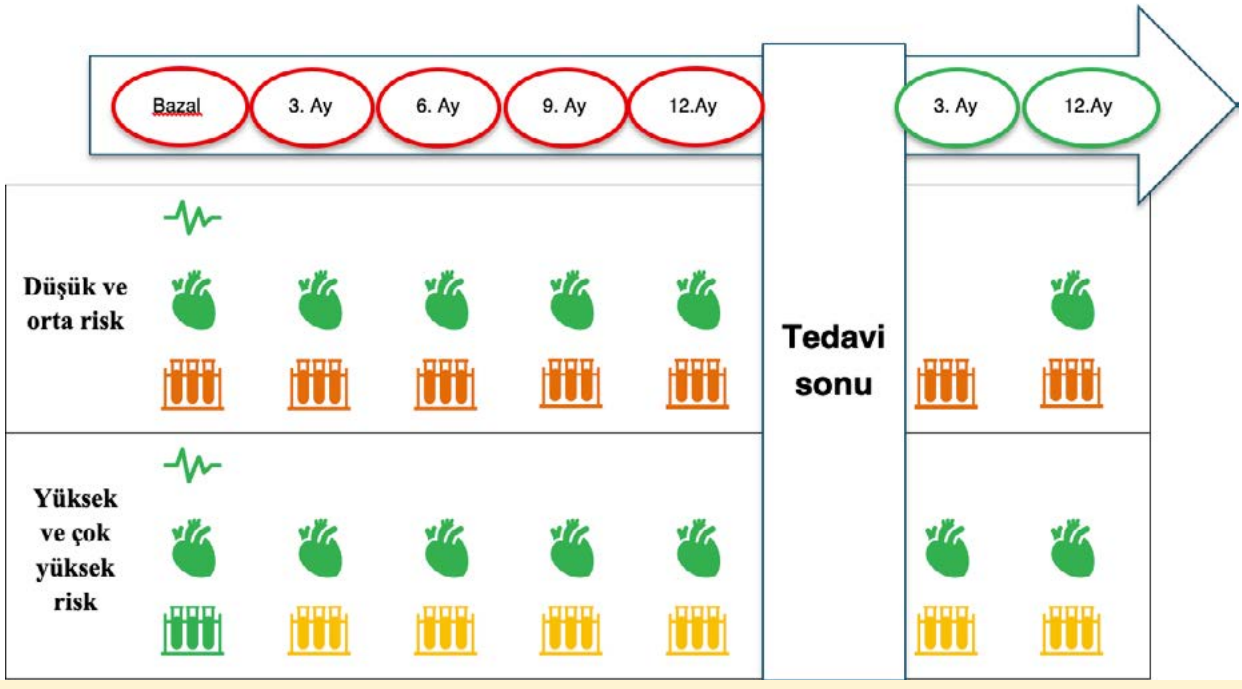
Semptomatik (KY)	
Çok ciddi	İnotropik destek, mekanik dolaşım veya transplantasyon gerektiren KY
Ciddi	KY nedenli hastaneye yatış
Orta	KY tedavisinin veya diüretik dozunun ayaktan tedavi sırasında arttırılması ihtiyacı
Hafif	Hafif KY semptomları, tedavinin yoğunlaştırılmasına gerek yoktur.
Asemptomatik	
Ciddi	Yeni LVEF düşüşü <%40
Orta	LVEF %40-49 iken LVEF' de ≥ %10 ↓ veya < %10 ↓ + GLS'de %15 ↓ veya < %10 ↓ + kardiyak biyobelirteçlerde artış
Hafif	LVEF ≥50 GLS'de %15 ↓ ve/veya kardiyak biyobelirteçlerde artış

• cTnI/cTnT > 99. persentil,
• BNP ≥ 35 pg/mL,
• NT-proBNP ≥ 125 pg/mL
veya bazal değere göre yeni anlamlı artış

KY, Kalp yetersizliği; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; GLS, Global Longitudinal Strain; cTnI, kardiyak Troponin I; cTnT, Kardiyak troponin T; BNP, B-type Natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

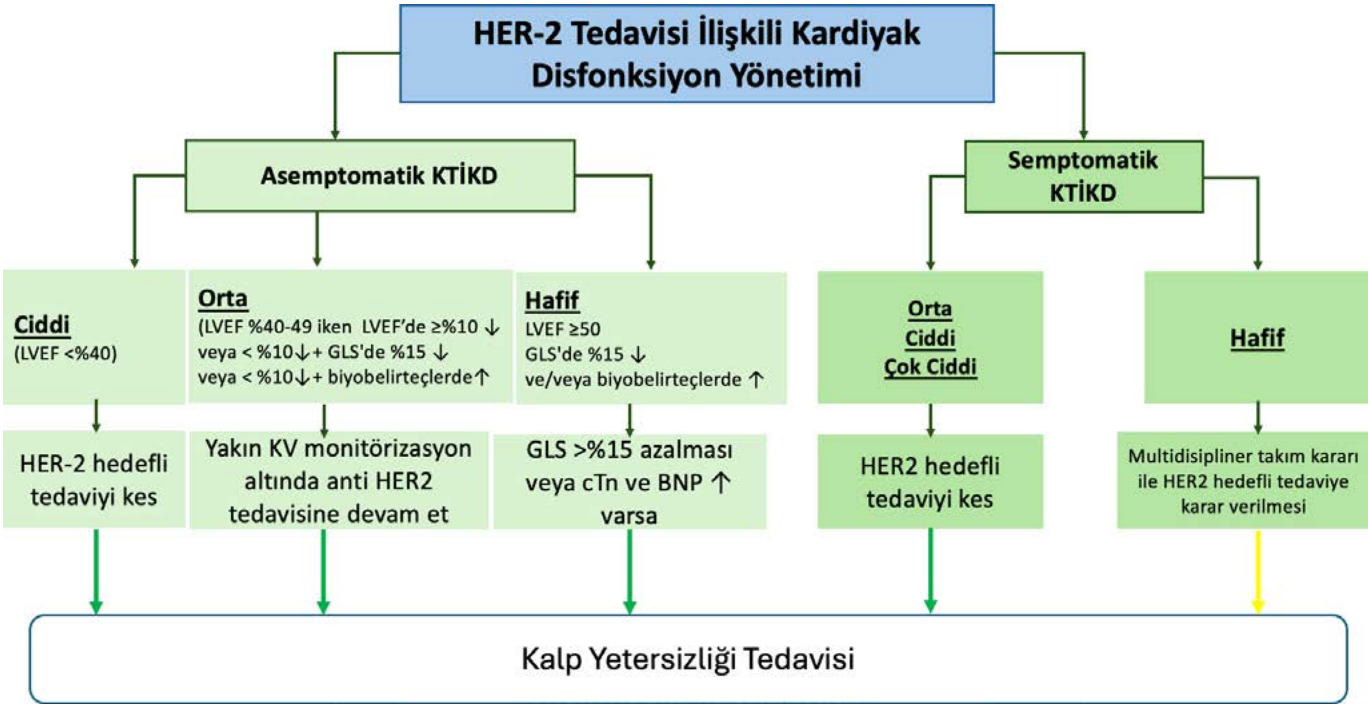
HER-2 hedefli tedavilerde kardiyak izlem, tedavi öncesinde ve tedavi süresince üç aylık aralıklarla LVEF ve Global Longitudinal Strain (GLS) değerlendirmesini içermeli;[16] bu yaklaşım rehberlerde önerilmekle birlikte bazı risk gruplarında prospektif olarak doğrulanmamıştır. Bu nedenle yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda, merkez olanaklarına bağlı olarak daha sık görüntüleme takibi uygundur. Tedavi sürecinde risk sınıfına göre görüntüleme takip aralıkları değişmektedir. Standart risk grubunda 3 ayda bir, yüksek riskli hastalarda ise merkezin olanaklarına göre daha sık (6–8 haftada bir) LVEF ve GLS değerlendirmesi önerilir. Kardiyak biyobelirteçlerin eşlik etmesi subklinik kardiyak hasarın erken saptanmasında önemli yer tutar. LVEF'de ≥%10 azalma ve LVEF'nin mutlak değerinin %50'nin altında olması veya GLS'de >%15 relatif azalma gelişmesi kardiyotoksisite açısından uyarıcı kriterlerdir ve tedavi kararına yön verir.[213,214]

Anti-HER-2 tedavisi sırasında kardiyak biyobelirteç kullanımına dair kanıtlar daha sınırlı olsa da, antrasiklin sonrası dönemde belirlenen troponin yüksekliği, trastuzumab ilişkili kardiyak disfonksiyon gelişimi açısından anlamlı bir risk göstergesi kabul edilmektedir. Kardiyovasküler toksisite tanısında asemptomatik kişilerde tanıya yardımcıdır. Bunun yanında natriüretik peptidlerin seri ölçümleri sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki düşüşü öngörmede troponine göre daha duyarlı bulunmuştur.[215,216]



Şekil 18. HER-2 hedefli tedavi alan kişilerde sürveyans önerileri.

Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi, Kardiyak biyobelirteç ölçümü. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin öneri sınıflarına göre şekil renklendirilmiştir. Yeşil Sınıf I, Sarı Sınıf IIA endikasyon ve Turuncu Sınıf IIB endikasyonu temsil etmektedir.



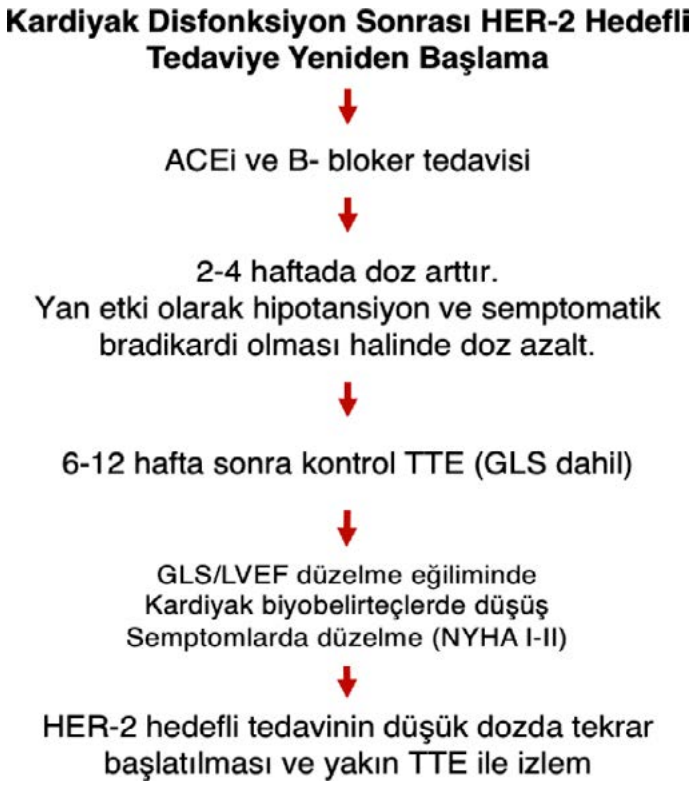
Şekil 19. HER-2 tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyon yönetimi.

Takip önerileri;

1. Düşük riskli, asemptomatik HER2-pozitif erken evre meme kanseri hastalarında, 3 ay sonraki değerlendirme normal ise TTE izlem sıklığının 4 ayda bire düşürülmesi düşünülebilir (Sınıf IIb, Kanıt Düzeyi C).
2. Düşük ve orta riskli metastatik HER2-pozitif hastalarda, asemptomatik olup TTE değerlendirmesi normal olanlarda, ilk yıldan sonra TTE izlemi 6 ayda bire azaltılabilir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi C).
3. Yüksek ve çok yüksek riskli metastatik HER2-pozitif hastalarda, mutlak risk düzeyi ve merkez olanaklarına bağlı olarak her 2–3 kürde bir TTE izlemi düşünülebilir (Sınıf IIa Kanıt Düzeyi C).
4. Transtorasik ekokardiyografinin yapılamadığı veya tanısal olmadığı durumlarda, kardiyak fonksiyon değerlendirmesi için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme düşünülmelidir (Sınıf I Kanıt Düzeyi B).
5. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda tedavi sürecinde izlem amacıyla kullanılacaksa, kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi C). Bu hastalarda tedavi sonrasında da 3. ve 12. ayda kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü önerilmektedir. (Sınıf IIA, Kanıt Düzeyi C).
6. Antrasiklin kemoterapisi sonrası, ancak anti-HER2 hedefli tedaviye başlanmadan önce, düşük ve orta riskli hastalarda kardiyovasküler toksisite riskinin öngörülmesi amacıyla bazal cTn ölçümü düşünülmelidir (Sınıf IIa Kanıt Düzeyi A).

HER-2 Hedefli Tedavi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanı ve Tedavisi

HER2 hedefli tedavi alan kişilerde yukarıdaki sürveyans protokollerine göre takip sıklığı belirlendikten sonra hastalarda gelişen kardiyovasküler toksisite tanısı Tablo 28'de özetlenmiştir.



Şekil 20. Kardiyak disfonksiyon sonrası HER-2 hedefli tedaviye yeniden başlama.

HER-2, Human epidermal growth factor receptor-2; ACEi, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; TTE, Transtorasik ekokardiyografi; GLS; Global longitudinal strain; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA, New York Heart Association.

Semptomatik hastalarda gelişen kardiyovasküler toksisite kalp yetersizliği (KY) semptom ve bulgularına göre sınıflandırılırken, asemptomatik hastalarda sınıflandırmada TTE ve kardiyak biyobelirteçlerden faydalanılır. Kardiyovasküler toksisitenin derecesine göre KY tedavisinin başlanması ve özellikle ciddi ve çok ciddi kardiyotoksisite gelişen kişilerde HER2 hedefli tedavilerin kesilmesi düşünülür. Daha düşük derecede kardiyotoksisite gelişen kişilerde ise tedavinin devamına kardiyoonkoloji ekibiyle karar verilmelidir.

HER-2 hedefli tedavilere bağlı gelişen kardiyak disfonksiyonun yönetiminde temel yaklaşım, kardiyotoksisitenin erken evrede tanınması ve kılavuzlara uygun kalp yetersizliği tedavisinin gecikmeden başlatılmasıdır. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu veya hafif ejeksiyon fraksiyonu düşüşü saptanan hastalarda, öncelikle ACEi veya intolerans durumunda ARB tedaviye eklenmelidir. ACEi'lerin afterload azaltıcı etkilerinin yanı sıra nörohormonal aktivasyonu baskılayarak sol ventrikülün yeniden şekillenmesini önlediği ve HER-2 hedefli tedavilere bağlı kardiyak fonksiyon kaybının geri dönüşünü kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Özellikle lisinopril, enalapril ve ramipril gibi ajanlar, düşük dozda başlanıp kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri yakından izlenerek titre edilmelidir. Tedavi hedefi, hastanın tolere edebildiği en yüksek dozlara ulaşmak ve kardiyak fonksiyon stabilizasyonunu sağlamaktır. Beta-bloker tedavisi, HER-2 ilişkili kardiyotoksisitenin yönetiminde ACEi tedavisine eşlik eden temel bir bileşendir. Özellikle karvedilol ve nebivolol gibi vazodilatör özelliklere sahip beta-blokerler, oksidatif stresin azaltılması ve sempatik aktivitenin baskılanması yoluyla kardiyoprotektif etki göstermektedir. Klinik çalışmalarda, bu ajanların LVEF düşüşünü sınırladığı ve trastuzumab tedavisinin güvenli biçimde sürdürülmesine olanak sağladığı bildirilmiştir. Semptomatik kalp yetersizliği gelişen hastalarda, beta-bloker ve ACEi/ARB kombinasyonu standart kalp yetersizliği tedavisi çerçevesinde hızla optimize edilmeli; gerekli durumlarda mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve seçilmiş olgularda SGLT-2 inhibitörleri tedaviye eklenmelidir. Bu yaklaşım, "permissive cardiotoxicity" kavramı doğrultusunda, kardiyak fonksiyonlar yakın izlem altında tutulurken HER-2 hedefli tedavinin tamamen kesilmesini önlemeyi ve optimal onkolojik tedavi sürecinin devamını amaçlamaktadır.[3,217]

Kardiyoproteksiyon

Adjuvan kemoterapi ile anti-HER2 tedavisi planlanan hastalarda, nüks riski ve kardiyak komorbiditeler göz önünde bulundurularak antrasiklinden kaçınan rejimlerin seçimi multidisipliner kurul tarafından değerlendirilmelidir. Antrasiklin kullanımının zorunlu olduğu (neo)adjuvan tedavi stratejilerinde ise sekansiyel tedavi yaklaşımı (antrasiklin → taksan → anti-HER2), eş zamanlı uygulamaya kıyasla daha düşük kardiyak disfonksiyon insidansı ile ilişkilendirilmiş ve güncel kanıtlar doğrultusunda daha güvenli bir seçenek olarak öne çıkmıştır. Klinik çalışmalarda trastuzumab monoterapisinin kardiyotoksisite açısından daha güvenli olduğu görülmüş olsa da, antrasiklinlerle eş zamanlı kullanımı belirgin kardiyak risk artışı ile ilişkilidir. Slamon ve arkadaşlarının[218] yürüttüğü pivotal çalışmada trastuzumab + antrasiklin kombinasyonunda kardiyak disfonksiyon oranı %27'ye kadar yükselmiştir. Bu veriler doğrultusunda güncel klinik yaklaşımlar eş zamanlı yerine sekansiyel uygulamayı tercih etmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımı önerilen ACEi veya ARB'ler ile beta-blokerler, antrasiklin ve/veya anti-HER2 tedavisi alan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda primer korunma amacıyla düşünülmelidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyoonkoloji Kılavuzu da bu tedaviyi IIA önerisiyle önermektedir. HER-2 hedefli tedavilere bağlı kardiyotoksisite tedavisinde kılavuzlar ACEi/ARB ve beta bloker başlanmasını önermektedir.[219] Semptomatik hastalarda kalp yetersizliği tedavi protokolleri uygulanır ve çoğu olguda kardiyak fonksiyon 2–4 ay içinde düzelme eğilimi gösterir. Klinik ve ekokardiyografik düzelme görülen hastalarda HER-2 hedefli ajanların tekrar başlanmasına yönelik algoritma Şekil 20'de özetlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak HER2 pozitif meme kanserinde sağkalımı uzatan bu tedaviler, kardiyak güvenlik stratejileri ile birlikte yönetildiğinde optimal onkolojik ve kardiyolojik sonuçlar sağlayabilir. Multidisipliner kardiyoonkoloji yaklaşımı, düzenli görüntüleme, biyobelirteç takibi ve kişiselleştirilmiş farmakolojik yönetim kardiyak komplikasyonların önlenmesinde temel unsurlardır.

HAFIZA KUTUSU

1. HER-2 hedefli tedaviler meme kanseri gibi HER-2 reseptörü pozitif olan kanser hastalarında sağkalımı artırır ancak kardiyovasküler sistemde toksisite riski mevcuttur.
2. Antrasiklin ile birlikte bu tedavilerin kombinasyonu kardiyak toksisiteyi belirgin artırır; sekansiyel uygulama daha güvenlidir.
3. HER-2 hedefli tedavilerle ilişkili kardiyotoksisite genellikle geri dönüşümlüdür ancak kalıcı yapısal hasar göstergeleri bildirilmiştir.
4. Takipte asemptomatik hastalarda LVEF mutlak değerinin %50 altında olması, GLS > %15 azalma ve/veya biyobelirteçlerde artış kardiyotoksisite için eşik bulgulardır. Semptomatik hastalarda ise kalp yetersizliği semptom ve bulgularına göre sınıflandırma yapılmaktadır.
5. Riskli hastalarda merkezin olanaklarına göre daha sık olmakla birlikte ekokardiyografi ile 3 ayda bir izlem önerilir.
6. ACEi /ARB + beta bloker tedavisi kardiyak iyileşmeyi destekler.
7. Modifiye edilebilir risk faktörleri (HT, DM, obezite, dislipidemi) agresif kontrol edilmelidir.
8. Multidisipliner kardiyoonkolojik takip sağkalımı arttıran kanser tedavisini sürdürme oranlarını ve dolayısıyla klinik sonuçları iyileştirir.

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör İnhibitörleri

Tümör progresyonu ve metastatik yayılım, mevcut vasküler yapılardan yeni damar oluşumunu sağlayan anjiyogenez sürecine belirgin düzeyde bağımlılık göstermektedir.[220] İlk kez 1970'li yılların başlarında terapötik bir strateji olarak gündeme gelen anjiyogenez inhibisyonu, o tarihten bu yana modern onkolojinin temel paradigmalarından birini oluşturmuş ve hedefe yönelik anti-anjiyojenik tedavilerin gelişimine zemin hazırlamıştır.[221] Anjiyogenezin mediyatörleri arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi baskın düzenleyici olarak öne çıkmış, özellikle VEGF-A, VEGF reseptör-2 (VEGFR-2) ile etkileşimi yoluyla merkezi rol üstlenmiştir.[222,223]

Bu bulguların klinik uygulamaya aktarılması, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, tiroid kanseri ve kolorektal kanser gibi malignitelerin tedavisini dönüştüren VEGF inhibitörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Tablo 29).[3] Bununla birlikte, onkolojik faydalarına rağmen, VEGF-hedefli tedaviler hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği (KY), QT uzaması ve tromboembolik olaylar da dahil olmak üzere geniş bir kardiyovasküler komplikasyon spektrumu ile ilişkilidir.[3] Kardiyo-onkoloji alanında, bu toksisitelerin anlaşılması ve yönetimi, hem etkinliğin hem de güvenliğin optimize edilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

VEGF Yolakları ve Etki Mekanizması

VEGF yolakları, anjiyogenez ve vasküler homeostazın merkezi düzenleyicisidir. En aktif izoform olan VEGF-A, etkilerini esas olarak VEGFR-2 aracılığıyla gösterir; bu reseptör endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve damar oluşumunu uyarır. VEGFR-1 ve nöropilinler gibi ko-reseptörler ise bu yanıtın hassas düzenleyicileri olarak rol oynar.[222,223]

Kanserde düzensizleşmiş VEGF sinyallemesi tümör büyümesini anormal ve geçirgen damar yapılarının gelişimini teşvik ederek, hipoksik ve protrombotik bir mikrosistem oluşturarak destekler.[3,222-224] Bu yolun terapötik inhibisyonu, yalnızca tümör vaskülarizasyonunu baskılamakla kalmaz, aynı zamanda normal damar fonksiyonlarını da etkiler; bu durum, VEGF-hedefli tedavi alan hastalarda gözlenen kardiyovasküler toksisiteleri açıklamaktadır.[3,222-224] VEGF inhibisyonu üç temel strateji ile sağlanabilmektedir (Tablo 30):

1. Monoklonal antikorlar: Bevacizumab (anti-VEGF-A) ve ramucirumab (anti-VEGFR-2), ligandın reseptöre bağlanmasını engelleyerek anjiyojenik sinyal yollarının aktivasyonunu baskılar.
2. Füzyon proteinleri: Aflibercept, VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörüne yüksek afinite gösteren, çözünür bir tuzak reseptör gibi davranır.
3. Küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler): Sunitinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, kabozantinib, aksitinib, regorafenib ve vandetanib gibi ajanlar, VEGFR fosforilasyonunu ve buna bağlı sinyal iletim kaskadlarını inhibe eder.

Bu ajanlar, solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta; ancak vasküler fizyoloji üzerindeki kapsamlı etkileri, hastalarda kardiyovasküler toksisite riskini artırmakta ve kardiyo-onkolojideki önemlerini öne çıkarmaktadır. Klinikte sık kullanılan monoklonal antikorlar ve TKİ'lerin etki mekanizmaları Şekil 21'de gösterilmiştir.

Tablo 29. VEGF inhibitörleri; ilaç sınıfları ve endikasyonları

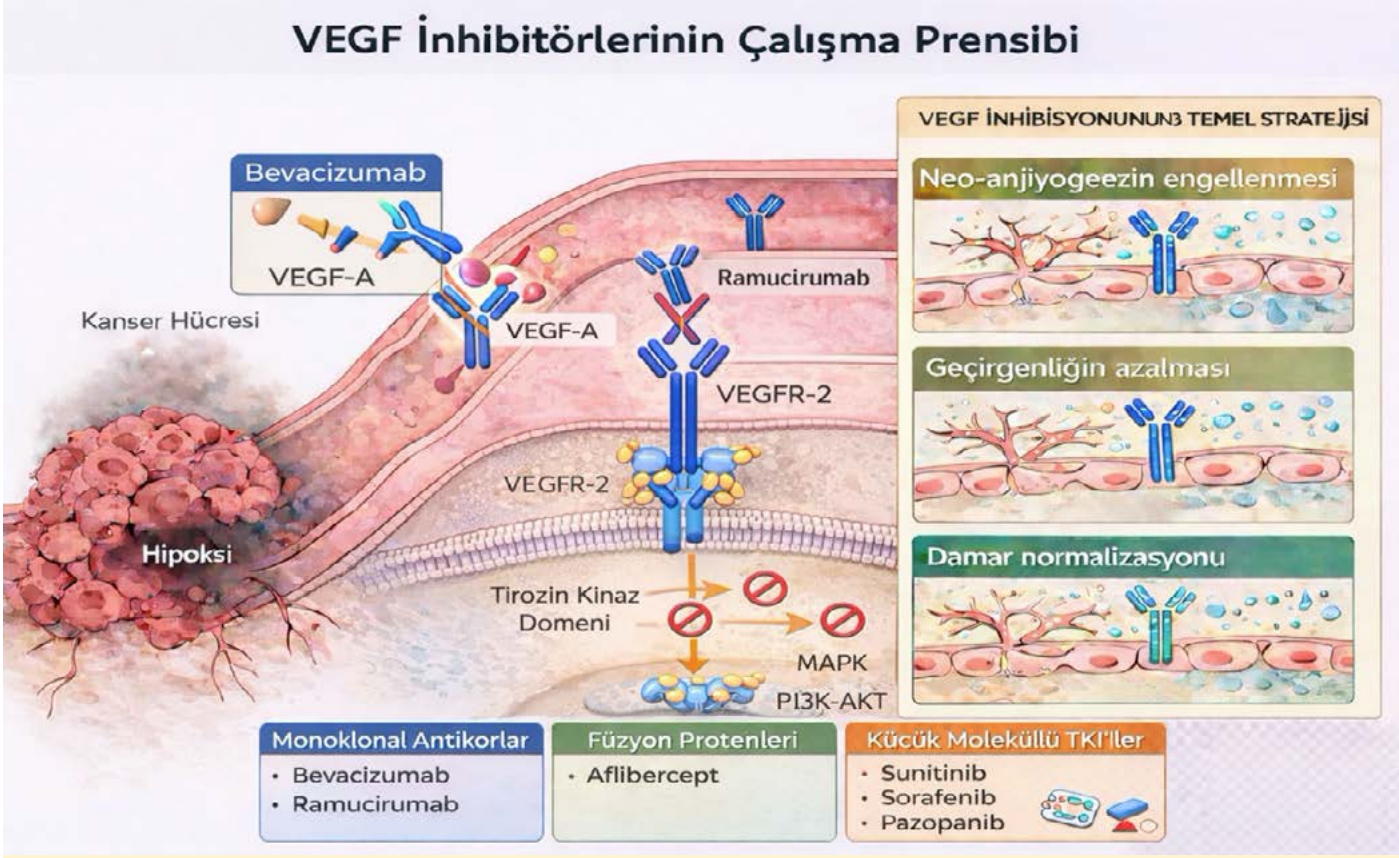
Sınıf	İlaçlar	Endikasyonlar
Monoklonal antikorlar	Bevacizumab, Ramucirumab	Kolorektal, akciğer, renal hücreli kanser, over, mide, hepatoselüler kanserler ve glioblastom
Füzyon proteini	Aflibercept	Kolorektal kanser (kemoterapi ile birlikte), seçilmiş solid tümörler
Tirozin kinaz inhibitörleri	Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Lenvatinib, Cabozantinib, Axitinib, Regorafenib, Vandetanib	Renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, tiroid kanserleri, yumuşak doku sarkomu, endometriyal kanser (immün kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte), gastrointestinal stromal tümörler ve kolorektal kanser

VEGF, Vasküler endotelyal büyüme faktörü.

Tablo 30. VEGF inhibitörlerinin etki mekanizmaları

Sınıf	İlaçlar	Etki mekanizması
Monoklonal antikorlar	Bevacizumab (anti–VEGF-A) Ramucirumab (anti–VEGFR-2)	Bevacizumab VEGF-A'ya, Ramucirumab ise VEGFR-2'ye bağlanarak ligand ile reseptör arasındaki etkileşimi bloke eder.
Füzyon proteini	Aflibercept (VEGF-Trap)	VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin IgG1 Fc ile füzyonu; VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'yi bağlayarak reseptör etkileşimini engeller.
Tirozin kinaz inhibitörleri	Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Lenvatinib, Cabozantinib, Axitinib, Regorafenib, Vandetanib	VEGFR tirozin kinazını hücre içinde inhibe ederek aşağı akım sinyal yolaklarını (MAPK, PI3K/AKT) engeller.

IgG1 Fc, İmmünoglobulin G1'in kristalize edilebilir parçası; MAPK, Mitojenle aktive edilen protein kinaz; PlGF, Plasental büyüme faktörü; PI3K/AKT, Fosfatidilinozitol 3-kinaz/protein kinaz B; VEGF, Vasküler endotelyal büyüme faktörü; VEGFR, Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü.



Şekil 21. Monoklonal antikorlar ve TKİ'lerin etki mekanizmaları.

IgG1 Fc, İmmünoglobulin G1'in kristalize edilebilir parçası; MAPK, Mitojenle aktive edilen protein kinaz; PlGF, Plasental büyüme faktörü; PI3K/AKT, Fosfatidilinozitol 3-kinaz/protein kinaz B; VEGF, Vasküler endotelyal büyüme faktörü; VEGFR, Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü.

Tablo 31. VEGF inhibitörleriyle ilişkili önemli kardiyovasküler toksisiteler

Kardiyovasküler toksisite	En ilişkili tedavi ajanları
Hipertansiyon	Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab, Sunitinib, Sorafenib, Lenvatinib, Axitinib, Cabozantinib
Sol ventrikül disfonksiyonu / kalp yetersizliği	Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Axitinib
QT uzaması	Vandetanib, Lenvatinib, Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib
Tromboemboli (VTE/ATE)	Bevacizumab, Aflibercept (özellikle arteriyel komplikasyonlar)

ATE, Arteriyel tromboembolik olaylar; VTE, Venöz tromboembolik olaylar.

VEGF İnhibitörlerine Bağlı Kardiyovasküler Toksisiteler

VEGF inhibitörleri, kanser tedavisinde etkinlik göstermelerine karşın, geniş bir kardiyovasküler toksisite spektrumu ile ilişkilidir. Bu toksisiteler, asemptomatik biyobelirteç yükselmelerinden yaşamı tehdit eden ciddi olaylara kadar uzanmaktadır. Majör kardiyovasküler toksisitelerle en güçlü ilişkisi bulunan ajanların özeti Tablo 31'de sunulmaktadır.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Hipertansiyon

Hipertansiyon, VEGF inhibitörleri ile ilişkili en yaygın kardiyovasküler toksisite olup, tedavinin genellikle ilk haftalarında ortaya çıkmakla birlikte hastaların %30–70'inde görülmektedir.[3,225] Patofizyolojisi multifaktöriyel olup, azalmış nitrik oksit biyoyararlanımı, artmış endotelin-1 düzeyleri, mikrovasküler rarefaksiyon ve renal disfonksiyon gibi mekanizmaları içermekte; tümü sistemik vasküler direncin artışına katkıda bulunmaktadır.[3,225] İlaç sınıfları arasında özellikle sunitinib, sorafenib, lenvatinib, vandetanib ve aksitinib gibi TKİ'ler en yüksek risk ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bevacizumab ve ramucirumab gibi monoklonal antikorlar ile aflibercept gibi füzyon proteinleri de tedaviye bağlı HT riskinde belirgin artış ile ilişkilidir.[3]

Klinik olarak, kan basıncı yüksekliği sıklıkla doz bağımlıdır ve çoğunlukla doz modifikasyonu ya da tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir.[3,226] Risk faktörleri arasında ileri yaş, önceden var olan HT, renal bozukluk ve obezite yer almaktadır. Dikkat çekici olarak, HT gelişimi onkolojik sonuçlarda iyileşme ile korele bulunmuş olup, muhtemelen VEGF yolunun etkin inhibisyonunu yansıtmaktadır.[227] Bununla birlikte, kontrolsüz HT klinik olarak önemli olup inme, miyokard enfarktüsü ve KY riskini artırmaktadır.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Sol Ventrikül Disfonksiyonu ve Kalp Yetersizliği

VEGF inhibitörleri ile ilişkili sol ventrikül (SV) disfonksiyonu ve KY, HT'ye kıyasla daha nadir görülmekte olup, klinik çalışmalarda hastaların yalnızca küçük bir kısmında bildirilmiştir. Ancak gerçek yaşam pratiğinde daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmakta ve çoğunlukla geri dönüşümlü seyretmektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerini değerlendiren 21 çalışmayı (10.647 hasta) içeren bir meta-analizde asemptomatik SV disfonksiyonu %2,4, semptomatik KY ise %1,2 oranında rapor edilmiştir; ancak çalışmaların yalnızca az bir kısmında sistematik kardiyak görüntüleme yapılmıştır.[228,229] Sunitinib, sorafenib, aksitinib ve lenvatinib gibi TKİ'ler SV sistolik disfonksiyonu ile en güçlü şekilde ilişkilendirilirken, bevacizumab da yeni başlangıçlı veya mevcut KY'nin kötüleşmesi ile bağlantılı bulunmuştur.[3,228–231]

Patofizyoloji karmaşık olup tam olarak aydınlatılamamıştır. Öne sürülen mekanizmalar arasında mikrovasküler rarefaksiyona bağlı miyokardiyal perfüzyon bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve kardiyomiyosit sağkalımı için kritik kinazların hedef dışı inhibisyonu yer almaktadır.[3,228–231] Ayrıca, VEGF inhibitörlerine bağlı ortaya çıkan HT, afterload artışına yol açarak SV disfonksiyonunun gelişimini hızlandırabilir.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Tromboembolik ve İskemik Vasküler Olaylar

VEGF inhibitörleri, hem venöz tromboemboli hem de miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi arteriyel iskemik olayların artmış riski ile ilişkilidir.[3] İnsidans, kullanılan ilaç türüne ve hasta popülasyonuna göre değişmekle birlikte, klinik çalışmalarda bevacizumab alan hastaların yaklaşık %3–5'inde arteriyel olaylar bildirilmiştir. Küçük moleküllü TKİ'ler ile genel olarak daha düşük, ancak yine de artmış arteriyel ve venöz tromboemboli oranları bildirilmiştir.[232,233] Arteriyel iskemik komplikasyon riski özellikle dolaşımdaki VEGF ligandlarını doğrudan hedef alan bevacizumab ve aflibercept ile belirgin şekilde artmaktadır.[3]

Bu toksisitelerin patofizyolojisi multifaktöriyel olup, endotel disfonksiyonu, azalmış nitrik oksit ve prostasiklin üretimi, artmış trombosit aktivasyonu ve vasküler inflamasyonu içermekte; tüm bu mekanizmalar protrombotik duruma katkıda bulunmaktadır.[232,233] Buna ek olarak, VEGF blokajına bağlı HT ve ateroskleroz gelişimi, iskemik riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Özellikle yaşlı hastalar, başlangıçta kardiyovasküler risk faktörleri (HT, diyabet, hiperlipidemi, sigara) bulunanlar ve önceden arteriyel hastalık öyküsü olan bireyler, VEGF inhibitörlerine bağlı tromboembolik ve iskemik komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili QT Uzaması ve Aritmiler

QT uzaması ve aritmi gelişimi, VEGF inhibitörlerinin bilinen kardiyotoksik etkilerindendir. Özellikle vandetanib en yüksek risk ile öne çıkarken, kabozantinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib ve sunitinib gibi küçük moleküllü TKİ'ler de daha düşük sıklıkta bu komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.[234,235] QT uzamasının görülme sıklığı, kullanılan ilacın türüne, uygulanan doza ve hastanın eşlik eden hastalıklarına bağlı olarak geniş bir aralık göstermektedir.[235] Vakaların çoğu asemptomatik seyretse de, klinik olarak anlamlı uzamalar torsades de pointes gelişimine ve ani kardiyak ölüme zemin hazırlayabilir. Altta yatan mekanizmalar arasında kardiyak iyon kanallarının doğrudan inhibisyonu, hedef dışı kinaz etkileri ve eş zamanlı ilaçlarla artabilen elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi) yer almaktadır.[235,236] Ayrıca VEGF inhibisyonunun vasküler ve miyokardiyal sinyal yolakları üzerindeki dolaylı etkiler aracılığıyla repolarizasyonu bozabileceği öne sürülmektedir.[235,236]

VEGF İnhibitörleri ile Tedavi Sırasında Kardiyovasküler İzlem Protokolü

VEGF inhibitörleriyle ilişkili kardiyovasküler toksisiteler arasında HT, aritmiler, KY ve vasküler komplikasyonlar yer aldığından, düzenli izlem gereklidir. Bu kapsamda kan basıncı (KB) ölçüm-

leri, elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi ve kardiyak biyobelirteçlerin izlenmesi hastanın bireysel risk profiline göre planlanmalıdır (Şekil 22).

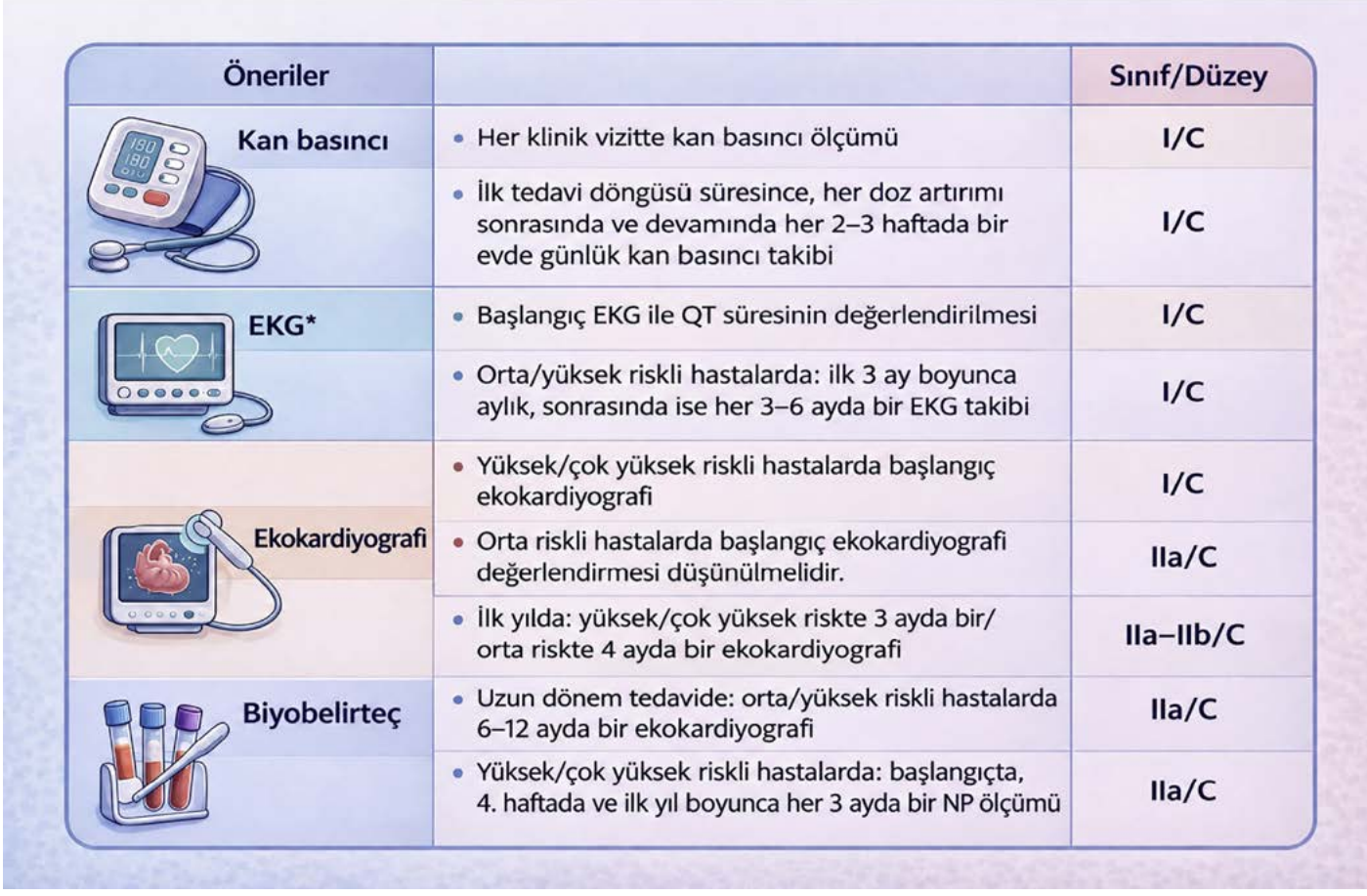
Kan basıncı kontrolü, VEGF inhibitörleriyle ilişkili kardiyovasküler toksisitelerin önlenmesinde en kritik unsur olup, hasta güvenliği ve tedavinin sürekliliği açısından kritik önem taşır. Her klinik muayenede KB ölçülmeli ve hastalardan, ilk tedavi döngüsü boyunca, her doz artışını takiben ve sonrasında 2–3 haftalık aralıklarla günlük evde KB ölçümleri yapmaları istenmelidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan bireylerde, tedavi öncesinde HT'nin optimal kontrolü büyük önem taşır. Bu yaklaşım, tedavi sürecinde veya sonrasında gelişebilecek KY ve vasküler komplikasyon riskini azaltmayı hedeflemektedir.

VEGF inhibitörleri ile tedavi sırasında bilinen bir risk olan QT uzamasının saptanmasında EKG temel bir tanısal araçtır. Tüm hastalarda QT değerlendirmesi amacıyla tedavi başlangıcında EKG çekilmesi önerilir. QT uzaması açısından orta veya yüksek riskli hastalarda, ilk 3 ay boyunca aylık takip ve sonrasında 3–6 ay aralıklarla kontroller yapılmalıdır. Ayrıca, QT uzamasına yol açabilecek yeni ilaçların başlanması veya elektrolit dengesizliği gibi ek risk faktörlerinin gelişmesi halinde ilave EKG kontrolleri yapılması önerilmektedir.

Ekokardiyografi, kardiyak yapı ve fonksiyonların başlangıç değerlendirilmesinde değerli bilgiler sağlar. VEGF inhibitörü tedavisine başlanmadan önce, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda başlangıç değerlendirmesi yapılması güçlü şekilde önerilmektedir.[3] Orta riskli hastalarda da başlangıç görüntülemesi dikkate alınmalı ve tedavinin ilk yılı boyunca 4 ayda bir tekrarlanmalıdır. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda 3 ayda bir daha yakın ekokardiyografik takip önerilirken, uzun süreli VEGF inhibitörü tedavisi gerektiren orta ve yüksek riskli hastalarda kontrollerin 6–12 ay aralıklarla yapılması uygundur.

Kardiyak biyobelirteçler, özellikle natriüretik peptitler (BNP veya NT-proBNP), ventrikül disfonksiyonunun erken göstergeleri olarak kullanılabilir. Orta riskli hastalarda, tedavi öncesi (başlangıç) ölçüm ve ilk yıl içinde her 4 ayda bir yeniden değerlendirme yararlı olabilir. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda ise başlangıç ölçümünü takiben 4. haftada ve sonrasında her 3 ayda bir tekrarlanan değerlendirmeler kardiyotoksisitenin erken saptanması açısından ek duyarlılık sağlar.

Kan basıncı izlemi, EKG, ekokardiyografi ve biyobelirteç değerlendirmesini entegre eden bu yapılandırılmış yaklaşım, tedaviye bağlı kardiyotoksisitenin erken dönemde tanımlanmasını sağlar ve zamanında müdahaleye olanak tanıyarak onkolojik etkinlik ile kardiyovasküler güvenlik arasında bir denge kurulmasını destekler.



Öneriler		Sınıf/Düzey
Kan basıncı	• Her klinik vizitte kan basıncı ölçümü	I/C
	• İlk tedavi döngüsü süresince, her doz artırımı sonrasında ve devamında her 2–3 haftada bir evde günlük kan basıncı takibi	I/C
EKG*	• Başlangıç EKG ile QT süresinin değerlendirilmesi	I/C
	• Orta/yüksek riskli hastalarda: ilk 3 ay boyunca aylık, sonrasında ise her 3–6 ayda bir EKG takibi	I/C
Ekokardiyografi	• Yüksek/çok yüksek riskli hastalarda başlangıç ekokardiyografi	I/C
	• Orta riskli hastalarda başlangıç ekokardiyografi değerlendirmesi düşünülmelidir.	IIa/C
	• İlk yılda: yüksek/çok yüksek riskte 3 ayda bir/ orta riskte 4 ayda bir ekokardiyografi	IIa–IIb/C
Biyobelirteç	• Uzun dönem tedavide: orta/yüksek riskli hastalarda 6–12 ayda bir ekokardiyografi	IIa/C
	• Yüksek/çok yüksek riskli hastalarda: başlangıçta, 4. haftada ve ilk yıl boyunca her 3 ayda bir NP ölçümü	IIa/C

Şekil 22. VEGF inhibitörü alan hastalarda kardiyovasküler toksisite izlemi.

***Yüksek riskli hastalarda tedavi başlangıcından 2 hafta sonra EKG değerlendirmesi yapılması ve herhangi bir doz artışı durumunda yeniden izlem yapılması önerilir. EKG, Elektrokardiyogram; NP, Natriüretik peptid.**

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Hipertansiyonun Yönetimi

VEGF inhibitörleri ile ilişkili HT'nin yönetiminde, etkinlikleri ve güvenilirlik profilleri nedeniyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (örneğin amlodipin) birinci basamak tercih edilen ajanlar olarak önerilmektedir.[3,237] Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinden (verapamil, diltiazem) ise TKİ'ler ile olası ilaç etkileşimleri nedeniyle kaçınılmalıdır.[3] Dirençli HT olgularında, komorbiditeler ve hastanın toleransı göz önünde bulundurularak beta blokerler veya ek antihipertansif ajanlar tedaviye eklenebilir.

Kan basıncı kontrolünün amacı yalnızca ciddi kardiyovasküler komplikasyonları önlemek değil, aynı zamanda mümkün olduğunca VEGF inhibitörü tedavisinin kesintisiz sürdürülebilmesini sağlamaktır. Şiddetli veya optimal medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan HT durumlarında, VEGF inhibitörünün geçici olarak kesilmesi veya dozunun azaltılması gerekebilir. Kan basıncı stabil hale geldikten sonra, onkolojik ajanın yeniden başlanması kardiyo-onkoloji ekibinin kararına göre değerlendirilebilir.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Sol Ventrikül Disfonksiyonu ve Kalp Yetersizliğinin Yönetimi

VEGF inhibitörleri, sıklıkla geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, asemptomatik SV disfonksiyonu veya belirgin KY'yi tetikleyebilir. Yönetim, güncel KY kılavuzlarına göre yapılmalıdır: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri veya anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitörleri ile beta blokerler birinci basamak tedaviler olarak önerilmektedir; endikasyon varlığında mineralokortikoid reseptör antagonistleri de eklenebilir.[3,238] Semptomatik veya ilerleyici disfonksiyon gelişen olgularda, VEGF inhibitörünün geçici olarak kesilmesi veya doz azaltımı gerekebilir. Kardiyak açıdan stabilizasyon sağlandıktan sonra, dikkatli kardiyak takip eşliğinde tedavi yeniden başlatılabilir.

Multidisipliner kardiyo-onkoloji yaklaşımı, hem onkolojik etkinliği hem de kardiyovasküler güvenliği koruyarak, kanser kontrolü ile geri dönüşsüz miyokard hasarının önlenmesi arasında optimal bir denge sağlamalıdır.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili QT Uzaması ve Aritmilerin Yönetimi

VEGF inhibitörleri tedavisi sırasında QT uzaması ve aritmilerin yönetimi, erken tanı, geri dönüşümlü faktörlerin düzeltilmesi ve tedavi ayarlamalarının dikkatle yapılması üzerine odaklanmalıdır. Elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hipomagnezemi) hızlı bir şekilde düzeltilmeli ve mümkünse QT uzamasına neden olabilecek diğer ilaçların kullanımı önlenmelidir. QTc aralığı 500 ms'nin üzerine çıktığında veya başlangıç değerine göre anlamlı bir artış gösterdiğinde, onkoloji ekibiyle iş birliği içinde tedavinin geçici olarak kesilmesi veya dozunun ayarlanması önerilir.[3] QT uzaması yönetimine ilişkin ayrıntılı öneriler Tablo 32'de sunulmuştur.

Atriyal fibrilasyon ve diğer supraventriküler aritmilerin yönetiminde güncel kardiyoloji kılavuzları izlenmeli; antikoagülan tedavi başlatılırken kanama riski, hız veya ritim kontrolü için ilaç seçimi yapılırken ise olası ilaç etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Bu pragmatik yaklaşım, etkili onkolojik tedavinin sürdürülmesine olanak tanırken kardiyovasküler riski en aza indirmeyi amaçlamaktadır

Tablo 32. VEGF inhibitörü kullanan hastalarda QT uzamasının yönetimi

Klinik durum	Öneriler
Torsades de Pointes veya ventriküler taşikardi	İlaç hemen kesilmeli ve tedaviye devam edilmemelidir.
Asemptomatik QTcF ≥ 500 ms	Tedavi geçici olarak durdurulmalı ve QTc değeri < 500 ms olana kadar günlük EKG izlemi yapılmalıdır.
QTcF ≥ 500 ms ve ek risk faktörleri varsa (ör. elektrolit bozuklukları):	İlaç kesilmeli, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi bozukluklar hızla düzeltilmelidir.
Asemptomatik QTcF 480–500 ms	Tedaviye devam edilebilir, ancak hastalar haftalık EKG kontrolleriyle yakından izlenmelidir.
VEGF doz artışı sonrası	EKG tekrar çekilerek değerlendirilmelidir.
Belirgin QTc uzaması sonrasında tedaviye yeniden başlanması	Tedaviye yeniden başlamadan önce, kardiyo-onkoloji ekibi risk ve yararları değerlendirmeli ve olası alternatifleri göz önünde bulundurmalıdır.
İlacın yeniden başlanması	QTc'yi uzatan kanser tedavisine yeniden başlanması düşünülebilir; ilacın kullanım dozu önerilerine göre azaltılmış bir dozda başlanmalıdır (Sınıf IIb öneri).
Tekrar ilaç başlanan hastalarda takip	İlk 4-6 hafta boyunca haftalık EKG takibi, sonrasında stabil ise aylık EKG takibi.

*QT interval süresinin hesaplanmasında önerilen yöntem, Fridericia düzeltmesi kullanılarak hesaplanan düzeltilmiş QT aralığı ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$) yöntemidir. EKG, Elektrokardiyogram; QTc, Düzeltilmiş QT; VEGF, Vasküler endotel büyüme faktörü.

VEGF İnhibitörleri ile İlişkili Tromboembolik ve İskemik Olayların Yönetimi

VEGF inhibitörleri, arteriyel (miyokard enfarktüsü, inme) ve venöz tromboembolik olaylar dahil olmak üzere çeşitli iskemik komplikasyonlarla ilişkili önemli kardiyovasküler toksisiteler oluşturabilir. Yönetim, başlangıçta kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin (örneğin HT, diyabet, dislipidemi, sigara kullanımı) optimal şekilde kontrol altına alınması ile başlamalıdır. Düşük doz aspirin veya antikoagülan tedavi, seçilmiş yüksek riskli hastalarda düşünülebilir; ancak onkoloji hastalarında artmış kanama riski nedeniyle tedavi kararı bireyselleştirilmelidir.

Akut arteriyel veya venöz tromboembolik bir olay gelişmesi durumunda, VEGF inhibitörü tedavisi genellikle geçici olarak durdurulur ve hastanın yönetimi güncel kardiyoloji ve hematoloji kılavuzlarına göre yürütülür. Klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra VEGF inhibitör tedavisinin yeniden başlanması değerlendirilebilir; ancak bu karar mutlaka multidisipliner bir tartışmanın ardından verilmelidir. Kardiyoloji ve onkoloji ekipleri arasındaki yakın iş birliği, onkolojik etkinliğin korunması ile kardiyovasküler güvenliğin sağlanması arasındaki dengenin sürdürülebilmesi açısından esastır.

Sonuç

VEGF inhibitörleri, modern onkolojinin temel taşlarından birini oluşturarak birçok malignitede anlamlı sağkalım avantajı sağlamaktadır. Ancak bu ajanların HT, KY, QT uzaması ve vasküler olaylar gibi kardiyovasküler toksisite profili klinik uygulamada dikkatli izlem gerektirmektedir. Düzenli kan basıncı ölçümü, EKG, kardiyak biyobelirteçler ve seçilmiş hastalarda ekokardiyografi içeren yapılandırılmış izlem protokollerinin entegrasyonu, tedaviye bağlı komplikasyonların erken tanısı ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Multidisipliner kardiyo-onkoloji yaklaşımı, klinisyenlerin onkolojik etkinliği en üst düzeyde tutarken kardiyovasküler güvenliği korumasına olanak sağlar. Gelecekte, risk sınıflandırma araçlarının daha da geliştirilmesi ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin uygulanması, VEGF hedefli tedavi alan hastalarda klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik rol oynayacaktır.

HAFIZA KUTUSU

1. VEGF inhibitörleri sağkalımı artıran etkili anti-anjiyojenik tedavilerdir.
2. Başlıca kardiyotoksisite mekanizması endotel disfonksiyonu ve artmış vasküler dirençtir.
3. En sık görülen kardiyotoksisite HT olup tedavinin erken döneminde ortaya çıkar. Kardiyovasküler risk ileri yaş ve KV hastalığı olan bireylerde artar.
4. Sol ventrikül disfonksiyonu ve KY TKI'ler ile daha sık görülür; HT bu süreci hızlandırabilir.
5. Arteryel iskemik olaylar ve venöz tromboembolizm riski en sık bevacizumab ile ilişkilidir.
6. QT uzaması ve aritmiler en sık vandetanib ile ilişkilidir.
7. Kan basıncı izlemi, EKG, ekokardiyografi ve BNP/NT-proBNP temel kardiyak takip araçlarıdır.
8. Hipertansiyon yönetiminde ACE inhibitörleri, ARB'ler ve amlodipin tercih edilmeli; TKI etkileşimleri nedeniyle verapamil/diltiazemden kaçınılmalıdır.

Kimerik Antijen Reseptörü T Hücre Tedavisi ve Kardiyak Yan Etkileri

Kimerik Antijen Reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisi, günümüzde hematolojik malignitelerin tedavisinde giderek daha yaygın olarak kullanılan, yüksek etkinliğe sahip ileri düzey bir immünoterapi yöntemidir. Bu yaklaşım, hastanın kendi T lenfositlerinin lökoferez yoluyla toplanmasını, tümöre özgü antijenleri tanıyabilen bir kimerik reseptör ile genetik olarak yeniden programlanmasını ve ardından lenfodeplesyon amaçlı kemoterapi sonrasında hastaya geri infüze edilmesini içerir. Böylece CAR-T hücreleri, hedef antijenleri eksprese eden malign hücreleri seçici olarak tanıyarak güçlü bir immün yanıt oluşturur.[239]

Klinik uygulamada CAR-T hücre tedavisi, özellikle relaps/refrakter B hücreli lenfomalar, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerde önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Güncel FDA onayları kapsamında anti-CD19 hedefli ürünler (axi-cel, tisa-cel, liso-cel, brexu-cel, obe-cel) ile anti-BCMA hedefli tedaviler (ide-cel, cilta-cel) bulunmaktadır (Tablo 33).[240] Bununla birlikte CAR-T hücrelerinin solid tümörlerde, otoimmün hastalıklarda ve kronik enfeksiyonlarda potansiyel kullanımına yönelik çalışmalar devam etmekte olup, bu alanlarda etkinlik ve güvenlilik profili henüz araştırma aşamasındadır.[241]

CAR-T hücre tedavisinin temel etki mekanizması, tümöre özgü antijenleri tanıyan kimerik antijen reseptörleri aracılığıyla T lenfositlerinin güçlü biçimde aktive edilmesine dayanır. Aktif olan CAR-T hücreleri, hedef tümör hücrelerini doğrudan sitotoksik mekanizmalarla elimine eder veya yüksek düzeyde sitokin salınımı yoluyla diğer immün efektör hücrelerinin mobilizasyonunu sağlayarak belirgin bir anti-tümör immün yanıt oluşturur.

CAR-T hücre tedavilerinin yan etkileri, güçlü ve hızlı immün aktivasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan çok yönlü toksisiteleri içerir. En karakteristik yan etki sitokin salınım sendromu (CRS) olup, ateş, hipotansiyon, hipoksi ve organ disfonksiyonu ile seyreden sistemik inflamatuvar bir tablodur. Bir diğer önemli komplikasyon immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS) olup, bilinç değişikliği, afazi, tremor, nöbet ve nadiren beyin ödemi ile karakterizedir. Ayrıca uzun süreli B-hücre aplazisi, hipogammaglobulinemi, enfeksiyonlara yatkınlık, sitopeniler, tümör lizis sendromu ve nadiren kardiyak, renal veya hepatik organ toksisiteleri görülebilir. Bu yan etkiler genellikle yönetilebilir olmakla birlikte, yakın izlem, erken tanı ve uygun destek tedavileri kritik öneme sahiptir.[242]

Yoğun immün aktivasyon ve sitokin salınımına bağlı olarak ortaya çıkan kardiyak toksisiteler klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmaktadır.[243] Tedaviye eşlik eden sistemik inflamasyon, hemodinamik instabilite, yüksek düzeyde sitokin uyarımı ve endotel disfonksiyonu çeşitli kardiyak komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar. Özellikle sitokin salınım sendromu ile kardiyak etkiler arasındaki yakın ilişki, bu toksisitelerin öngörülmesini ve erken müdahaleyi kritik hâle getirir. Klinik spektrum sinüs taşikardisinden ve hipotansiyondan başlayarak aritmiler, QTc uzaması, venöz tromboemboli, miyokard iskemi ve sol ventrikül disfonksiyonuna kadar uzanır (Tablo 34).[244] Geniş ölçekli farmakovijilans analizlerinde kardiyovasküler ve pulmoner advers olay yaşayan hastalarda mortalitenin %30,9 olduğu ve bunun CRS gelişen hastalardaki mortalitenin belirgin olarak üzerinde bulunduğu gösterilmiştir.[245] Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) düşüş %10–30 oranında bildirilmiş ve çoğunlukla CRS ≥ derece 2 ile eşlik etmiştir. Atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmiler sık gözlenen ritim bozukluklarıdır; venöz tromboemboli ve perikardiyal hastalık daha düşük oranda görülmekle birlikte klinik açıdan önem taşır. Bu olayların ortaya çıkışı genellikle CAR-T infüzyonundan sonraki

Tablo 33. FDA onaylı CAR-T hücre tedavileri ve yan etki oranları

CAR-T	Hedef	Endikasyon (kayıt çalışması)	CRS	ICANS/ nörotoksisite
Tisagenlecleucel	CD19	B-ALL (ELIANA)[253]	~%77	~%40
Axicabtagene ciloleucel	CD19	LBCL (ZUMA-1)[254]	~%93	~%64
Brexucabtagene autoleucel	CD19	MCL (ZUMA-2)[255]	~%91	~%63
Lisocabtagene maraleucel	CD19	LBCL (TRANSCEND)[256]	~%42	~%30
Idecabtagene vicleucel	BCMA	MM (KarMMa-1)[257]	~%84	~%18
Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	MM (CARTITUDE-1)[258]	~%95	~%16
Obecabtagene autoleucel	CD19	B-ALL (FELIX)[259]	~%69	~%23

CRS, Sitokin salınım sendromu; ICANS, İmmün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu; B-ALL, B Hücreli akut lenfoblastik lösemi; LBCL, Büyük B hücreli lenfoma; MM, Multipl miyelom; CD19, Farklılaşma kümesi 19; BCMA, B Hücresi olgunlaşma antijeni.

Tablo 34. CAR-T hücre tedavilerinin raporlanmış kardiyak yan etki oranları

CAR-T hücre ürünü	Yan etki	İnsidans
Tisagenlecleucel[253,260]	Taşikardi Aritmi	**%13** **%6**
Axicabtagene ciloleucel[261,262]	Taşikardi Aritmi Kalp yetmezliği Kardiyak arrest	%43-57 %14-23 %1-6 %4
Brexucabtagene autoleucel[263,264]	Taşikardi Bradikardi Aritmi Kalp yetmezliği	%45-63 %10 %10-15 %4
Lisocabtagene maraleucel[265,266]	Taşikardi Aritmi Kardiyomiyopati	%25 %6 %1.5
Idecabtagene vicleucel[267]	Taşikardi Atriyal fibrilasyon Kardiyomiyopati	%19 %4.7 %1.6
Ciltacabtagene autoleucel[268,269]	Taşikardi Aritmi Göğüs ağrısı	%27 %8 %7

6–21 gün içinde olup, özellikle ileri yaş, yüksek tümör yükü, eşlik eden kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ağır CRS varlığı başlıca risk belirleyicileridir. Bunun dışında kullanılan CAR-T hücre ürününün de yan etki profilinde etkili olduğu bilinmektedir. Yakın tarihli bir farmakovijilans analizinde, axi-cel ile ilişkili CRS bildirimlerinin tisa-cel'e kıyasla yaklaşık %12 daha yüksek olduğu; axi-cel alan hastalarda aritmi ve venöz tromboembolik olayların daha yüksek bildirildiği belirtilmiştir. Öte yandan, hipotansiyon, respiratuar, plevral ve perikardiyal komplikasyonlar tisa-cel alan hastalarda daha sık bildirilmiştir.[245] Göğüs ağrısı sıklığı net olarak çalışılmamış olmakla beraber FDA'nın ciltacabtagene autoleucel için hazırladığı prospektüste, göğüs ağrısının hastaların yaklaşık %8'inde görülen bir yan etki olduğu bildirilmektedir.

Bunlara ek olarak, sınırlı hasta sayılarıyla gerçekleştirilen retrospektif çalışmalar da CAR-T tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisiteleri desteklemektedir. Bir retrospektif analizde, CAR-T uygulanan hastaların ilk 30 günü içinde olguların %16'sında en az bir majör kardiyak yan etki geliştiği ve bu olayların büyük kısmının CRS'nin ortaya çıktığı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. İleri yaş (>60 yıl), yüksek dereceli CRS ve tosilizumab gereksinimi erken dönemde kardiyovasküler komplikasyon riskini anlamlı biçimde artıran başlıca faktörler olarak belirlenmiştir.[246]

Biyobelirteç Analizi

CAR-T hücre tedavisine bağlı kardiyak toksisiteyi öngörürebilecek belirli bir biyobelirteç şu an için yoktur. Ancak sınırlı veriler bazı belirteçlerin kullanılabileceğini göstermiştir. Alvi ve ark.'nın 137 hastalık serisinde ise 55 hastanın derece ≥ 2 CRS geliştirdiği, bunlardan 24'ünde troponin yüksekliği saptandığı gösterilmiştir. Troponin pozitif hastaların 8'inde yeni gelişen SVEF düşüşü, 5'inde yeni aritmi, 6'sında ise kardiyovasküler nedenli mortalite bildirilmiştir.[247] Bu veriler, troponin yükselmesinin ve CRS şiddetinin erken kardiyak toksisite için güçlü belirteçler olabileceğini göstermektedir.

NT-proBNP ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Hu ve arkadaşları tarafından yayınlanan verilerde 40 hastanın hs-cTnT düzeyi CAR-T tedavisi sonrası değişmemiştir, ancak NT-proBNP CAR-T sonrası 1. ve 7. günlerde anlamlı şekilde yükselmiştir. Fakat bu yükselişin majör kardiyak yan etkilerle ilişkisi net gösterilememiştir. NT-proBNP kardiyak yük ve strese işaret etse de, CAR-T sonrası kardiyotoksisiteyi öngörme kapasitesi henüz belirsizdir.[248]

Kardiyak troponinin CRS sırasında sol ventrikül disfonksiyonunu öngördüğü gösterilmiş olsa da, intravenöz sıvı yüklemesi, hiperdinamik dolaşım ve eşlik eden böbrek yetmezliği gibi durumlar göz önüne alındığında NT-proBNP'nin tanısal değeri daha sınırlı olabilir. Güncel veriler, biyobelirteçlerin risk sınıflandırmasını destekleyebileceğini, ancak tanı koydurucu veya tedavi kararını yönlendirici tek başına belirleyici bir rol üstlenmediğini göstermektedir.

Kardiyak Görüntüleme

Şu ana kadar yayımlanan çalışmaların çoğunda hastalara düzenli ve protokole bağlı seri ekokardiyografi uygulanmamıştır; ekokardiyografik değerlendirmeleri genellikle CRS gelişen hastalarda veya klinisyenin klinik değerlendirmeye dayalı isteği üzerine yapılmıştır. Ganatra ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaklaşık %10'unda yeni gelişen veya kötüleşen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) düşüşü bildirilmiştir; ancak seri ekokardiyografi yapılmamış olması, kardiyotoksisitenin gerçek insidansının bu orandan daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Global longitudinal strain (GLS), CAR-T tedavisi sonrası subklinik kardiyak disfonksiyonu saptamada umut vadeden bir parametre

olarak öne çıkmaktadır.[249] Nitekim Shalabi ve arkadaşlarının küçük pediatrik kohortunda, 14 hastanın 9'unda (>%15 relatif azalma) anlamlı GLS bozulması izlenmiş ve bu bozulmanın çoğu zaman LVEF düşmeden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.[250] Bu nedenle GLS, CAR-T tedavisini takiben erken veya subklinik kardiyak hasarı tespit etmek açısından LVEF'ten daha duyarlı bir gösterge olabilir.

Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Takip Önerileri

Günümüzde CAR-T hücre tedavisi uygulanacak hastalarda erken tanı ve tedaviyi yönlendirecek standart bir kardiyak risk sınıflandırma kılavuzu bulunmamaktadır. Bunun başlıca nedeni, mevcut verilerin sınırlı olması ve CAR-T tedavilerinin çoğunlukla hızlı karar verilmesi gereken acil nitelikte girişimler olmasıdır. Bu nedenle bazı kardiyotoksisitelerin belirli düzeyde tolere edilmesi veya yakın klinik izlem altında yönetilmesi gerekebilmektedir.

Şu anda CAR-T hücre alıcılarında gelişebilecek KVH'nin erken tanısı ve yönetimi için standartlaşmış bir risk sınıflandırma kılavuzu bulunmamaktadır. Ancak ESC 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu CAR-T tedavisi uygulanacak hastalarda kardiyak izlem için net öneriler sunmaktadır. Buna göre, tedavi öncesinde tüm kanser hastalarında bazal EKG, natriüretik peptit (NP) ve kardiyak troponin (cTn) ölçümü yapılması önerilir. Önceden KVH bulunan hastalarda tedavi öncesi bazal ekokardiyografi yapılması Sınıf I, Düzey C önerisi olarak belirtilmektedir. Tedavi sonrasında ASTCT evre ≥2 CRS gelişen hastalarda NP, cTn ölçümü ve ekokardiyografi ile erken kardiyak değerlendirme yapılması yine Sınıf I, Düzey C öneri düzeyindedir. Ayrıca, önceden KVH bulunmasa dahi CAR-T tedavisi öncesinde bazal ekokardiyografinin yapılması Sınıf IIa, Düzey C öneri olarak yer almaktadır.[251]

Klinik çalışmalar ve retrospektif veriler temel alınarak, tüm hastalarda tedavi öncesi EKG, kardiyak troponin, BNP/NT-proBNP ölçümü ve GLS dâhil transtorasik ekokardiyografi ile kapsamlı kardiyovasküler tarama yapılması önerilir. Özellikle ≥60 yaş, bazal kardiyak disfonksiyon, yüksek başlangıç troponin düzeyi, iki veya daha fazla komorbidite, göğüs radyoterapisi öyküsü ve önceden kardiyotoksik kemoterapi kullanımı gibi faktörler hastayı yüksek riskli hale getirir. Bu yüksek riskli hastaların kardiyoonkoloji ekibi tarafından yakın takip edilmesi önerilmektedir. Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, orta-ciddi kapak hastalığı veya aritmi öyküsü olan hastalar dekompansasyon açısından daha yüksek risk altındadır ve gerektiğinde ek testler (stres testi, Holter EKG) için kardiyoloji değerlendirmesine yönlendirilmelidir. Tedavi öncesi mevcut KVH'ye yönelik tıbbi tedaviler optimize edilmelidir. Tedavi sırasında erken dönemde özellikle ağır CRS bulguları, aritmi, hipotansiyon ve kalp yetmezliği semptomları açısından yakın izlem gereklidir; bu süreçte troponin prognostik değere sahipken NT-proBNP, sıvı tedavileri ve hiperdinamik dolaşım nedeniyle daha sınırlı bilgi sağlar. CAR-T infüzyonundan sonraki ilk 7 günde EKG, ekokardiyografi ve biyobelirteçleri içeren standart bir kardiyo-onkoloji kontrolü önerilir.[252] Multidisipliner yaklaşım esastır; beta-bloker veya anjiyotensin reseptör blokeri profilaksisi bazı yüksek riskli hastalarda düşünülebilse de hipotansiyon riski olanlarda dikkat gerektirir. Troponin yüksekliği olan hastalarda erken tosilizumab tedavisinin kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiş olup, CRS'nin erken tanınması ve zamanında yönetimi tedavi güvenliği açısından büyük önem taşır.

Sonuç

CAR-T hücre tedavisi, immünoterapi alanında devrim niteliğinde bir ilerleme olup, biyoteknolojik gelişmeler ve farklı kanser tiplerine yönelik endikasyonların genişlemesiyle birlikte kullanımının hızla artması beklenmektedir. CAR-T tedavisinin yol açtığı advers etkilerin karmaşık yapısı giderek daha iyi anlaşılmakta; preklinik ve klinik çalışmalar bu yaklaşımın kardiyovasküler sistem üzerinde anlamlı ve çok boyutlu etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu gerçek, bu kırılgan hasta grubunda bütüncül ve özenli kardiyo-onkolojik bakımın kritik önemini vurgular. İmmüno-onkoloji alanının genelinde olduğu gibi, gelecekteki temel zorluklardan biri, tedavi etkinliğini korurken kardiyovasküler toksisitelerin eş zamanlı ve etkin yönetiminin sağlanması olacaktır. Kardiyotoksisite paternlerinin daha iyi tanımlanması ise klinik izlem, risk azaltma stratejileri ve koruyucu tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılar sunacaktır.

HAFIZA KUTUSU

1. CAR-T hücre tedavisi hematolojik malignitelerde etkili bir immünoterapi olmakla birlikte sitokin salınım sendromu ile ilişkili KV toksisiteler gelişebilir.

2. Kardiyak etkiler sinüs taşikardisi ve hipotansiyondan aritmilere, tromboemboliye ve sol ventrikül disfonksiyonuna kadar geniş bir spektrumda görülebilir.

3. CRS şiddeti ve troponin yükselmesi, erken kardiyak komplikasyon gelişimi için önemli klinik göstergelerdir.

4. Tedavi öncesi bazal EKG, kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi (tercihen GLS değerlendirmesi ile) önerilir.

5. CAR-T tedavisinin güvenli uygulanması için hematoloji ve kardiyoloji ekiplerinin birlikte çalıştığı kardiyo-onkoloji yaklaşımı önemlidir.

İmmünoterapi ve Kardiyovasküler Etkileri

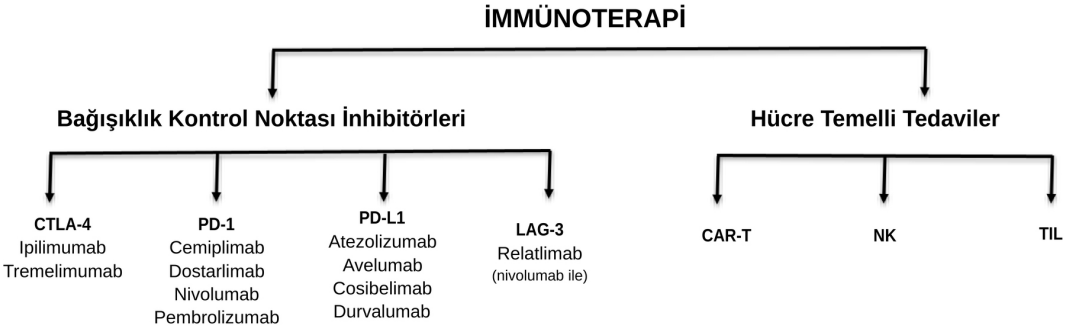
İmmünoterapi, bağışıklık sistemi aracılığıyla kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasıdır. Temel olarak iki gruba ayrılabilirler. Birinci grup bağışıklık kontrol noktası sinyallerini önleyen antikorlardır ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (ICI) olarak bilinirler. İkinci grup ise hücre temelli bağışıklık tedavileridir; şimerik antijen T lenfosit hücre (CAR-T) tedavileri, doğal katil (NK) hücre tedavileri ve tümöre sızan lenfosit (TIL) tedavileri olarak adlandırılırlar (Şekil 23).[270]

Günümüzde en yaygın kullanılan tedavi, ICI tedavisidir.[75] Bağışıklık kontrol noktaları, T hücrelerinde sunulan proteinler olup, normal bir hücreye temas ettiğinde T hücrelerinin uygunsuz aktivasyonunu önler.[3] Bağışıklık kontrol noktaları, insan doku ve organlarını bağışıklık sisteminin aşırı etkilerinden korur; kanser hücreleri ise bu kontrol noktalarını kullanarak bağışıklık sisteminin kendilerini tanımasından kurtulabilirler. ICI tedavileri bu kontrol noktalarını bloke ederek bağışıklık sistemi üzerindeki bu etkiyi ortadan kaldırır ve kanser hücrelerinin fark edilmesini, dolayısıyla ortadan kaldırılmasını sağlar.[271]

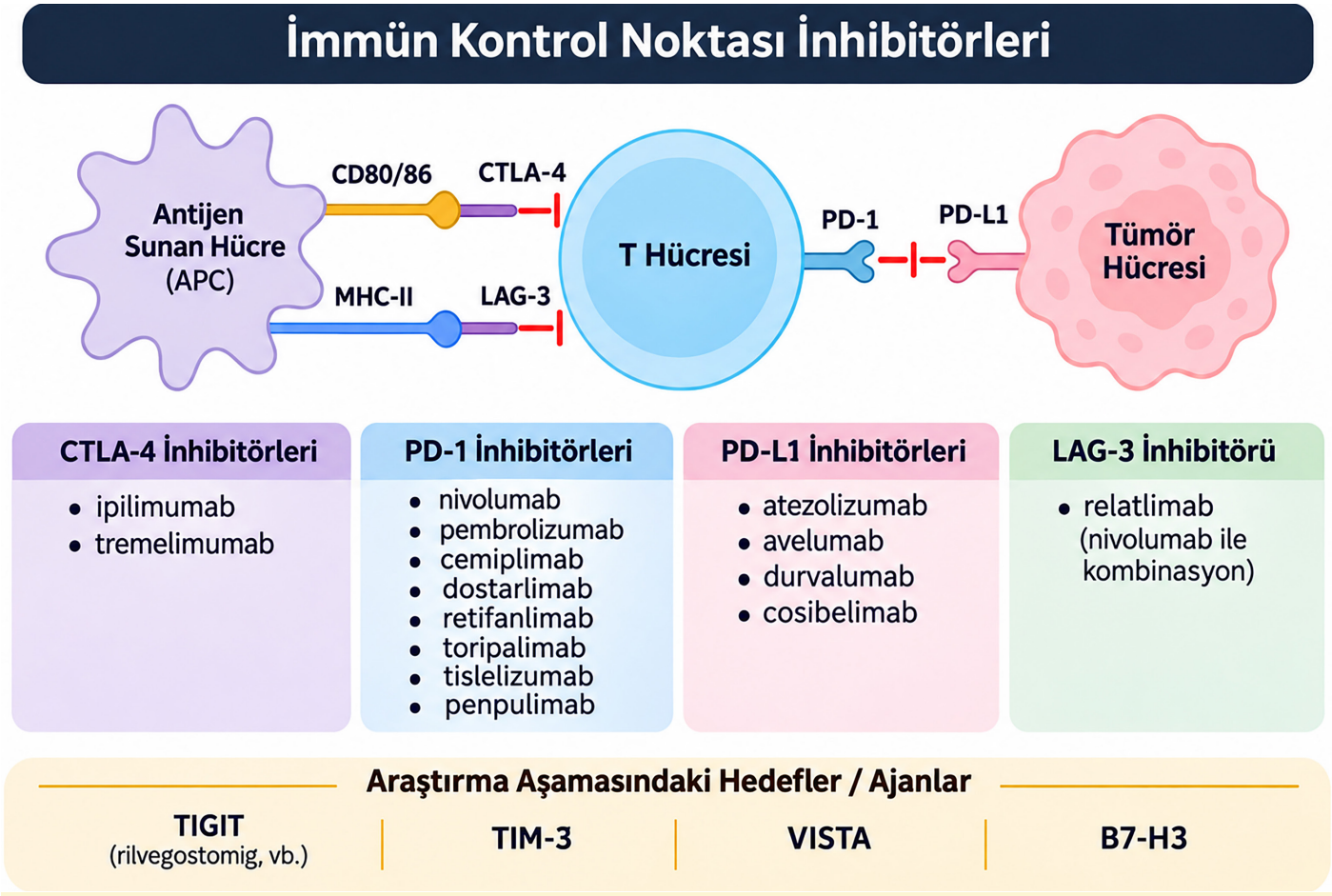
Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış ICI tedavileri arasında sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4'ü bloke eden antikorlar (anti-CTLA-4; örn. ipilimumab, tremelimumab), programlı hücre ölümü-1'i hedefleyen antikorlar (anti-PD-1; örn. nivolumab, cemiplimab, dostarlimab, pembrolizumab), programlı hücre ölümü ligandı-1 antikorları (anti-PD-L1; örn. atezolizumab, avelumab, durvalumab) ve lenfosit aktivasyon geni-3 antikoru (anti-LAG-3; relatlimab) yer almaktadır (Şekil 1). Onaylı ajanlar ve endikasyonlar düzenleyici kurumlarca (FDA, EMA) sürekli güncellenmektedir.[6,273] Bu tedaviler günümüzde çok sayıda kanser türünde metastatik, adjuvan ve neoadjuvan olarak kullanılmaktadır.[5,272]

İmmünoterapi Aracılı Kardiyovasküler Etkiler

Günümüzde en yaygın kullanılan immünoterapi tedavileri ICI olduğu için, bu metinde temel olarak ICI aracılı kardiyovasküler istenmeyen etkiler (KVİE) incelenecektir. Diğer immünoterapi tedavilerine bağlı KVİE'lerden ayrı bir başlıkta bahsedilecektir. Bağışıklık kontrol noktaları, aynı zamanda immün sistemin sağlıklı hücrelere de zarar vermesini engellediğinden, bu noktaların ICI tedavisi tarafından bloke edilmesi immün sistem aracılı istenmeyen etkilere neden olabilir. İmmün sistem aracılı isten-



Şekil 23. İmmünoterapi yöntemleri.



Şekil 24. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin çalışma mekanizması.

meyen etkilerin çoğu deri ve gastrointestinal sistemle ilgili olsa da, diğer organlar da çeşitli seviyelerde etkilenebilir.[274] Miyokardit, Takotsubo sendromu (TTS), non-inflamatuar kalp yetersizliği (KY), perikardit, perikardiyal efüzyon, ateroskleroz, akut koroner sendromlar, vaskülit, trombotik olaylar, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, atriyoventriküler blok, pulmoner vasküler hastalıklar, dislipidemi ve iskemik inme en çok bildirilen KVİE'lerdir.[271]

Rubio ve arkadaşları tarafından 1265 çalışma ve 4751 hasta ile yapılan farmakovijilans analizine göre ICI tedavilerine bağlı KVİE insidansı %1,3 olarak bulunmuştur. Miyokardit en sık görülen KVİE olup (%50,8), mortalite oranı %24,6 olarak tespit edilmiştir. KVİE'lerin %69,4'ü anti-PD-1, %20'si anti-CTLA-4 ve %10,6'sı anti-PD-L1 ile ilişkili olarak ortaya çıkmıştır. ICI tedavi kombinasyonları değerlendirildiğinde ikili ICI tedavisinde KVİE oranı %5,8, ICI + kemoterapide %3,7 ve ICI monoterapisinde %3,1'dir.[275] Son dönemlerde yayınlanan bir meta-analizde ise toplam KVİE insidansı %8; aritmi %18, miyokardit %11, KY %8, iskemik kalp hastalığı %6, perikardiyal hastalık %5, arter hastalığı %5 ve venöz tromboemboli %3 olarak bulunmuş olup kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ise %1 oranında tespit edilmiştir.[276] KVİE'nin ortaya çıkma süresi ilaç başlandıktan sonra ortalama 119 gün olarak hesaplanmıştır.[276] Bununla birlikte, kardiyovasküler toksisite ICI tedavisinin herhangi bir döneminde görülebilir, hatta kullanılan ilacın persistan etkilerine bağlı olarak ilacı bıraktıktan sonra dahi görülebilmektedir.[271] KVİE'ler başvuru şikayetleri, kardiyak biyobelirteçler ve görüntüleme bulgularına göre 5 farklı evrede incelenebilir (Tablo 35).[277]

ICI tedavisi sonrası gelişebilecek KVİE'lerle ilgili birçok farklı risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında ikili immünoterapi (örn. ipilimumab ve nivolumab), diğer kardiyotoksik kanser tedavileriyle kombinasyon, birlikte görülen immün aracılı KVİE dışı toksik etkiler, daha önceden geçirilmiş kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı sayılabilir.[278] KVİE yaşayan hastaların %40'ında kardiyak ya da vasküler risk faktörü (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı) birlikteliği tespit edilmiştir.[275] ICI tedavilerine bağlı ortaya çıkan KVİE'nin patofizyolojisi oldukça karmaşık olup, immün tolerans mekanizmalarının bozulması, inflamatuar doku hasarı, endotelyal disfonksiyon ve genetik yatkınlık gibi faktörlerin ortak katkısı olduğu düşünülmektedir.[31]

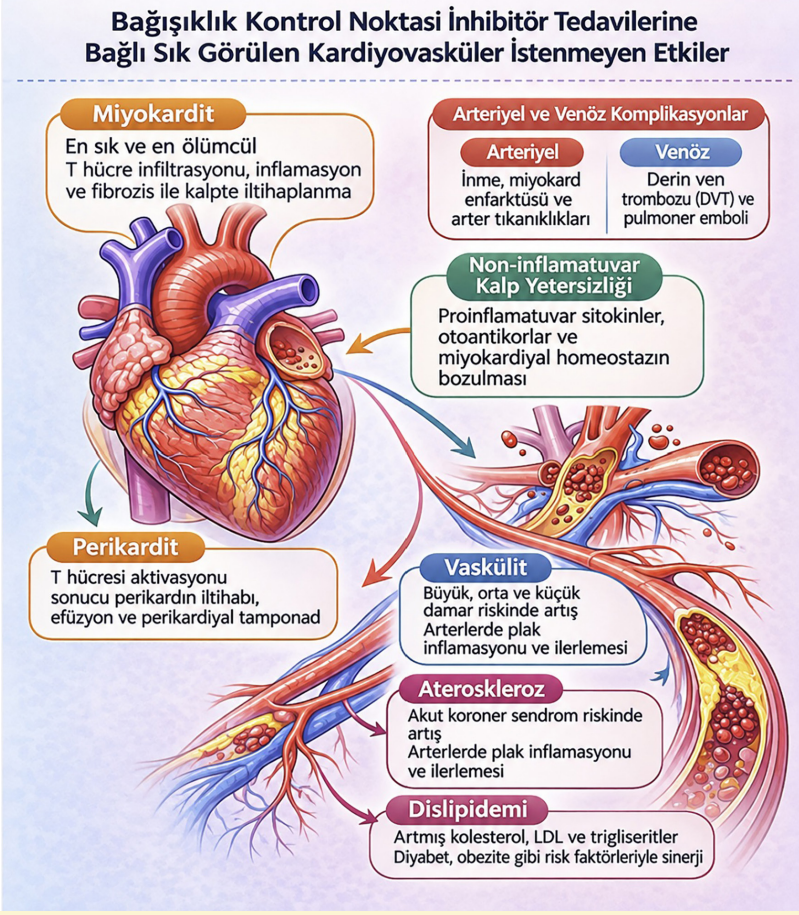
Tanı ve Takip

ICI tedavisine başlanması planlanan tüm hastalarda kardiyak risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastanın kardiyovasküler hastalık özgeçmişi, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklarının varlığı, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü mutlaka alınmalıdır.[271] İkili ICI tedavisi alan, ICI ve kardiyotoksik tedavi kombinasyonu alan, ICI tedavilerine bağlı kardiyovasküler olmayan istenmeyen etki yaşayan, kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon yaşayan veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ICI tedavisine bağlı KVİE açısından yüksek riskli olarak kabul edilir.[3]

Tablo 35. İstenmeyen etkiler için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE)[277]

Klinik evre	Semptomlar
Evre 1 (hafif)	Asemptomatik veya hafif semptomlar, sadece klinik veya tanısal gözlem, müdahale gerektirmez
Evre 2 (orta)	Minimal, lokal veya girişimsel olmayan müdahale gerekir, günlük enstrüman kullanma aktivitesini* kısıtlar
Evre 3 (ciddi)	Tıbbi olarak önemli fakat kısa sürede hayatı tehdit edebilecek durum yok, hastaneye yatış gerekir, kısıtlayıcıdır, öz bakımla ilgili günlük aktiviteleri# kısıtlar
Evre 4	Hayatı tehdit eden sonuçlar, acil müdahale gerekir
Evre 5	Yan etkiye bağlı ölüm

*Günlük enstrüman kullanma aktivitesi: Yemek hazırlayabilme, kıyafet veya market alışverişi yapabilme, telefon kullanabilme, vb. #Öz bakımla ilgili günlük aktiviteler: Banyo yapabilme, giyinebilme, kendi kendine yemek yiyebilme, tuvaleti kullanabilme, ilaçlarını alabilme.



Şekil 25. Bağışıklık kontrol noktası inhibitör tedavilerine bağlı sık görülen kardiyovasküler istenmeyen etkiler.

Tüm hastalarda elektrokardiyogram (EKG), troponin ve B tipi natriüretik peptid (BNP) veya NT-proBNP seviyeleri değerlendirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda ayrıca transtorasik ekokardiyografi (TTE) de yapılmalıdır.[3] ICI tedavilerine bağlı subklinik kardiyovasküler toksisiteyi tespit edebilmek için 2., 3. ve 4. ICI dozlarından önce EKG ve kardiyak troponin ölçümleri yapılmalı; eğer bu testler normalse her 3 dozda bir ölçümler tekrarlanmalıdır.[3] Uzun dönem (>12 ay) ICI tedavisi planlanan yüksek riskli hastalarda her 6-12 ayda bir detaylı kardiyovasküler değerlendirme (fizik muayene, natriüretik peptid, lipid profili, HbA1c ve EKG) yapılması önerilmektedir.[3,279,280] Kardiyotoksisite şüphesi olan tüm hastalarda standart tanı yöntemleriyle sonuca ulaşılamıyorsa ve özellikle miyokardit şüphesi varsa kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) ile değerlendirme düşünülmelidir. ICI tedavilerine bağlı miyokarditte KMR altın standart tanı yöntemidir.[281] Miyokarditten şüphelenilen tüm hastalarda akut koroner sendromu dışlamak için koroner anjiyografiden (invaziv ya da bilgisayarlı tomografik) yardım alınmalıdır.[270]

Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitör Tedavilerine Bağlı Sık Görülen Kardiyovasküler İstenmeyen Etkiler (Şekil 25)

Miyokardit

ICI tedavilerine bağlı ortaya çıkan KVİE'lerden en yaygın görülenlerden birisi ve en ölümcül olanı miyokardit olduğu için ayrı bir bölümde detaylı olarak anlatılacaktır.

Perikardit

ICI tedavisine bağlı perikardit tek başına, miyokarditle birlikte perimiyokardit olarak veya perikardiyal efüzyonla birlikte komplike olup kardiyak tamponad olarak görülebilir.[282] Vakaların %75'i reversibl olup, mortalite oranı %7'dir.[136] Bununla birlikte, ICI tedavisi sonrası perikardiyosentez gerektiren hemodinamik olarak önemli perikardiyal efüzyon nadir (%0,4) görülür.[283] Patofizyolojide ICI tedavisi sonrası perikarda karşı aktive olan T hücrelerinin yol açtığı inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir.[284] En yüksek perikardit oranı nivolumab (%0,61), ardından atezolizumab (%0,32) ve pembrolizumab ile (%0,19) görülmüştür.[136] ICI tedavisi aracılı perikarditin ortaya çıkma süresi ortalama 30 gün olarak tespit edilmiştir.[283]

Tedavi ICI aracılı olmayan perikarditle benzerdir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve kolşisin, ihtiyaç olursa kortikosteroidler (prednizon 1-2 mg/kg/gün veya eşdeğeri) ve semptomatik büyük efüzyonlar için perikardiyal drenaj tedavinin temel hatlarını oluşturmaktadır. Komplike olmayan vakalarda ICI tedavisine devam edilebilir, tedaviye ara vermek zorunda kalan hastalarda ICI tedavisinin tekrar başlanmasına multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir.[3,136]

Aritmiler

ICI tedavisi alan hastalarda atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardiler, ventriküler taşikardi ve atriyoventriküler blok gibi aritmiler görülebilir. Bu aritmiler eşlik eden miyokardit, perikardit, endokrinopati (örn. ICI aracılı tiroidite bağlı tirotoksikoz) veya elektrolit anomalilerine bağlı olabileceği gibi, ICI tedavisinin doğrudan etkisine bağlı da gelişebilir.[136] Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 tedavileriyle aritmi gözlenme oranının anti-CTLA-4 tedavilerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[285]

Ayrıca ICI tedavisi sırasında yeni gelişen aritmi varlığı ICI aracılı kardiyotoksisite (miyokardit, non-inflamatuar KY, akut koroner sendrom veya perikardit) için kırmızı bayrak uyarı olarak değerlendirilmelidir. Kardiyak biyobelirteçler, TTE, KMR (miyokardit), bilgisayarlı tomografik ya da invaziv koroner anjiyografi (akut koroner sendrom) ve endomiyokardiyal biyopsi (net tanı konamayan kritik hastalar) yöntemleriyle daha ileri araştırma yapılmalıdır.[278] Neden olabilecek kalp dışı etkenler açısından elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum), tiroid fonksiyonları, renal fonksiyonlar da değerlendirilmelidir.

Miyokardit gelişen hastalarda inflamasyon ve fibrozisin tetiklenmiş aktivite ve re-entry için aritmi substratı oluşturması, sistemik inflamatuar durumun artması, non-inflamatuar fonksiyonel kardiyotoksisiteye bağlı sol ventrikül yetersizliği ve kanser hastalarında diğer nedenler (örn. QT aralığını uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, pulmoner emboli, daha önceden var olan kardiyovasküler hastalık) ICI tedavilerine bağlı aritmi gelişiminde öne sürülen olası mekanizmalardır.[282]

Tedavide altta yatan nedenlerin tedavisi (örn. miyokardit için immünsupresyon, ventriküler disfonksiyon için renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri ve beta blokerler, kardiyak tamponad için perikardiyosentez, perikardit için steroid ve kolşisin) ve/veya aritminin kendisinin tedavisi (örn. ileri atriyoventriküler blok için kalp pili, ventriküler aritmiler için kardiyoversiyon, atriyal fibrilasyon için ritim ya da hız kontrolü ve antikoagülasyon) gereklidir. ICI tedavisinin devamına multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Kritik ventriküler aritmiler veya ileri ileti bozukluklarında ICI tedavisine tekrar başlamak önerilmez.[270]

Ateroskleroz

ICI tedavisi süresince ve sonrasında miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyona neden olan koroner ateroskleroz ve aortik plak ilerlemesinde 3 kat artış tespit edilmiştir.[286] Yapılan bir meta-analizde ICI tedavisine bağlı ölümlerin %9,8'inin akut koroner sendroma bağlı olduğu gösterilmiştir.[287] Koroner arter hastalığı risk faktörleriyle birçok kanser hastalığı risk faktörleri (örn. sigara, diabetes mellitus, obezite) benzerdir.[270] Kardiyovasküler risk faktörlerinin düzenlenmesi dışındaki tedavi yaklaşımları net değildir. Onkolojik görüntülemelerde koroner kalsifikasyon görülen veya hiperkolesterolemisi olan hastalarda ilaç etkileşimlerine dikkat edilerek statin tedavisine başlanılması öneriler arasındadır.[270]

Non-inflamatuar Kalp Yetersizliği

ICI tedavisi alan hastalarda non-inflamatuar KY sendromları (TTS, non-inflamatuar KY veya sol ventrikül disfonksiyonu ve post-MI KY) görülmektedir.[93] Yapılan çalışmalarda ICI tedavisine bağlı KY olgularının daha önce düşünülenin aksine daha yaygın olduğu (%0,5-7) gösterilmiştir.[31] Patofizyolojide pro-inflamatuar sitokin salınımı, otoantikorlar, miyokardiyal homeostazın bozulması ve timusun rolü üzerinde durulmuştur.[288]

Nivolumab-ipilimumab kombinasyonunun ve pembrolizumabın TTS'ye en sık neden olan tedaviler olduğu gözlemlenmiştir. Çoğu hastada TTS'ye bağlı kardiyak disfonksiyonun düzeldiği görülmekle birlikte, bir kısmında da relapslar tespit edilmiştir.[289] Non-inflamatuar KY, ICI aracılı miyokardite (2-3 ay) göre genelde geç (6 ay) görülen bir istenmeyen etkidir.[290] Troponin yüksekliği olmaması ve KMR'da aktif inflamasyon görülmemesi onu miyokardit vakalarından ayırır.[291] Klinik olarak non-inflamatuar KY'den şüphelenilen hastalarda fizik muayene, EKG, kardiyak biyobelirteçler (NP ve kardiyak troponinler) ve TTE yapılmalıdır. Temelde diğer olası sebepleri (miyokardit, akut koroner sendrom) dışlayarak tanıya ulaşılmaya çalışılır.[3]

Tedavide uluslararası KY kılavuzlarına göre hareket edilir; miyokardit bulgusu yoksa immünsupresyon önerilmez. ICI tedavisine devam etme ya da kesme kararı, KY'nin ciddiyetine göre her hastada multidisipliner yaklaşımla verilmelidir.[3] Bununla birlikte, semptomları ciddi olan veya ICI tedavisine bağlı sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan, aritmiyle komplike olan, akut akciğer ödemi veya kardiyojenik şok gelişen hastalarda ICI tedavisini kesmek uygun görünmektedir.[270]

Vaskülit

ICI tedavisi alan hastalarda büyük damar tutulumu daha fazla görülmek üzere[292] tüm vaskülit spektrumu (büyük, orta ve küçük damarlar) tanımlanmıştır. Bu tutulumlara bağlı aort anevrizması, aort diseksiyonu, görme kaybı, amaurosis fugax ve farklı seviyelerde tromboz kliniği bildirilmiştir.[293] ICI tedavisi alan hastalarda vaskülit insidansı %1-2 olarak tespit edilmiştir. Vaskülit gelişimindeki risk faktörleri daha önceden var olan otoimmün hastalıklar, kombine ICI tedavisi ve yüksek doz ICI tedavisi olarak bildirilmiştir.[294] Vaskülit gelişen hastalarda hafif semptomlardan ciddi organ hasarına kadar çeşitli derecelerde klinik bulgular görülebilir.[271] Örneğin, ICI tedavilerine bağlı temporal arterit gelişen hastaların yaklaşık üçte birinde kalıcı görme kaybı oluşmuştur.[284]

Tedavide yaklaşım temel olarak ICI tedavisinin kesilmesi, immünsupresyon ve destek tedavisi üzerine odaklanmıştır. Yapılan bir

Tablo 36. İmmün efektör hücre (CAR-T, NK, vb.) tedavilerine bağlı sitokin salınım sendromu yönetim önerileri (Kanser İmmunoterapi Derneği)[302]

• Troponin yüksekliği, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ya da ciddi aritmilerin varlığı durumunda tosilizumab ve gerekirse steroidler geciktirilmeden başlanmalıdır.
• CAR-T tedavisi sırasında beta blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri tedavilerine, uygun olanlarda uzun etkili preparatlardan kısa etkili preparatlara geçilerek devam edilebilir.
• CAR-T tedavisine başlanmadan önce aspirin ve klopidogrel tedavileri kesilmelidir. Yakın zamanda koroner revaskülarizasyon yapıldıysa antiagregan tedavinin devamına ve CAR-T tedavisinin uygulanmasına multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir.
• Uzun etkili antikoagülanlar sitokin salınım sendromunda kanama riskini önemli oranda artırabilecekleri için kısa etkililerle değiştirilmelidir.
• CAR-T tedavisi alacak hastalarda trombosit sayısı 50.000/µl altına düşerse ikili etki eden antikoagülanlar kesilmelidir.
• CAR-T tedavisi alacak hastalarda trombosit sayısı 50.000/µl altına düşerse ve hastada yakın zamanda geçirilmiş bir tromboz öyküsü yoksa tüm antikoagülanlar kesilmelidir.
• CAR-T tedavisi alacak hastalarda trombosit sayısı 50.000/µl altına düşerse ve hastada yakın zamanda geçirilmiş bir tromboz öyküsü varsa, antikoagülanlara doz azaltılarak devam edilebilir.

derleme çalışmasında hastaların yaklaşık yarısında ICI tedavisinin kesilmesine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.[293] İmmusupresyonda ilk tercih edilecek ilaç kortikosteroidlerdir, yüksek doz (örn. prednizon 1-2 mg/kg/gün) başlanarak alınan yanıta göre kademeli olarak azaltılmalıdır. Eğer kortikosteroid tedavisi yetersizse metotreksat, azatioprin veya mikofenolat mofetil gibi diğer immünsüpresif ilaçlar düşünülmelidir. Bu tedavilere de direnç varsa, rituksimab veya tosilizumab gibi biyolojik ajanlar değerlendirilmelidir. Destek tedavisi başlığı altında hasara uğrayan organa spesifik tedaviler ve ihtiyaç halinde antikoagülan başlanması sayılabilir.[295]

Tromboz ve Tromboembolizm

ICI tedavilerine bağlı mural trombüs, arteriyel ve venöz tromboz görülebilir. Mural trombüs inme, miyokard enfarktüsü, visseral ve periferik arter tıkanıklığı şeklinde tromboembolik sonuçlara neden olabilir.[296] ICI tedavileri monosit ve makrofajlarda doku faktörü salınımını artırarak trombofilik duruma yatkınlığı artırabilir.[297] ICI tedavilerinin trombositler üzerindeki doğrudan etkileri net olarak bilinmese de, immün hücrelerden protrombojenik faktörlerin salınımını artırarak trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumunu tetikledikleri düşünülmektedir.[298]

Tedavide antikoagülanlar (vitamin K antagonistleri ya da direkt etkili oral antikoagülanlar) önerilir. Mural trombüs görülen hastalarda en az 12 hafta, mural trombüse bağlı tromboembolik olay yaşayan hastalarda ise 1 yıla kadar koruma önerilir.[299] Hastanın klinik durumu, böbrek fonksiyonları, seçilen ilacın yarılanma ömrü gibi faktörlere dikkat edilmelidir. Birden fazla organın tutulumu olmadığı durumlarda ICI tedavisinin kesilmesi gerekmeyebilir çünkü tedavi edilen kanser tipinin kendisi de trombotik olaylara meyli artırabilir.[271]

Dislipidemi

Yapılan bir meta-analizde dislipidemi en yaygın görülen (1000 hastada 19,3) KVİE olurken[279], başka bir meta-analizde ise bu oran %6 bulunmuştur.[276] ICI tedavisinin koroner arterlerde plak inflamasyonunu artırarak plak ilerlemesini hızlandırdığı bilinmekteyken, yüksek oranlarda çıkan dislipidemi etkilerinin de bu ilerleyişe katkıda bulunması olasıdır.[31]

Diğer İmmünoterapiler ve Kardiyovasküler Etkileri

ICI tedavileri dışındaki diğer immünoterapi yöntemleri: CAR-T, bispesifik T hücre bağlayıcıları ve TIL hücre tedavileridir. Bu yöntemler ağırlıklı olarak ilerlemiş ve/veya dirençli kanserlerde kullanılır.[270] CAR-T ve TIL tedavileriyle ilgili KVİE oranı, yapılan çalışmalarda sırasıyla %10 ve %22 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen KVİE'ler, yeni gelişen sol ventrikül disfonksiyonu, KY, aritmi, ileti anomalileri, perikardiyal efüzyon, TTS ve kardiyak arresttir.[300]

CAR-T tedavileriyle görülen KVİE'lerin büyük kısmı sitokin salınım sendromuyla ilişkilidir.[301] Sitokin salınım sendromu ateş, takipne, taşikardi, hipotansiyon, döküntü, hipoksi semptomlarıyla ortaya çıkabilir; solunumsal ve/veya çoklu organ yetersizliğine ilerleyebilir.[302] TIL tedavilerine bağlı etkiler ise doğrudan miyokardiyal ve vasküler toksisiteye ve/veya sitokin salınımına neden olan ilaçlarla birlikte kullanıma bağlı olabilir (örn. IL-2). Ortaya çıkış mekanizmasından bağımsız olarak CAR-T tedavisine bağlı KVİE gelişen hastalarda prognoz kötüyken, TIL tedavisine bağlı gelişen KVİE'lerde prognoz nispeten daha iyi gibi görünmektedir.[300]

CAR-T ve TIL aracılı KVİE'lerin riskini değerlendirirken, detaylı bir hikâye ve fizik muayene yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, mevcut kardiyovasküler hastalık ve ileri yaş önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.[300] Sitokin salınım sendromuna neden olabilecek yüksek hastalık yükü, yüksek CAR-T dozları, yüksek yoğunlukta lenfodeplesyon rejimleri ve ciddi trombositopeni mutlaka sorgulanmalıdır.[303] TIL tedavileri ile ilgili, birlikte IL-2 vermek dışında bilinen spesifik bir risk faktörü yoktur.[304] Kanser İmmünoterapisi Derneği kılavuzu bu ajanlarla tedavi planlanan yetişkin hastalarda EKG, troponin, NP ve transtorasik ekokardiyogram testlerinin yapılmasını önermektedir.[302]

Sitokin salınım sendromunun tedavisinde temel yöntem IL-6 antagonisti tosilizumabın intravenöz yoldan uygulanmasıdır. Dirençli ve daha ileri seviye semptomları olan hastalarda kortikosteroidler denenebilir.[302] Kanser İmmünoterapisi Derneği kılavuzuna göre immün efektör hücre (CAR-T, NK, vb.) tedavileri verilirken sitokin salınım sendromu gelişen hastalara bazı yönetim metotları uygulanmalıdır (Tablo 36).[270,302]

HAFIZA KUTUSU

1. Yaygın kullanılan immünoterapi yöntemleri ICI, CAR-T ve TIL'dir.
2. İmmünoterapi etkili olmakla birlikte önemli kardiyovasküler istenmeyen etkilere neden olabilir.
3. Tanıda en kritik unsur, klinisyenin olası yan etkileri öngörmesi ve yüksek klinik şüphesidir.
4. EKG, NP ve TTE kardiyovasküler yan etkilerin tespitinde temel tanı yöntemleridir.
5. Tedavide temel yaklaşım kortikosteroidler ve kardiyovasküler destek tedavileridir.
6. Tedaviye devam veya kesme kararı multidisipliner yaklaşımla verilmelidir.

5-Fluorourasil ve Kardiyak Etkileri

5-Fluorourasil (5-FU) ve kapesitabin gibi floropirimidinler baş-boyun ve gastrointestinal tümörler de dahil olmak üzere, dünya çapında solid organ malignitelerin tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır.[305] Bir antimetabolit olan 5-FU, hücre içinde aktif metabolitlere dönüşerek başlıca timidilat sentaz enzimini inhibe edip DNA sentezini bloke eder ve aynı zamanda RNA'ya katılarak onun işlevini bozar, böylece hücre büyümesini ve çoğalmasını çift yönlü bir mekanizmayla durdurur.[306] Etkin antineoplastik profillerine rağmen, bu ajanlar %1-19 arasında değişen oranlarda bildirilen kardiyovasküler (KV) toksisite ile ilişkilidir.[307] Bu yan etkiler, asemptomatik elektrokardiyografik (EKG) değişikliklerden yaşamı tehdit eden akut koroner sendromlara (AKS), kardiyojenik şoka ve ani kardiyak ölüme kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Artan hasta sağkalımı ve ilacın yaygın kullanımı göz önüne alındığında, bu toksisitenin patofizyolojisini, klinik belirtilerini, tanı ve yönetimini iyi anlamak önemlidir.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin gerçek insidansı, asemptomatik olguların gözden kaçması ve standart bir tanı kriterinin bulunmaması nedeniyle muhtemelen hafife alınmaktadır. 5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin sıklığı geniş bir aralıkta (%1–19) bildirilmiştir.[307] İnsidanslardaki bu çeşitlilik kardiyak olay tanımındaki farklılıklar, tedavi rejimindeki farklılıklar, veriliş metodu (bolus veya infüzyon), eş zamanlı başka kardiyotoksik ilaçların kullanımı, eş zamanlı alınan radyoterapi, hastaların klinik özellikleri, önceden var olan koroner arter hastalığı (KAH) veya geleneksel KV risk faktörlerinin varlığı ve toksisite tanımlarındaki değişkenlikten kaynaklanmaktadır.[308] 5-FU toksisitesinin gelişimindeki risk faktörleri Tablo 37'de özetlenmiştir.

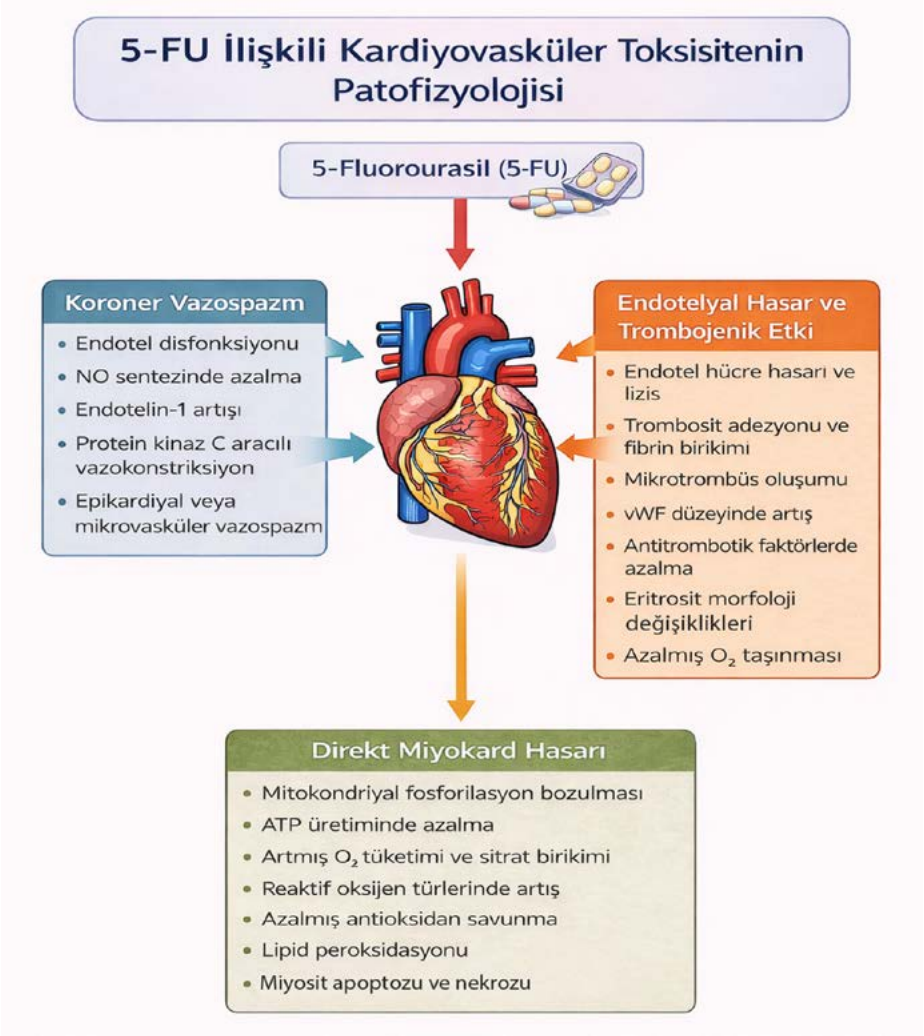
Patofizyoloji

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin patogenezi multifaktöriyeldir. Farklı mekanizmalar aynı hastada bir arada bulunabilir ve hastanın altta yatan kardiyak durumuna göre klinik tablo şekillenebilir.

Tablo 37. 5-Fluorourasil ilişkili kardiyovasküler toksisite risk faktörleri

● Önceden var olan KV hastalık (KAH, KY, miyokard infarktüsü öyküsü)
● Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara kullanımı
● Böbrek hastalığı (kreatinin klirensi <30 ml/dakika)
● Sürekli infüzyon veya yüksek doz rejimleri (bolus uygulamaya göre daha yüksek risk, özellikle ilk tedavi kürü sırasında)
● Tedavinin toplam süresi
● Kapesitabin kullanımı (karaciğerde aktif metaboliti 5-FU'ya dönüşür)
● 5-FU ile daha önce semptom gelişmiş olması
● DPD enzim eksikliği (5-FU metabolizmasını bozarak toksisite riskini artırır)
● Timidilat sentaz gen polimorfizmleri
● Radyoterapi öyküsü (Mediastinal radyasyon)

DPD, Dihidropirimidin dehidrogenaz, KAH, Koroner arter hastalığı, KV, Kardiyovasküler, KY, Kalp yetersizliği, ml, mililitre, 5-FU, 5-Fluorourasil.



Şekil 26. 5-FU ile ilişkili kardiyovasküler toksisitenin patofizyolojisi.

a. Koroner Vazospazm

En sık görülen mekanizma koroner vazospazmın neden olduğu miyokardiyal iskemidir. KV toksisitesi gelişen birçok hastada yapılan anjiyografide sabit bir darlık görülmemesi, ancak bazı vakalarda doğrudan spazm gözlemlenmesi, vazospazm aracılı iskemi teorisinin ortaya atılmasına neden olmuştur.[309,310] 5-FU, endotelyal disfonksiyona neden olarak nitrik oksit sentezini azaltır, endotelin-1 salınımını artırır ve protein kinaz C aracılı vazokonstriksiyonu tetikler.[33,311] Sonuçta epikardiyal veya mikrovasküler düzeyde geçici vazokonstriksiyon ve buna bağlı iskemi gelişir.

b. Vasküler Endotelyal Disfonksiyon ve Trombojenik Etki

5-FU'nun vasküler endotel hücrelerinde sitoplazmik ödem, hücre kontraksiyonu ve lizis gibi doğrudan sitotoksik değişikliklere neden olduğu ve bunun sonucunda trombosit adezyonu, fibrin birikimi ve mikrotrombüs oluşumu gösterilmiştir.[312] Aynı zamanda endotel kaynaklı antitrombotik faktörlerin azaldığı ve von Willebrand faktörü (vWF) düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir.[313] Kanserin kendisinin oluşturduğu hiperkoagülan durum da vWF düzeylerinin yüksek seyretmesine katkıda bulunur. Dolayısıyla, 5-FU tedavisi bu artışı pekiştiren bir etkendir ve hasarlı endotelde trombüs oluşumunu tetikler. Ancak, çoğu hastada koroner anjiyografide (KAG) makroskopik damar oklüzyonu saptanmaması, trombozun temel mekanizma olmadığını, ancak mikrovasküler düzeyde etkili olabileceğini düşündürmektedir.[314] Ayrıca 5-FU'ya maruz kalan eritrositlerin membran geçirgenliğinde ve morfolojisinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu da oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına neden olur ve arteriyel hipoksemi sonucunda iskemik kardiyak hasar gelişebilir.[315]

c. Direkt Miyokard Hasarı

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinde yalnızca koroner vazospazm ya da endotel disfonksiyonu değil, doğrudan miyosit toksisitesi de önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek doz 5-FU uygulamaları sonrası koroner spazma eşlik eden hemorajik miyokard enfarktüsü, tekrarlayan düşük doz infüzyonlarda ise miyosit nekrozu, endotel apoptozu, arter duvarında kalınlaşma ve sol ventrikül hipertrofisi gözlenmiştir.[316] Moleküler düzeyde 5-FU'nun mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozarak ATP üretimini azalttığı, buna karşılık oksijen tüketimini ve sitrat birikimini artırdığı gösterilmiştir.[317] Bu durum azalmış aerobik verimlilik ve hipoksik hücre hasarı ile sonuçlanır.

Bunun yanı sıra 5-FU tedavisi sırasında reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, antioksidan savunma sistemlerindeki aktivitenin azalması ve lipid peroksidasyonunda artış olduğu saptanmış-

Tablo 38. Klinik prezantasyon

• Anjina pektoris
• Akut miyokard enfarktüsü
• Asemptomatik EKG değişiklikleri
• Aritmiler
• Kalp yetersizliği
• Miyokardit/perikardit
• Kardiyojenik şok
• Ani kardiyak ölüm

EKG, Elektrokardiyografi.

tır.[318,319] Oksidatif stresin tetiklediği bu süreç hem kardiyomiyositlerde hem de endotel hücrelerinde apoptoz ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Sonuç olarak, 5-FU'nun toksik etkileri yalnızca iskemik mekanizmalarla değil, aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve apoptozis temelli doğrudan hücresel hasarla da ilişkilidir.

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin patofizyolojisi Şekil 26'da özetlenmiştir.

Klinik Prezantasyon

KV toksisitesi, asemptomatik EKG değişikliklerinden ölümcül aritmilere kadar uzanan geniş bir spektrumda seyredebilir (Tablo 38).

d. Anjina Pektoris

Anjina, 5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin en yaygın belirtisidir ve %19-45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.[320,321] EKG'de ST-T dalga değişiklikleri olsun veya olmasın ortaya çıkabilir. Genelde 5-FU infüzyonu sırasında ani gelişir, ancak uygulama sonrasında ilk 72 saat içinde geç de ortaya çıkabilir. İlacın kesilmesiyle anjina büyük ölçüde gerilese de 12 saate kadar sürebilmektedir.[322] Troponin hafif yükselebilir veya normal kalabilir. 5-FU'nun yeniden başlatılması, AKS, hipotansiyon, KY ve hatta ölüm dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlarla birlikte anjina görülme sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir.[321] Hastaların çoğu nitrat ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) gibi konservatif anti-anjinal tedaviye yanıt vermektedir.

e. Sessiz İskemi ve Miyokard Enfarktüsü

5-FU tedavisi gören hastalarda ayaktan EKG takibinde, anjinal semptomlar olmaksızın izole ST-T değişiklikleri de yaygındır. Daha önce yapılan bir çalışmada, 5-FU infüzyonu alan hastaların yaklaşık %15'inde EKG'de sessiz iskemi izlenmiştir.[323] Akut miyokard enfarktüsü ise daha nadir olmakla birlikte, %22-35 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.[321,324] Hastalar AKS semptomlarıyla gelir ve EKG'de genellikle ST segment değişiklikleri ile troponin artışı görülür. KAG'de genellikle normal epikardiyal arterler izlenir ve sıklıkla akut iskemik olaya yol açan koroner vazospazmdır.

f. Aritmiler

Sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve QT uzaması gibi semptomatik veya asemptomatik aritmiler görülebilir.[325,326] Bir çalışmada ilk siklus kemoterapi sonrası 24 saatlik Holter EKG kaydı yapılan hastaların %22'sinde kompleks ventriküler aritmi, %70'inde ise prematüre ektopik atım saptanmıştır.[327] Bazı araştırmalarda P dalgası süresi ve P dispersiyonunda artış, ayrıca QT uzaması veya QT dispersiyonundaki artış da tedavi süresince veya tedaviden sonraki aylarda gözlenmiştir.[328,329] Bu bulgular, 5-FU'nun hem akut elektrofizyolojik değişikliklere hem de uzun dönemde iletim anormalliklerine yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu değişiklikler, özellikle predispozan faktörler varlığında ciddi ventriküler aritmilere neden olabilir.

g. Miyokardit ve Kalp Yetersizliği

Miyokardit ve KY nadir olsa da 5-FU ile ilişkili KV toksisitesi sonucunda gelişebilir. İlk kür 5-FU tedavisinden sonra gelişen akut fulminan miyokardit vakaları bildirilmiştir.[330,331] Klasik vazospazm mekanizmasından farklı bir inflamatuar toksisite sonucunda gelişir.[316] Bu hastalarda tanının erken konulması, ilacın kesilmesi ve destek tedavisine hızlı bir şekilde başlanması oldukça önemlidir. Görüntüleme ile tipik koroner arter dağılımına uymayan global ventrikül disfonksiyonu veya yaygın duvar hareket kusuru olduğu zaman mutlaka akla getirilmelidir.

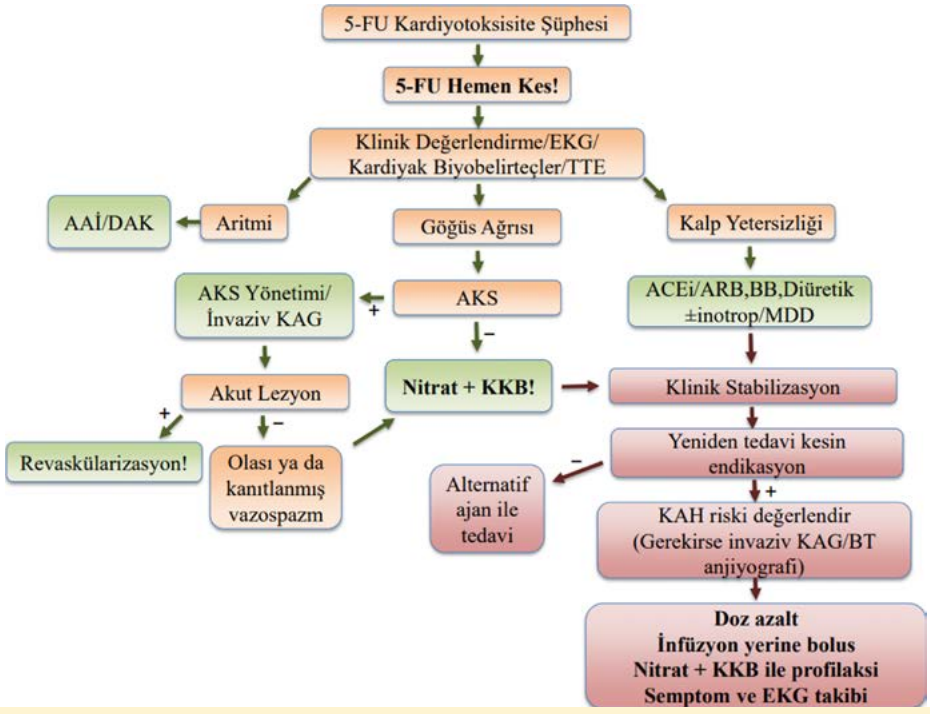
Tanısal Yaklaşım

5-FU ile ilişkili KV toksisitesini tanımlayabilecek kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Tedaviyle ortaya çıkan KV olayları arasındaki nedensel ilişkinin kurulabilmesi için, klinik takip çok önemlidir. Örneğin, 5-FU uygulaması sırasında KV olaylarının görülme

Tablo 39. Tanısal yaklaşım

Öykü ve fizik muayene	Semptomların ilaç infüzyonu ile ilişkisi sorgulanmalıdır.
EKG/holter	Semptom varlığında yapılması gereken ilk tetkiktir. İskemik ST-T değişiklikleri veya aritmi bulguları saptanabilir.
Kardiyak biyobelirteçler	Toksisite açısından spesifik bir biyobelirteç yok. Duyarlılık düşük, ancak toksisite geliştiğinde anormal değerler olabilir (Troponin miyokard hasarını doğrulamak için; BNP/NT-proBNP KY tanısı ve takibi için).
Ekokardiyografi	Yüksek duyarlılığa sahip değildir. Ancak bazı hastalarda yaygın veya fokal hipokinezi ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma saptanabilir. Ventrikül disfonksiyonu çoğu zaman tipik koroner arter dağılımına uymayan global veya yaygın duvar hareket kusuru ile seyreder.
Koroner BT anjiyografi	ST-T değişiklikleri ve/veya troponin yüksekliği saptanan düşük riskli hastalarda, KAH'ı dışlamak amacıyla kullanılabilir.
İnvaziv KAG	AKS ile prezante olan yüksek riskli hastalarda endikedir. Genelde normal epikardiyal arterler izlenir ve geçici vazospazm görülebilir. Vazospazm tanısı için asetilkolin veya ergonovin provokasyon testi uygulanabilir, ancak riskli olması nedeniyle mutlaka deneyimli merkezlerde yapılmalı.
Kardiyak MR	Klinikte göğüs ağrısı, EKG değişikliği veya kardiyak biyobelirteç yükselmesi olan ancak KAG'de anlamlı darlık saptanmayan hastalarda, iskemik olmayan miyokard hasarını ve inflamatuar değişiklikleri ortaya koyabilir (miyokardit, ödem, geç gadolinyum tutulumu).

AKS, Akut koroner sendrom; BNP, B-tipi natriüretik peptit; BT, Bilgisayarlı tomografi; EKG, Elektrokardiyografi; KAG, Koroner anjiyografi; KAH, Koroner arter hastalığı; KY, Kalp yetersizliği; MR, Manyetik rezonans; NT-proBNP, N-terminal pro B-tipi natriüretik peptit.



Şekil 27. 5-Fluorourasil ilişkili kardiyovasküler toksisitede tedavi algoritması.

sıklığındaki artış ya da ilacın yeniden verilmesiyle benzer olayların tekrarlanması, bu ilişkinin varlığını destekleyen bulgular olarak değerlendirilmelidir. Tanı yaklaşımı Tablo 39'da özetlenmiştir.

Tedavi

h. Acil Yaklaşım

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinden şüphe duyulduğu anda ilaç kesilmelidir. Anjinası olan hastalarda vazospazmın çözülmesi için nitrat (sublingual veya intravenöz) veya anti-anjinal kalsiyum kanal blokerleri (KKB) (diltiazem, nifedipin gibi) hemen başlanmalıdır.[332] Bu yaklaşım ile vakaların %70'inde semptomların gerilediği gözlenmiştir.[321,333]

Anjinası olup KV hastalığı açısından risk faktörleri olan hastalara KAG yapılmalıdır.4 Anjiyografide semptomları açıklayabilecek klinik olarak anlamlı oklüzif hastalık saptanırsa, revaskülarizasyon yapılmalıdır. Anlamlı darlık saptanmayan hastalarda, vazospazm doğrudan gözlenebilir veya merkez deneyimi yeterli ise vazospazmın değerlendirilmesi için invaziv farmakolojik provokasyon testleri yapılabilir.[334] Akut Koroner Sendrom gelişen hastalarda kılavuzların önerdiği antiplatelet tedaviler uygulanmalı ve KAG bulgularına göre tedavi modifiye edilmelidir.

i. Kalp Yetersizliği Yönetimi

KY gelişen hastalarda yine ilk adım olarak kemoterapi hemen kesilmelidir. Hastalar yakın hemodinamik takibe alınmalıdır. Hastalar EKG, kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler ve diüretikler gibi standart KY tedavileri ve ileri kardiyak disfonksiyon veya şok durumunda ise inotrop ajan ve/veya mekanik dolaşım desteği sağlanmalıdır.[3] 5-FU'nun sürekli infüzyonu altındayken yaygın koroner vazokonstriksiyona bağlı akut KY gelişen bir vakada tedavinin kesilmesi ve standart KY tedavisi ile vazodilatör tedavi sonrasında ventrikül fonksiyonlarında kısa sürede düzelme ve klinik iyileşme gözlenmiştir.[335] İlk doz tedavi ardından kardiyojenik şok gelişen başka bir hastada, tedavinin kesilmesi ve mekanik dolaşım desteği sonrasında hem kardiyak fonksiyonlarda hem de klinik tabloda hızlı bir iyileşme olduğu bildirilmiştir.[336]

- Uzun Dönem Takip:

Akut dönemi atlatan hastalar, özellikle kalıcı miyokardiyal hasar veya disfonksiyon gelişenler, KV risk faktörlerinin optimizasyonu ve KY tedavisi açısından düzenli olarak takibe alınmalıdır.

- Yeniden Tedavi

5-FU'ya bağlı KV toksisite öyküsü olan hastalarda yeniden uygulama önerilmemektedir. Toksisite sonrası yeniden 5-FU verilen hastalarda %80'e kadar varan yüksek rekürrens görülebilmektedir ve %10-13 arasında ölüm oranı bildirilmiştir.[321,337] Eğer mümkünse, 5-FU içermeyen, irinotekan, oksaliplatin veya raltitrexed gibi alternatif bir kemoterapi rejimi tercih edilmelidir.[308] Kardiyotoksik semptomların giderilmesinden sonra hastanın hayatta kalma şansını artıracak tek tedavi seçeneği 5-FU ise, yeniden tedavi düşünülebilir. İlacın yeniden başlanması kararı multidisipliner yaklaşım ile verilmelidir. Yeniden tedaviye başlanması planlanan hastalarda infüzyon yerine bolus uygulaması veya doz azaltılması düşünülebilir.[338] Hastaların KKB ve/veya nitratla önceden tedavi edilmesi önerilmektedir.[339] Tedavi sırasında hastane koşullarında sürekli kardiyak monitörizasyon, EKG ve semptom takibi yapılmalıdır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2022 Kardiyo-Onkoloji kılavuzu, floropirimidinlere sekonder koroner vazospazm gelişmesi durumunda alternatif bir tedavi yoksa, ciddi KAH (BT veya invaziv KAG ile) dışlandıktan sonra uzun etkili nitratlar ve KKB ile profilaksi yapılarak yeniden tedavi düşünülebileceğini belirtmektedir[3] Tedavi algoritması Şekil 27'de özetlenmiştir.

Tablo 40. Temel risk değerlendirmesi ve izlem

Öneri	Sınıf	Seviye
Floropirimidinlere başlamadan önce, kan basıncı ölçümü, EKG, lipid profili, HbA1c ölçümü ve SCORE2/SCORE2-OP veya eşdeğerini içeren temel KV risk değerlendirmesi önerilir.	I	C
Semptomatik KV hastalık öyküsü olan hastalarda floropirimidin tedavisine başlamadan önce ekokardiyografi yapılması önerilir.	I	C
Floropirimidin tedavisi öncesinde yüksek ve çok yüksek KAH riski olan hastalarda KAH taraması düşünülebilir.	IIb	C

EKG, Elektrokardiyografi; HbA1c, Hemoglobin A1c; KAH; Koroner arter hastalığı; KV; Kardiyovasküler; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.

Profilaksi ve İzlem

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2022 Kardiyo-Onkoloji kılavuzunun 5-FU tedavisi sırasında temel risk değerlendirmesi ve izlem önerileri Tablo 40'ta özetlenmiştir.[3]

Bilinen KV hastalığı olanlarda veya yüksek riskli hastalarda profilaktik nitratlar ve KKB kullanımı konusunda net bir öneri bulunmamaktadır. Hem fayda sağladığını hem de sağlamadığını gösteren veriler ve vaka bildirileri bulunmaktadır, ancak bu konuda yapılmış randomize bir çalışma bulunmamaktadır.[340,341] Hasta bazında bireysel karar verilmelidir. Bilinen KAH varlığında veya toksisite açısından yüksek riskli olan hastalarda başlangıçtan itibaren alternatif rejimler düşünülebilir.[3,333] 5-FU uygulaması sırasında kardiyak monitörizasyon yapılmalı ve toksisite belirtileri gelişme halinde ilacın hemen kesilmesi ve acil kardiyak değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Yeni Yaklaşımlar

5-FU ile ilişkili KV toksisitesinin erken saptanmasına yönelik biyobelirteç çalışmalarında, miyokardiyal performans indeksi sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirerek subklinik kardiyak disfonksiyonu belirlemede duyarlı bir parametre olarak öne çıkmıştır; buna karşın kalp tipi serbest yağ asidi bağlayıcı protein ve troponin düzeylerinin erken dönemde anlamlı değişiklik göstermediği bildirilmiştir.[342] Ayrıca farmakogenetik araştırmalar, özellikle dihidropirimidin dehidrogenaz, timidilat sentaz, metilentetrahidrofolat redüktaz ve orotat fosforiboziltransferaz polimorfizmlerinin ciddi toksisite riskini artırabileceğini düşündürmekte olup, tedavi öncesi genetik profilin belirlenmesi 5-FU güvenliğini artırmaya yönelik potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir.[343] Bununla birlikte, genetik varyantların etkisinin intravenöz ve oral 5-FU formları arasında farklılık gösterebileceği belirtilmekte olup, bu alanda daha fazla kanıta ihtiyaç vardır.

Sonuç

5-FU, pek çok solid tümörün tedavisinde vazgeçilmez bir kemoterapötik ajandır; ancak potansiyel olarak ciddi KV toksisitesi ile ilişkilidir. Bu toksisite çoğu zaman geri dönüşümlü olsa da, gecikmiş tanı ve müdahale ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye yol açabilir. Güvenilir prediktif biyobelirteçlerin henüz bulunmaması, tedavi öncesi risk değerlendirmesi, yakın klinik izlem ve yüksek farkındalık gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kardiyo-onkoloji ekibinin tedavi sürecine erken dönemde dahil edilmesi hem kanser tedavisinin güvenli bir şekilde sürdürülebilmesi hem de KV sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. KV toksisitesi gelişen hastalarda yeniden tedavi kararı ise yüksek rekürrens ve mortalite riski nedeniyle dikkatle verilmelidir; mümkün olduğunda alternatif rejimler tercih edilmeli, zorunlu durumlarda KAH dışlanarak anti-iskemik profilaksi ve yakın kardiyak monitörizasyon eşliğinde yeniden tedavi planlanmalıdır. Gelecekte farmakogenetik yaklaşımlar, duyarlı biyobelirteçler ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri daha kişiselleştirilmiş ve güvenli tedavi stratejilerine katkı sağlayabilir.

HAFIZA KUTUSU

1. 5-FU birçok solid tümörde temel tedavidir, ancak kardiyovasküler toksisite önemli bir sınırlayıcı faktördür.
2. Klinik tablo asemptomatik EKG değişikliklerinden ani kardiyak ölüme kadar geniş bir spektrumda görülebilir.
3. Patofizyoloji multifaktöriyeldir ve en sık mekanizma koroner vazospazmdır.
4. Tanı çoğunlukla dışlama esaslıdır ve EKG, biyobelirteçler ile görüntüleme yöntemlerini içerir.
5. Temel tedavi ilacın derhal kesilmesi ve klinik tabloya göre anti-iskemik veya kalp yetersizliği tedavisidir.
6. Yeniden tedavi yüksek rekürrens riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir.
7. Re-challenge zorunluysa düşük doz, anti-iskemik profilaksi ve yakın monitörizasyon önerilir.
8. Yönetimde onkoloji ve kardiyoloji ekiplerinin multidisipliner iş birliği esastır.

Hedefe Yönelik Diğer Tedaviler

Son yıllarda hematolojik ve solid malignitelerin tedavisinde hedefe yönelik ajanların kullanımı belirgin şekilde artmıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ve diğer moleküler hedefli tedaviler kanser tedavisinde önemli klinik kazanımlar sağlamakla birlikte, kardiyovasküler (KV) sistem üzerinde çeşitli advers etkiler oluşturabilmektedir. Bu ajanlara bağlı kardiyotoksisite spektrumu hipertansiyon (HT) ve aritmilerden sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği (KY) ve trombotik olaylara kadar uzanabilmektedir. Bu nedenle hedefe yönelik tedavi alan hastalarda tedavi öncesi KV risk değerlendirmesi yapılması ve tedavi süresince uygun KV izleminin planlanması kardiyo-onkoloji pratiğinin önemli bir parçasıdır.

1. Breakpoint Cluster Region–Abelson (BCR-ABL) Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Kronik miyeloid lösemi (KML), ABL1 kinazının anormal aktivasyonuna yol açan karakteristik bir kromozomal translokasyon sonucu gelişir. BCR-ABL füzyon onkoproteinini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri, KML tedavisinde belirgin etkinlik sağlamıştır. İmatinib birinci nesil ajan olarak kabul edilirken, dasatinib, nilotinib ve bosutinib ikinci nesil inhibitörlerdir. Ponatinib ise özellikle T315I mutasyonu dahil dirençli formlar için geliştirilmiş üçüncü nesil bir ajandır.[344,345]

Bu ajanlara bağlı KV toksisitesi çoğunlukla hedef dışı etkilerle ilişkilidir ve hafif periferik ödemden konjestif KY ve akut koroner sendroma kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda görülebilir. İmatinib KV açısından en iyi güvenlik profiline sahip olup genellikle hafif ödem ile ilişkilidir.[344,346] İkinci ve üçüncü nesil inhibitörlerde KV toksisitesi daha belirgindir; özellikle dasatinib plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon ve nadiren KY ile, nilotinib ise QTc uzaması ile ilişkilidir. Ponatinib arteriyel trombotik olaylar, HT ve KY açısından en yüksek riskli ajanlardan biridir.[3] Nilotinib ve ponatinib daha çok aterotrombotik olaylar, HT ve metabolik yan etkilerle bağlantılıdır.[346] İleri yaş, diyabet, HT ve önceden var olan koroner arter hastalığı KV risk artışı ile ilişkilidir.[346] BCR-ABL TKİ, özellikle ikinci ve üçüncü nesil ajanları kullanacak hastalarda tedavi öncesi kapsamlı KV risk değerlendirmesi gerektirir. Bu başlangıç değerlendirmesi: fizik muayene, kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi (EKG), lipid profili ve HbA1c dâhil temel biyokimyasal parametreleri içermelidir.[3,346] BCR-ABL TKİ tedavisinde önerilen KV izlemi Tablo 41'de özetlenmiştir.[3]

Tablo 41. BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinde kardiyovasküler izlem

Değerlendirme / İzlem	Zamanlama / Sıklık	Sınıf
Klinik değerlendirme ve kan basıncı ölçümü	Baseline ve ilk yıl içinde periyodik (3–12 ay), ardından 6–12 ayda bir	I
Elektrokardiyografi (QTc dahil)	Tedavi öncesi	I
QTc izlemi – Nilotinib	Başlangıç, 2. hafta, 4. hafta ve her doz artışından sonra	I
QTc izlemi – Dasatinib / Bosutinib	Tedavi süresince klinik olarak gerekli aralıklarla	I
Lipid profili ve HbA1c	Baseline ve tedavi süresince periyodik	I
ABI	Nilotinib veya ponatinib tedavisinde başlangıçta ve izlemde	IIa
TTE – Dasatinib	Tedavi öncesi	I
TTE izlemi – yüksek/çok yüksek KV riskli hastalarda (dasatinib veya ponatinib)	İlk yıl periyodik değerlendirme	IIa

BCR-ABL, Breakpoint Cluster Region–Abelson; ABI, Ayak bileği–brakiyal indeks; TTE, Transtorasik Ekokardiyografi; KV, Kardiyovasküler.

Tablo 42. BTK inhibitörlerinde kardiyovasküler izlem

Değerlendirme / İzlem	Zamanlama / Koşul	Sınıf
AF taraması (nabız muayenesi ve/veya EKG)	Tedavi süresince her klinik ziyarette	I
TTE	BTK inhibitörü alan hastalarda AF gelişmesi durumunda	I
Kan basıncı izlemi	İlk 3 ay haftalık ev ölçümü, ardından aylık	IIa
Bazal TTE	Yüksek KV riskli hastalarda (erkek, >65 yaş, HT, DM, QTc ≥480 ms, AF, KY, kardiyomiyopati veya ileri kapak hastalığı)	IIa
İbrutinibin geçici kesilmesi	İnvaziv girişimlerden 3–7 gün önce veya ikili antiplatelet tedavi gereken durumlarda değerlendirilir; acil durumlarda trombosit transfüzyonu düşünülebilir	IIa

AF, Atriyal Fibrilasyon;EKG, Elektrokardiyografi; TTE, Transtorasik Ekokardiyografi; BTK, Bruton Tirozin Kinaz; KV, Kardiyovasküler; HT, hipertansiyon; DM, Diyabetes mellitus; KY,kalp yetmezliği.

Tablo 43. RAF-MEK inhibitörlerinde kardiyovasküler izlem

Değerlendirme / İzlem	Zamanlama / Sıklık	Sınıf
TTE	Yüksek ve çok yüksek KV riskli hastalarda tedavi öncesi	I
Seri TTE izlemi	İlk yıl yaklaşık 4 ayda bir, sonrasında 6–12 ayda bir	IIa
Kan basıncı ölçümü	Her klinik ziyarette	I
Evde kan basıncı izlemi	İlk 3 ay haftalık, sonrasında aylık	IIa
Elektrokardiyografi (cobimetinib + vemurafenib)	Başlangıçta, 2. ve 4. haftada, ardından 3 ayda bir ve doz artışından önce	I

TTE, Transtorasik Ekokardiyografi; KV, Kardiyovasküler.

2. Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri, başta kronik lenfositik lösemi olmak üzere çeşitli B-hücreli malignitelerin tedavisinde giderek daha yaygın kullanılmaktadır.[347] Bu sınıfın ilk temsilcisi olan ibrutinib geri dönüşümsüz bir BTK inhibitörü olup kronik lenfositik lösemi, manto hücreli lenfoma ve Waldenström makroglobulinemisi gibi hastalıklarda etkinliği gösterilmiştir.[348] Daha seçici ikinci nesil ajanlar arasında acalabrutinib ve zanubrutinib yer almaktadır.[347]

BTK inhibitörleri ile ilişkili KV advers olaylar özellikle ileri yaşta ve eşlik eden KV risk faktörleri bulunan hastalarda daha sık görülmektedir.

Bu ajanlar arasında KV toksisitesi açısından en fazla veri ibrutinib için mevcuttur. İbrutinib tedavisi HT, atriyal fibrilasyon (AF) ve daha nadiren KY ile ilişkilendirilmiştir; ayrıca QTc uzaması olmaksızın ventriküler aritmiler de bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, trombosit fonksiyonunu etkileyerek kanama riskinde artışa yol açabileceği de gösterilmiştir.[349,350]

İkinci nesil BTK inhibitörleri olan acalabrutinib ve zanubrutinib daha yüksek BTK seçiciliğine sahiptir ve mevcut veriler bu ajanların genel olarak ibrutinibe kıyasla daha düşük KV advers olay oranları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[351] Bununla birlikte, AF ve diğer KV olayları bu ajanlarda da görülebilir ve özellikle KV risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli izlem gerektirir.[347] BTK inhibitörlerinde önerilen KV izlemi Tablo 42'de özetlenmiştir.[3]

3. Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF) ve mitojenle aktive olan hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (MEK) inhibitörleri

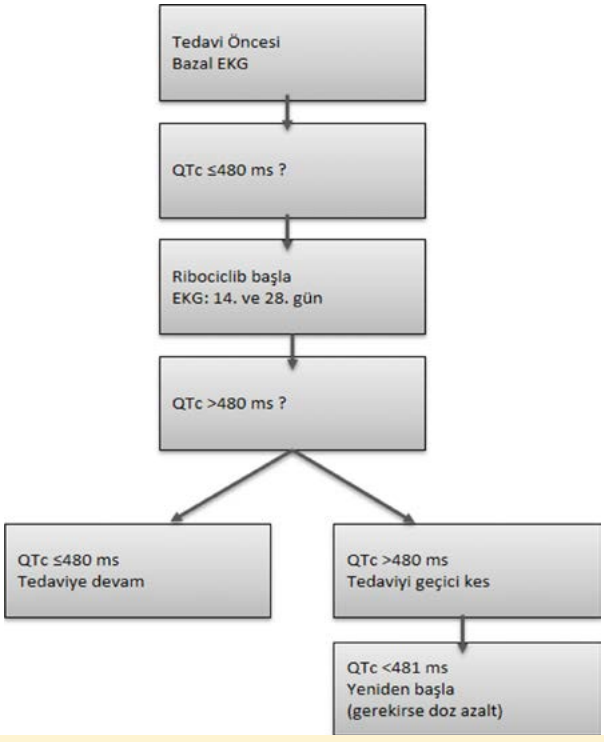
Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF) ve mitojenle aktive olan hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (MEK) inhibitörleri özellikle BRAF V600 mutasyonu taşıyan metastatik melanom tedavisinde önemli klinik kazanımlar sağlamıştır.[352,353] BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) genellikle MEK inhibitörleri (trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib) ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. BRAF'ın tek başına inhibisyonu MEK yolunun paradoksal aktivasyonuna ve ilaç direncine yol açabileceğinden, BRAF ve MEK inhibitörlerinin birlikte kullanımı daha uzun süreli hastalık kontrolü sağlamaktadır.[352] BRAF ve MEK inhibitörleri ile ilişkili KV toksisite giderek daha iyi tanımlanmaktadır. Bu ajanlarla bildirilen başlıca KV advers olaylar arasında HT, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, KY, venöz tromboembolizm (VTE), AF ve QTc uzaması yer almaktadır. Bu etkilerin, kanser hücrelerinde hedeflenen sinyal yolaklarının KV sistemindeki fizyolojik homeostatik yolaklarla örtüşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[352,353]

QTc uzaması özellikle cobimetinib–vemurafenib kombinasyonu ile ilişkilendirilmiştir.[3] Ayrıca RAF inhibitörleri tek başına veya MEK inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyokard enfarktüsü ve AF riskinde artış bildirilmektedir.[354] KV hastalığı olan bireylerde advers olay sıklığının daha yüksek olması nedeniyle tedavi öncesi risk değerlendirmesi önerilmektedir.

MEK inhibitörlerinin kardiyak disfonksiyon gelişiminde daha belirgin rol oynadığı, RAF inhibitörlerinin ise bu toksisiteyi potansiyel olarak artırabileceği bildirilmektedir.[355] Kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon tedavinin erken döneminde ortaya çıkabileceği gibi, tedavi tamamlandıktan sonra iki yıla kadar gelişebilir.[3] RAF-MEK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda önerilen KV izlemi Tablo 43'te özetlenmiştir.[3]

4.Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 inhibitors

Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri (palbociclib, ribociclib ve abemaciclib), hormon reseptörü pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanseri tedavisinde endokrin tedavi ile birlikte kullanılan hedefe yönelik ajanlardır. Bu kombinasyon tedavisi progresyonsuz sağkalımı belirgin şekilde artırmış ve bazı çalışma-



Şekil 28. Ribociclib tedavisinde QTc izlem algoritması.

larda genel sağkalım avantajı da göstermiştir.[3] Bununla birlikte, CDK4/6 inhibitörlerine bağlı KV advers olayların gerçek sıklığı ve mekanizmaları hakkında veriler hala sınırlıdır.

CDK4/6 inhibitörleri arasında KV toksisitesi açısından en iyi tanımlanan etki QTc uzamasıdır ve bu durum özellikle ribociclib ile ilişkilidir.[356] Ribociclib'in faz III klinik çalışmalarında QTc uzaması riski nedeniyle düzenli EKG izlemi uygulanmıştır.[3] QTc uzamasına yatkın hastalarda ribociclibin diğer QT uzatan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılması önerilmektedir.[3] Ribociclib tedavisi sırasında QTc izleme algoritması Şekil 28'de sunulmuştur.[3]

Gerçek yaşam verilerinde CDK4/6 inhibitörleri, özellikle ribociclib, HT, KY ve QTc uzaması gibi KV olaylarıyla ilişkilendirilmiştir ve bu olayların çoğu tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmaktadır.[357]

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde CDK4/6 inhibitörlerinin KV advers olay riskini artırabileceği gösterilmiştir. HT ve QTc uzaması insidanslarının sırasıyla 68 ve 57 olay/1000 hasta civarında olduğu bildirilmiştir. Ayrıca atriyal ve ventriküler aritmiler, VTE ve nadiren intrakardiyak trombüs gibi olaylar da rapor edilmiştir.[358]

Gerçek yaşam verilerinde CDK4/6 inhibitörü kullanan hastalarda KV olay insidansının yaklaşık %24 olduğu ve özellikle AF veya KY gelişiminin mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[359]

5. Anaplastik Lenfoma Kinaz inhibitörleri

Anaplastik lenfoma kinazı (ALK), ilk olarak 1994 yılında tanımlanan bir membran tirozin kinaz reseptörüdür.[18] ALK inhibitörleri, özellikle ALK pozitif küçük hücre dışı akciğer kanseri(KHDAK) tedavisinde önemli klinik yarar sağlamış ve progresyonsuz sağkalımı belirgin şekilde iyileştirmiştir.[360]

Bu ajanlar arasında crizotinib birinci nesil ALK inhibitörüdür; daha yeni ajanlar arasında alectinib, brigatinib ve lorlatinib yer almaktadır. ALK inhibitörleri genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, KV yan etkiler özellikle bradikardi açısından dikkat gerektirir.[361]

ALK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, QTc uzaması, HT, hiperglisemi ve dislipidemi gibi KV advers olaylar görülebilir.[362]

Bradikardi bu sınıf ilaçların en karakteristik kardiyak yan etkilerinden biridir. Bir meta-analizde ALK inhibitörü kullanan hastalarda bradikardi insidansı yaklaşık %8 olarak bildirilmiştir ve bu risk özellikle crizotinib tedavisi sırasında daha belirgin olabilir.[361] Nadir olarak akut koroner sendrom ve KY de tanımlanmıştır.[3] ALK inhibitörlerinde KV izlemi ile ilgili öneriler Tablo 44'te özetlenmiştir.[3]

6. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör inhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri, özellikle EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK tedavisinde

Tablo 44. ALK inhibitörlerinde kardiyovasküler izlem

İzlem	Öneri	Sınıf
KV risk değerlendirmesi	Tedavi öncesinde tüm hastalarda temel KV risk değerlendirmesi yapılmalıdır	I
EKG	Özellikle crizotinib başlanmadan önce bazal EKG önerilir	I
	Başlangıç EKG'si anormal olan hastalarda EKG 4. haftada ve ardından 3–6 ayda bir tekrarlanabilir	IIa
Kan basıncı izlemi	Brigatinib veya lorlatinib alan hastalarda evde kan basıncı takibi düşünülebilir	IIa
Lipid izlemi	Lorlatinib veya crizotinib kullanan hastalarda lipid düzeyleri 3–6 ayda bir değerlendirilmelidir	I

KV, Kardiyovasküler; EKG, Elektrokardiyografi.

Tablo 45. EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinde kardiyovasküler izlem

İzlem	Öneri	Sınıf
KV risk değerlendirmesi	Tedavi öncesinde temel KV risk değerlendirmesi yapılmalıdır	I
EKG	Osimertinib tedavisi öncesinde bazal EKG önerilir	I
TTE	Tedavi öncesinde başlangıç TTE yapılmalıdır	I
	Tedavi sırasında TTE'nin 3 ayda bir tekrarlanması önerilir	IIa
Elektrolit izlemi	QTc uzaması riskini azaltmak için özellikle serum magnezyum düzeyleri düzenli izlenmelidir	I

KV, Kardiyovasküler; EKG, Elektrokardiyografi; TTE, Transtorasik Ekokardiyografi.

Tablo 46. Hedefe yönelik tedavilerin kardiyovasküler toksisiteleri ve izlem

İlaç grubu	Örnek ilaçlar	Başlıca KV toksisiteler	Daha yüksek riskli ajan	Temel KV izlem
BCR-ABL TKİ	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib	HT, QTc uzaması, arteriyel tromboz, PH, KY	Ponatinib, Nilotinib	KV risk değerlendirmesi, EKG (QTc), lipid/glukoz, yüksek riskte TTE
BTK inhibitörleri	Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib	AF, HT, nadiren KY ve ventriküler aritmi; kanama	Ibrutinib	Ritim izlemi, AF taraması, kan basıncı takibi
BRAF / MEK inhibitörleri	Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib; Trametinib, Cobimetinib	HT, LV disfonksiyonu, KY, QTc uzaması, AF	MEK inhibitörleri	Başlangıç TTE, kan basıncı takibi, QT uzatan kombinasyonlarda EKG
CDK4/6 inhibitörleri	Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib	QTc uzaması, HT, aritmi, KY	Ribociclib	Bazal ve erken dönem EKG, QTc izlemi
ALK inhibitörleri	Crizotinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib	Bradikardi, AV blok, QTc uzaması, dislipidemi	Crizotinib	Bazal EKG, ritim izlemi, lipid ve KB takibi
EGFR inhibitörleri	Osimertinib	QTc uzaması, AF, VTE, KY	Osimertinib	Bazal EKG ve TTE, düzenli TTE ve elektrolit izlemi

BCR-ABL,Breakpoint Cluster Region–Abelson; TKI, Tirozin Kinaz İnhibitörleri; BTK,Bruton Trozin Kinaz; BRAF;Rapidly Accelerated Fibrosarcoma,MEK; mitojenle aktive olan hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz; CDK,Siklin Bağımlı Kinaz; ALK,Anaplastik Lenfoma Kinaz; EGFR, Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü; KV,kardiyovasküler; HT,hipertansiyon; PH,Pulmoner hipertansiyon; KY,kalp yetmezliği;EKG, Elektrokardiyografi;TTE,transtorasik ekokardiyografi; AF,Atriyal Fibrilasyon; LV,Sol ventrikül; AV,Atriyoventriküler; VTE,Venöz Tromboemboli; KB,kan basıncı.

önemli bir yere sahiptir.Bu ajanlar EGFR sinyal yolunu inhibe ederek antitümör etki gösterir ve hastalarda sağkalım ile yaşam kalitesini anlamlı ölçüde iyileştirir.[363]

Üçüncü nesil EGFR inhibitörlerinden osimertinib, günümüzde EGFR mutasyonlu KHDAK tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.Osimertinib tedavisi ile ilişkili başlıca KV advers olaylar arasında QTc uzaması, AF, VTE ve KY yer almaktadır.[363,364] Klinik çalışmalarda, osimertinib kullanan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve nadiren KY veya miyokard infarktüsü gelişebildiği bildirilmiştir.[365] İleri yaş ve önceden mevcut HT, tedavi sırasında gelişebilecek KY açısından önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır ve bu komplikasyonlar genellikle tedavinin ilk yılı içinde ortaya çıkmaktadır.[366] Geniş hasta popülasyonlarını içeren analizler, EGFR inhibitörlerinin farklı KV toksisite profilleri gösterebildiğini ve özellikle üçüncü nesil inhibitörlerin belirli klinik durumlarda daha yüksek KV riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[363] Tablo 45'te EGFR–TKİ ile tedavi edilen hastalarda KV izlemi ile ilgili öneriler sunulmuştur.[3]

HAFIZA KUTUSU

1. **BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri** arteriyel trombotik olaylar, QTc uzaması ve hipertansiyon ile ilişkilidir; en yüksek risk ponatinib ve nilotinib ile görülür.
2. **Bruton tirozin kinaz inhibitörleri** özellikle ibrutinib ile atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon gelişimine yol açabilir.
3. **BRAF ve MEK inhibitörleri** hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu ve QTc uzaması ile ilişkilidir.
4. **CDK4/6 inhibitörleri** arasında QTc uzaması açısından en dikkat edilmesi gereken ajan ribociclib'tir.
5. **ALK inhibitörleri** en sık sinüs bradikardisi ve iletim bozuklukları ile ilişkilidir.
6. **EGFR inhibitörleri (osimertinib)** QTc uzaması ve nadiren kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmektedir.

Hormon Tedavileri

Kardiyoonkoloji, modern onkolojik tedavilerle sağlanan yaşam süresi kazanımlarının beraberinde getirdiği kardiyovasküler (KV) yan etkilerin giderek daha görünür hale gelmesi üzerine, bu etkilerin erken saptanması ve etkin yönetimine odaklanan hızla ilerleyen bir disiplin olarak ortaya çıkmıştır.[3] Özellikle hormon tedavileri, hem meme hem de prostat kanserinin temel bileşenleri olmaları nedeniyle geniş hasta gruplarında uzun süreli kullanılır ve KV riski üzerinde anlamlı etkiler yaratır.[367-369]

Hormon duyarlı malignitelerin yönetiminde kullanılan tedavi stratejileri, tümör hücresindeki hormonal uyarıyı ortadan kaldırmayı veya bloke etmeyi hedefler. Meme kanserinde östrojen reseptör sinyalinin baskılanması amacıyla tamoksifen, aromataz inhibitörleri (AI) ve over fonksiyonunun baskılanması gibi yöntemler yaygın şekilde uygulanmaktadır.[370-372] Prostat kanserinde ise testosteronun biyosentezinin veya reseptör düzeyindeki etkisinin engellenmesi amacıyla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ve antagonistleri, androjen reseptör inhibitörleri (ARI'lar) ve abirateron tedavisi kullanılmaktadır.[373-377] Ayrıca endometrium kanseri tedavisinde progestinler, tiroid karsinomu sonrası tiroid uyarıcı hormon (TSH) supresyon tedavileri gibi endokrin yaklaşımlar da KV riski taşıyan önemli klinik alanlardır.[378,379]

Bu hormon temelli tedaviler, her ne kadar kanser kontrolünde etkili olsa da, lipid metabolizması, glukoz regülasyonu, vasküler fonksiyon, kan basıncı ve kardiyak elektriksel stabilite üzerinde çok yönlü değişikliklere yol açabilir.[367,368,372,375,380] Östrojen baskılanması, özellikle AI'ler ile tedavi edilen hastalarda, ateroskleroz progresyonunu hızlandırabilir ve miyokard enfarktüsü (MI) ya da iskemik inme gibi majör KV olaylarının riskini artırabilir.[370,371,380] GnRH agonistlerinin uzun dönem kullanımının metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon ve QT uzaması gibi KV bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[373,374,376] Abirateron tedavisi sırasında görülen mineralokortikoid fazlalığı hipertansiyon, hipokalemi ve konjestif kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir. Tamoksifenin ise proaterojenik etkilerden koruyucu olabilmesine rağmen venöz tromboembolizm (VTE) riskini belirgin biçimde artırdığı bilinmektedir.[371,373,381,382]

Bu risklerin klinik önemi, kanser popülasyonunun yaşlanması ve hormon tedavilerinin sıklıkla yıllarca kullanılmasıyla daha da artmaktadır. Meme kanseri olan premenopozal kadınlarda over baskılanmasıyla birlikte AI kullanımı, özellikle daha düşük bazal KV riski beklenen bir grupta belirgin kardiyotoksisite bildirimlerine yol açmıştır.[371] Benzer şekilde, prostat kanseri sağ kalanlarının uzun dönem mortalite nedenleri incelendiğinde, KV hastalıklarının kanser dışı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir.[374,375] Bu nedenle hormon tedavileri alan hastaların yalnızca onkolojik açıdan değil, aynı zamanda KV açıdan da bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi klinik sonuçları doğrudan etkileyen kritik bir gereklilik haline gelmiştir.[3,367,375]

Güncel uluslararası kılavuzlar, hormon tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi KV riski sınıflamasının yapılmasını, tedavi süresince düzenli izlemin gerçekleştirilmesini ve gerektiğinde koruyucu KV stratejilerinin uygulanmasını önermektedir.[3,383] Ancak hormon tedavilerinin kardiyotoksisite profili tedavi türüne, kullanıldığı kanser tipine, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve tedavi süresine göre farklılık gösterdiğinden, yönetim stratejilerinin kişiselleştirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır.[3,375,383]

Bu bölümde hormon tedavilerinin temel prensipleri, KV sistem üzerindeki etkileri, kardiyotoksisite mekanizmaları, risk sınıflaması, izlem yaklaşımları ve kardiyoprotektif stratejiler ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

Tablo 47. Hormon tedavilerinin temel yan etkileri

İlaç grubu	Spesifik ilaçlar	Temel yan etkiler
Seçici östrojen reseptör modülatörleri	Tamoksifen	Venöz tromboembolizm
Aromataz inhibitörleri	Anastrozol, letrozol, eksemestan	Hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalığı
GnRH agonistleri	Leuprolide, goserelin, triptorelin	Metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, iskemik kalp hastalığı, inme, QT uzaması, atriyal fibrilasyon
GnRH antagonistleri	Degarelix, relugolix	Agonistlere kıyasla daha düşük KV riski (özellikle önceden KV hastalığı olanlarda)
CYP17A1 inhibitörleri	Abirateron	Hipertansiyon, hipokalemi, sıvı retansiyonu, kalp yetersizliği, QT uzaması, ventriküler aritmiler
Androjen reseptör inhibitörleri	Enzalutamid, apalutamid, darolutamid	Hipertansiyon, sinüs taşikardisi, atriyal taşiaritmiler, nöbet riski (özellikle enzalutamid)
Progestinler	Megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat	Hipertansiyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı
TSH supresyon tedavisi	Levotiroksin	Atriyal fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

CYP17A1, sitokrom P450 17A1 (17α-hidroksilaz/17,20-liyaz); GnRH, gonadotropin salgılatıcı hormon; KV, kardiyovasküler; QT, elektrokardiyografide Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki aralık; TSH, tiroid stimülan hormon (tirotropin).

Hormon Tedavilerinin Etki Mekanizması ve Kardiyotoksik Etkileri

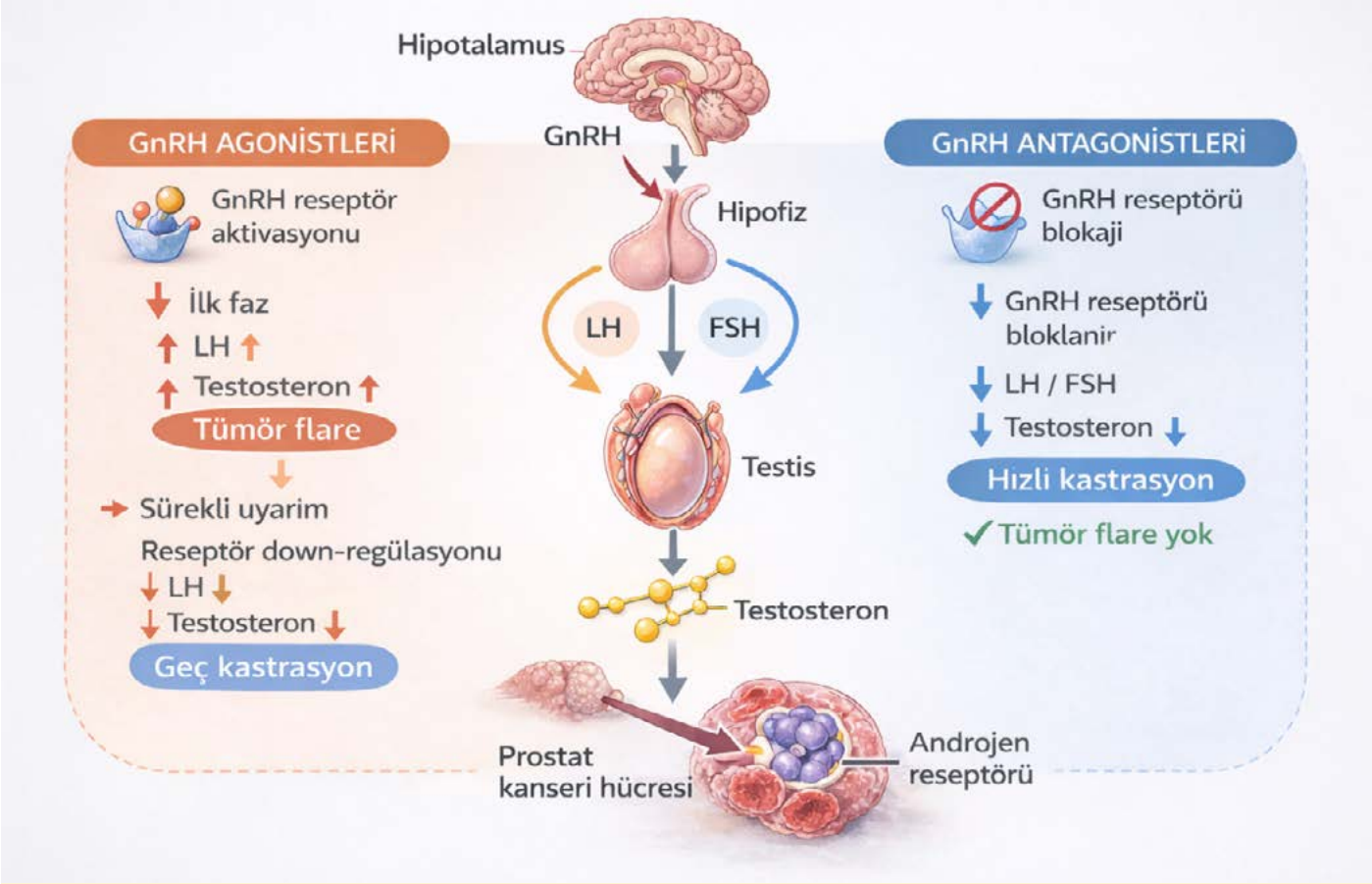
Hormon tedavilerinin KV sistem üzerindeki etkileri, kullanılan ajanların biyolojik hedeflerine, tedavi süresine, hastanın menopozal durumuna ve eşlik eden KV risk faktörlerine bağlı olarak belirgin farklılık gösterir.[3,367] Hormon tedavileri, meme ve prostat kanserinde sağkalımı uzatan en önemli sistemik yaklaşımlardandır.[3] Ancak östrojen veya androjen ekseninin farmakolojik baskılanması, damar yapısı, metabolik yollar, elektrofizyolojik denge ve trombotik sistem üzerinde çok boyutlu değişiklikler yaratarak klinik pratikte hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik olaylar, aritmiler, kalp yetmezliği ve VTE gibi belirgin KV yan etkilere yol açabilir.[368,369,375]

a. Aromataz İnhibitörleri (Anastrozol, Letrozol, Eksemestan)
AI'ler, androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini bloke ederek vücuttaki östrojen düzeylerini belirgin şekilde düşürür. Böylece özellikle östrojen reseptör pozitif meme kanserinde tümörün hormonal uyarısını azaltarak hastalığın kontrolünü sağlarlar.[368,371] AI'ler, menopoz sonrası dönemin altına düşen derin östrojen baskılanması nedeniyle tamoksifenle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha yüksek KV riski taşır.[368,373,380] Östrojen eksikliği endotelyal nitrik oksit (NO) üretimini azaltır, vazodilatasyon kapasitesi zayıflar ve oksidatif stres artar. Vasküler inflamasyon (Interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), C-reaktif protein (CRP) artışı) güçlenir ve endotel hücrelerinde adezyon molekülleri yükselir, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ve makrofaj lipid yükünün artışı ile birlikte aterosklerotik plak oluşumu hızlanır.[380,384] Premenopozal kadınlarda over fonksiyonunun baskılanması ile birlikte AI kullanımı hormonal düşüşün keskinliği nedeniyle daha agresif bir inflamatuvar ve metabolik yanıt oluşturur.[371,372] LDL artışı özellikle letrozol ile daha belirgindir. Total kolesterol yükseldikçe MI riski artar. AI tedavisi, tamoksifene göre MI riskini yaklaşık %30 artırır.[368,370,379] Risk genellikle tedavinin 2.–4. yıllarında belirginleşir.[368] AI tedavisi altındaki kadınlarda sistolik kan basıncında ortalama 5–10 mmHg artış bildirilmiştir. Arteriyel sertlik artışı ve endotel disfonksiyonu bu riskin temel nedenleridir.[371,380,384] AI tedavisi alan kadınlarda kalp yetersizliği insidansı tamoksifene göre daha yüksektir. Hipertansiyon, dislipidemi ve diyastolik disfonksiyon mekanizmanın parçalarıdır.[368,372] Premenopozal kadınlarda ovaryan supresyon (GnRH agonistleri) ile beraber kullanıldığında, KV olay riskinin tamoksifene kıyasla 2 katına kadar çıktığı gösterilmiştir.[371]

b. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (Tamoksifen)
Tamoksifen meme dokusunda östrojen antagonisti olsa da karaciğerde östrojen agonisti gibi davranır. Bu nedenle LDL düzeylerini %15-20 oranında düşürerek, oksidatif stresi azaltarak, inflamatuar belirteçlerde düşüş sağlayarak aterosklerotik risk açısından görece koruyucu bir profil çizer. Bununla birlikte protein S azalması, antitrombin III aktivitesinin düşmesi ve fibrinojen artışı üzerinden protrombotik bir etki oluşturur ve VTE riskini yükseltir. Risk en çok ilk 24 ayda yükselir. İleri yaş, obezite, ameliyat ve immobilizasyonla risk dramatik olarak artar.[370,381,382] AI'lar VTE riskinde anlamlı artış yapmaz; bu yönüyle tamoksifene göre KV açısından avantajlıdır.[368,380] Tamoksifen QT uzaması açısından AI'lere kıyasla daha nötr bir profile sahip olsa da, nadiren torsades de pointes ile ilişkili olgular bildirilmiştir.[376,385]

c. Selektif Östrojen Reseptör Degraderleri (Fulvestran, Elacestrant, Camizestrant, Giredestrant, İmlunestrant)
Selektif östrojen reseptör degraderleri (SERD'ler), östrojen reseptörüne (ER) bağlanarak reseptörün dimerizasyonunu engeller ve proteazomal degradasyonunu artırarak ER düzeyini azaltır; böylece östrojen sinyal yolunu tamamen inaktive ederler. Kardiyovasküler açıdan genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte, fulvestrant ile tromboembolik (%0,8) ve iskemik olaylar (%1,4) nadir de olsa görülebilir. Yeni oral SERD'lerde ise belirgin bir kardiyotoksisite saptanmamış olup, özellikle camizestrant, giredestrant ve imlunestrant ile çoğunlukla hafif ve doz bağımlı bradikardi bildirilmiştir.[386]

d. Androjen Deprivasyon Tedavisi (GnRH Agonistleri ve GnRH Antagonistleri)
Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) prostat kanseri tedavisinin temelini oluşturur. ADT, testosteron düzeylerini kastrasyon seviyelerine indirerek tümör proliferasyonunu baskılar; ancak aynı mekanizma KV sistemi üzerinde çok sayıda olumsuz etki yaratır. Testosteron eksikliği, visseral yağ kitlesinde artış, insülin direnci, diyabet eğilimi, dislipidemi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüşü gibi metabolik bozukluklara yol açar ve bu değişik-



Şekil 29. GnRH agonistleri ve antagonistleri hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinden testosteron üretimini baskılayarak prostat kanseri tedavisinde kullanılır. GnRH agonistleri hipofizde reseptör aktivasyonu ile başlangıçta LH ve testosteronda geçici artışa (tümör flare) neden olur, ardından reseptör down-regülasyonu ile testosteron düzeyleri düşer. GnRH antagonistleri ise GnRH reseptörlerini doğrudan bloke ederek LH ve testosteronu hızla azaltır ve başlangıçta testosteron artışı oluşturmaz. Bu mekanizma prostat kanseri hücrelerinde androjen reseptör aktivitesinin baskılanmasına yol açar.

likler aterosklerotik olay riskini anlamlı biçimde yükseltir. Önceden koroner arter hastalığı (KAH) bulunan erkeklerde MI riskinin ADT altında iki kata kadar artabildiği bildirilmektedir.[373,374,375] Bu etkinin özellikle goserelin ve leuprolide gibi GnRH agonistleriyle daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir.[373] Testosteronun repolarizasyon iyon akımları üzerindeki düzenleyici rolünün kaybolması, hızlı gecikmeli düzeltici dışa doğru potasyum akımının (IKr) azalmasına ve QT aralığının uzamasına neden olur. Bu nedenle ADT alan hastalarda taşiaritmi, atriyal fibrilasyon (AF) ve nadiren torsades de pointes gibi ritim bozuklukları görülebilir.[376,385] Ayrıca inflamasyon artışı, arteriyel sertlikte belirgin yükseliş ve hemodinamik yüklenme hipertansiyon gelişimini kolaylaştırır. Arteriyel sertlik artışı, sıvı retansiyonu, kilo alımı ve metabolik sendromun birleştiği durumlarda ADT, kalp yetmezliğinin hem ortaya çıkmasına hem de kötüleşmesine katkıda bulunur.[373,374,375]

GnRH agonistleri, sürekli reseptör uyarımı yoluyla başlangıçta kısa süreli testosteron artışı ("flare") oluşturur. Bu flare dönemi, özellikle metastatik hastalığı olan veya KV risk faktörleri bulunan erkeklerde klinik olarak sorun yaratabilir. Agonist tedavisiyle ilişkili metabolik yük, inflamatuvar aktivasyon ve ateroskleroz progresyonu nedeniyle kohort çalışmalarında MI riskinin %20–30 arttığı, inme insidansının yükseldiği ve KV mortalitenin özellikle yüksek riskli hastalarda belirginleştiği bildirilmektedir.[373,374] Buna karşılık GnRH antagonistleri (degareliks ve relugoliks), reseptörü doğrudan bloke ederek testosteron düşüşünü hızlıca sağlar ve flare fenomenine neden olmaz. Antagonistlerin kardiyotoksisite açısından avantajlı olabileceğini gösteren çok sayıda randomize çalışma ve meta-analiz bulunmaktadır. Veriler, antagonist kullanımının majör KV olay riskini %40–50 azalttığını, önceden KV hastalığı olan erkeklerde ölüm riskini anlamlı biçimde düşürdüğünü, QT uzaması açısından daha güvenli bir profil sunduğunu göstermektedir.[374,387] Oral GnRH antagonisti relugoliks, HERO çalışmasında leuprolide ile karşılaştırıldığında ilk yıl içinde KV olay oranını %54 daha düşük göstermiştir.[387] Bu bulgular doğrultusunda, özellikle önceden KV hastalığı olan prostat kanseri hastalarında antagonistlerin daha güvenli bir ADT seçeneği olduğu yönünde giderek güçlenen bir konsensüs oluşmaktadır.

e. CYP17A1 İnhibisyonu: Abirateron

Abirateron, CYP17A1 inhibisyonu ile kortizol sentezini baskılar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışı ile mineralokortikoid fazlalığına yol açarak KV toksisite oluşturur. Bunun sonucunda; hipertansiyon (%20-40), hipokalemi, sıvı retansiyonu ve ödem, diyastolik disfonksiyon ve ventriküler aritmiler (hipokalemi riski belirgin şekilde artırmaktadır) gelişebilir.[377,385]

Tablo 48. Hormon tedavilerine başlamadan önce genel kardiyovasküler risk değerlendirmesi

KV risk düzeyi	Klinik özellikler	Tedavi öncesi yönetim
Düşük	● Bilinen KVH yok ● VTE öyküsü yok ● EKG ve QTc normal ● Metabolik hastalık yok/minimal ● SCORE2 düşük	● Ayrıntılı KV öykü ve fizik muayene ● KB ölçümü ● Lipid profili ve HbA1c/glukoz ● Başlangıç EKG ● Yaşam tarzı önerileri ● Standart hormon tedavisi başlanabilir
Orta	●KV risk faktörü >1 ● HT, DM veya dislipidemi ● Obezite/metabolik sendrom ● Premenopozal AI + over baskılama planı ● ADT planlanan hastada metabolik risk	● KB ve lipidlerin optimize edilmesi ● Glisemik kontrol sağlanması ● QT uzatan ilaçları değerlendir ● Gerekirse başlangıç TTE ● VTE risk faktörlerinin değerlendirilmesi ● Tedavi seçiminin bireyselleştirilmesi
Yüksek	● Bilinen KVH ● MI, angina veya revaskülarizasyon öyküsü ● Kalp yetmezliği veya ciddi aritmi ● Önceden VTE ● QTc uzaması ● Ciddi HT, DM veya KBY	● Kardiyoloji/kardiyo-onkoloji değerlendirmesi ● Başlangıç TTE ● Elektrolitlerin düzeltilmesi ● QT uzatan ilaçların kesilmesi veya değiştirilmesi ● Tamoksifen için VTE riski yüksek hastanın yeniden değerlendirilmesi ● ADT gereken hastalarda GnRH antagonistlerinin düşünülmesi ● Abirateron öncesi kan basıncı ve potasyum optimizasyonu

ADT, androjen deprivasyon tedavisi; AI, aromataz inhibitörü; DM, diabetes mellitus; EKG, elektrokardiyografi; GnRH, gonadotropin salgılatıcı hormon; HbA1c, glikozile hemoglobin; HT, hipertansiyon; KB, kan basıncı; KBY, kronik böbrek yetmezliği; KV, kardiyovasküler; KVH, kardiyovasküler hastalık; MI, miyokard enfarktüsü; QT, elektrokardiyografide Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki aralık; QTc, düzeltilmiş QT aralığı; SCORE2, Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2); TTE, transtorasik ekokardiyografi; VTE, venöz tromboembolizm.

f. Androjen Reseptör İnhibitörleri (Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid)

Prostat kanseri tedavisinin temel bileşenlerindendir. Testosteronun reseptöre bağlanmasını engeller veya reseptör sinyalini bloke eder. Yani testosteron düzeyi normal olabilir, ancak hücre içinde etkisizdir. Hipertansiyon, QT uzaması, sempatik aktivitede artış (sinüs taşikardisi ve atriyal taşiaritmilere yol açabilir), yorgunluk yol açabilir. Enzalutamid ile nöbet riski artmaktadır. Üretim baskılanmadığı için metabolik etkiler ADT kadar güçlü değildir.[375,388]

g. Progestinler (Megestrol, Medroksiprogesteron Asetat)

Progestinler kilo artışı, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon üzerinden KV riski oluşturur. Megestrol asetatın özellikle yaşlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği dekompansasyonuna katkı sağlayabileceği bilinir.[378,389]

h. TSH Supresyon Tedavisi

Tiroid kanseri sonrası rekürrens riskini azaltmak amacıyla yapılan TSH supresyon tedavisi, kronik subklinik hipertiroidizm tablosu yaratır. AF riskini artırır, taşikardi ve ventriküler remodelling oluşturur, uzun dönemde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle ileri yaşta daha dikkatli uygulanmalıdır.[379,390]

Risk Sınıflaması ve Tedavi Öncesi Değerlendirme

Hormon tedavilerinin KV etkileri, hem tedavinin biyolojik mekanizmaları hem de hastanın başlangıç risk profili ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce kapsamlı bir KV değerlendirmesi yapılması, hem erken toksisite riskini hem de uzun dönem mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Güncel kılavuzlar, hormon tedavisine bağlı KV risklerinin multidisipliner bir çerçevede ele alınmasını ve değerlendirme sürecinin hasta bazında kişiselleştirilmesini önermektedir.[3,367]

Tedavi öncesi klinik değerlendirme, her hastada ayrıntılı bir KV öyküsünün alınmasıyla başlar. Daha önce geçirilmiş MI, angina, revaskülarizasyon öyküsü, AF veya ventriküler aritmiler, senkop epizodları, kalp yetmezliği bulguları ve VTE hikayesi özellikle tamoksifen planlanan hastalarda kritik önem taşır.[370,380-383] Hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom varlığı, özellikle ADT uygulanacak erkeklerde daha yüksek KV riski anlamına gelir.[373-375] Menopoz durumu da kadın hastalar için temel belirleyicidir; çünkü premenopozal dönemde over baskılama ile birlikte AI kullanımı KV riski anlamlı şekilde artırır.[371] Postmenopozal dönemde ise östrojenin daha keskin baskılanması nedeniyle AI ile ilişkili risk daha belirgindir.[386,372] Prostat kanseri olan erkeklerde tedavi öncesi testosteron düzeyi, ADT'nin oluşturacağı metabolik ve KV etkisini öngörmeye yardımcı olabilir.[373,374]

Eşlik eden komorbiditelerin değerlendirilmesi de risk tahmininde kritik bir adımdır. Kronik böbrek hastalığı, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi ve ailede erken yaş KV hastalık öyküsü gibi durumlar hormon tedavisi sırasında KV toksisite ihtimalini artırır.[3,367] Bu nedenle tedavi planlaması yapılırken komorbiditelerin detaylı olarak kaydedilmesi ve tedavi süresince bu durumların stabil seyretmesinin sağlanması gerekir.

Tedavi öncesi biyokimyasal değerlendirme çok önemlidir. Açlık glukozu, Hemoglobin A1c ve lipid profili mutlaka değerlendirilmelidir. Aromataz inhibitörlerinin LDL kolesterol düzeylerini artırdığı bilindiği için bu hastalarda hedef LDL seviyeleri tedavi başlamadan önce belirlenmelidir.[368,372,380] ADT'nin glukoz metabolizmasını bozduğu göz önüne alındığında, glisemik profilin başlangıçta değerlendirilmesi zorunludur.[373,374] Elektrolit düzeyleri özellikle abirateron tedavisi öncesinde son derece önemlidir; çünkü abirateron hipokalemiye yol açarak aritmi riskini artırabilir.[377]

Elektrokardiyografi, hormon tedavilerinin kardiyak elektriksel etkilerini değerlendirmek için başlangıçta mutlaka yapılmalıdır. Bazal QTc ölçümü, iletim bozuklukları ve aritmi varlığı kaydedilmelidir. ADT ve ARI'ların QT uzamasına neden olabildiği bilindiği için elektrokardiyogram (EKG) tedavinin ilk aylarında özellikle değerli bir tarama aracıdır.[376,388] Ekokardiyografik değerlendirme tedavi öncesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve global longitudinal strain (GLS) ölçümleri ile yapılmalıdır. AI'ler

ile subklinik miyokardiyal disfonksiyon rapor edilmiştir. Abirateron ve ADT'nin kan basıncını artırması ve volüm yüklenmesine yol açması diyastolik fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle hormonal tedaviye başlamadan önce transtorasik ekokardiyografi yapılması, riskli hastalarda tedavi planlamasının yeniden şekillendirilmesini sağlayabilir.[368,372,377,383]

Tamoksifen tedavisi planlanan hastalarda VTE riskinin ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekir. Vücut kitle indeksi, immobilizasyon öyküsü, ailede tromboz hikâyesi, daha önce östrojen ilişkili tromboz gelişmiş olması ve yaklaşan büyük cerrahi girişimler bu riskin artırıcı unsurlarıdır.[369,381,382]

Riskin kişiselleştirilmesi tedavinin seçiminde ve izlem sıklığında büyük önem taşır. VTE riski yüksek kadınlarda tamoksifen daha güvenli alternatiflerle değiştirilebilir. AI'leri kullanacak kadınlarda özellikle menopoz sonrası dönemde hipertansiyon ve KAH risk faktörleri varsa daha sık kontrol önerilir ve LDL düzeyleri belirgin yüksekse tedavi öncesi statin başlanması düşünülebilir.[368,372,380] Premenopozal kadınlarda overyan supresyonu ve AI kombinasyonunun KV riskini artırdığı göz önüne alındığında, riskli hastalarda tamoksifen ve overyan supresyonu seçeneği değerlendirilebilir.[371] ADT başlanacak erkeklerde bilinen KAH varlığında GnRH agonistleri yerine antagonist kullanımına geçiş KV güvenlik açısından fayda sağlayabilir.[385,387] GnRH antagonistleri, özellikle relugoliks, KV olay riskini azaltma potansiyeli nedeniyle KV hastalık öyküsü bulunan hastalarda ilk tercih olarak önerilebilir.[386] ARI'ların QTc ve kan basıncı üzerindeki etkileri nedeniyle tedavi öncesi ve tedavi sırasında EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.[387] Enzalutamid nöbet riskini artırabileceği için nöbet öyküsü bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.[388] Abirateron tedavisi planlanan ve kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsü olan hastalarda başlangıç değerlendirmesi daha titiz yapılmalı; gerekirse renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı veya potasyum desteği düşünülmelidir.[376,390]

Tedavi Sürecinde İzlem

Hormon tedavileri alan hastalarda KV izleminin temel amacı, tedavinin yol açabileceği metabolik, hemodinamik ve elektrofizyolojik değişiklikleri erken dönemde tanımak, progresyonu önlemek ve gerektiğinde tedavi modifikasyonuna gitmektir. Hormon eksenlerinin farmakolojik baskılanması, özellikle uzun süreli tedavilerde, ateroskleroz progresyonu, hipertansiyon gelişimi, metabolik sendrom ve aritmik komplikasyonlar gibi çok boyutlu riskler yaratır. Bu nedenle izlem hem tedavi türüne hem de hastanın başlangıçtaki KV risk profiline göre kişiselleştirilmelidir.

Meme kanserinde tamoksifen tedavisi gören hastalarda izlem öncelikle VTE riskine odaklanır. Tamoksifen, protrombotik mekanizmalar üzerinden VTE insidansını artırdığı için özellikle tedavinin ilk 2 yılı kritik olarak değerlendirilir. Klinik pratikte bacak şişliği, ani dispne, immobilizasyon dönemleri, uzun yolculuklar veya cerrahi girişimler gibi risk artırıcı durumlarda erken tanı belirtilerine yönelik farkındalığın artırılması önemlidir. Tamoksifenin lipid profili üzerindeki olumlu etkileri teorik bir kardiyoproteksiyon sağlasa da, VTE riskinin baskın olması nedeniyle özellikle ileri yaş, obezite veya daha önce tromboz öyküsü olan kadınlarda daha yakın izlem gereklidir.[370,381,382]

AI kullanılan hastalarda izlem, iskemik kalp hastalığı gelişimi, hipertansiyon ve dislipidemi üzerine odaklanmalıdır.[368,372,380] AI tedavisi, derin östrojen baskılanması nedeniyle ateroskleroz progresyonunu hızlandırmakta ve bu durum MI riskini artırmaktadır. Bu nedenle tedavinin ilk yılı içerisinde kan basıncı ve lipid profili değerlendirmeleri sıklaştırılmalı; LDL kolesterol değerleri yükselen hastalarda statin tedavisi düşünülmelidir. Klinik pratikte AI alan kadınların çoğu postmenopozal dönemde olduğundan, bu popülasyonda zaten artmış olan KV riskinin daha da belirginleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Premenopozal dönemde ovaryen supresyon ile birlikte AI kullanılan hastalarda hormonal dalgalanmalar çok daha belirgin olduğu için izlem daha sık yapılmalıdır.[371]

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan ADT, metabolik bozukluklar ve KV olay risklerini artırdığından, tedavi sürecindeki takip özellikle metabolik sendrom bileşenleri üzerine yoğunlaşmalıdır.[373-375] GnRH agonisti tedavisi gören erkeklerde ilk 12 ay içinde glukoz intoleransı, insülin direnci ve abdominal obezite hızla gelişebilir. Bu nedenle açlık glukozu, Hemoglobin A1c ve vücut ağırlığı belirli aralıklarla değerlendirilmelidir.[372] Kan basıncı takibi, ADT ile ilişkili hipertansiyon gelişimini erken saptamak açısından önemlidir.[373-375] Ayrıca QT aralığında uzama riski nedeniyle tedavinin ilk aylarında ve sonrasında periyodik EKG izlemine ihtiyaç duyulabilir.[376]

GnRH antagonistleri ile tedavi edilen erkeklerde KV olay riskinin agonistlere göre daha düşük olduğu gösterildiğinden, özellikle KV hastalık öyküsü olan bireylerde antagonist tedavisi tercih edilse bile izlem gereksinimi ortadan kalkmaz.[385,387] Antagonist alan hastalarda bile hipertansiyon, QT değişiklikleri ve metabolik bozukluklar görülebileceğinden, metabolik ve elektrofizyolojik parametreler düzenli olarak izlenmelidir.[385,387,388]

Abirateron tedavisi, CYP17A1 inhibisyonu nedeniyle mineralokortikoid fazlalığı oluşturur ve bu durum hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonu açısından daha sık takip gerektirir. Potasyum düzeyleri tedavinin ilk haftalarından itibaren yakından izlenmeli; düşük potasyum seviyeleri ventriküler aritmilere zemin hazırlayabileceğinden hızlı müdahale edilmelidir. Klinik pratikte abirateron tedavisi sırasında ödem ve kan basıncı takibi tedavinin güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda abirateronla ilişkili volüm yüklenmesi daha ciddi sonuçlara neden olabileceği için ekokardiyografik izlemler daha sık planlanabilir.[377,390]

Jinekolojik malignitelerde kullanılan progestin tedavisi sırasında sıvı retansiyonu ve kilo artışı nedeniyle hemodinamik yüklenme artabilir. Bu nedenle kan basıncı, kilo değişimleri ve solunum semptomları izlenmelidir. TSH supresyon tedavisi uygulanan hastalarda ise kronik subklinik hipertiroidi nedeniyle AF riski artar; tedavinin özellikle ileri yaşta verildiği hastalarda periyodik EKG izlemi ve klinik değerlendirme önerilir.[379,390]

Kardiyoproteksiyon Stratejileri

Hormon tedavisi alan hastalarda KV risk artışı, çok boyutlu patofizyolojik mekanizmalar üzerinden geliştiği için kardiyoproteksiyon da bütüncül ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.[3,375] Hormon eksenlerinin baskılanması sonucunda ateroskleroz progresyonu, metabolik sendrom bileşenlerinin belirginleşmesi, hipertansiyon, disritmi eğilimi ve protrombotik süreçlerin aktive olması gibi mekanizmalar hastaları hem kısa hem de uzun vadede KV olaylarına yatkın hale getirir.[3,367,369,373-375] Kardiyoproteksiyonun amacı, bu süreçleri erken dönemde tanımak, uygun farmakolojik ve davranışsal müdahalelerle riskleri azaltmak ve onkolojik tedavinin sürekliliğini güvenli şekilde desteklemektir.

Farmakolojik kardiyoproteksiyonun temel taşlarından biri lipid yönetimidir. AI kullanan kadınlarda LDL kolesterol düzeylerinde

belirgin artışlar görülebildiğinden, tedavi öncesi ve tedavi sürecinde lipid profili yakından izlenmeli ve LDL yüksekliği olan veya aterosklerotik hastalık riski olan hastalarda statin tedavisi düşünülmelidir.[368,371,372,380] Statinlerin yalnızca LDL düşürücü etkileri değil, aynı zamanda inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon üzerindeki pleiotropik etkileri de hormon tedavilerine bağlı ateroskleroz progresyonunun yavaşlatılmasında önemli avantaj sağlar.[3,367]

Prostat kanserinde ADT gören hastalarda metabolik bozukluklar, insülin direnci ve obezite sıklıkla görüldüğünden metabolik sendrom yönetimi esastır.[373-375] Diyabet riski artmış olan bu hasta grubunda glisemik kontrolün sağlanması, yalnızca KV olay riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda hormon tedavilerinin tolere edilebilirliğini de artırır.[373]

Kan basıncı kontrolü, kardiyoproteksiyon stratejisinin bir diğer önemli bileşenidir. Hem AI hem de ADT tedavileri hipertansiyona eğilimi artırır; abirateron ise mineralokortikoid fazlalığı nedeniyle daha belirgin hipertansiyon ve volüm yüklenmesine yol açabilir. Bu nedenle antihipertansif tedavi çoğunlukla tedavi başlangıcında veya erken dönemde gündeme gelir.[3,367,369,373-375,377] Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), hem kan basıncını kontrol etmeleri hem de ventriküler remodelling ve endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkileri nedeniyle hormon tedavisi alan hastalarda sık başvurulan ajanlardır.[3,375] Beta blokerler, özellikle taşikardi, aritmi eğilimi veya ADT'ye bağlı artan sempatik tonus varlığında yararlı olabilir. Ayrıca QT uzaması açısından riskli ilaçlarla (özellikle ADT veya ARI) tedavi edilen hastalarda beta blokerlerin antiaritmik katkıları klinik pratikte önemli olabilir.[3,375,376]

Abirateron tedavisi altında hipokalemi ve sıvı retansiyonu sık görüldüğünden, potasyum replasmanı ve gerektiğinde mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin eklenmesi önerilebilir.[373,377] Bu yaklaşım hem aritmi riskini azaltır hem de volüm yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği dekompansasyonunu engeller. Bununla birlikte mineralokortikoid antagonisti kullanımı dikkatle yapılmalı, hiperpotasemi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Antitrombotik stratejiler, özellikle tamoksifen kullanan hastalarda önem taşır. Tamoksifenin VTE riskini artırdığı bilindiğinden, geçmişte VTE öyküsü olan, obez, immobilizasyon yaşayan veya majör cerrahi planlanan hastalarda risk azaltıcı önlemler alınmalıdır. Yüksek riskli hastalarda kısa süreli tromboprofilaksi, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı veya tamoksifenin geçici olarak kesilmesi gibi stratejiler kullanılabilir. Bununla birlikte profilaktik antikoagülasyon her hastaya önerilmez; karar hastanın bireysel risk profiline göre verilmelidir. Bu nedenle VTE öyküsü olan veya tromboz yatkınlığı yüksek olan kadınlarda tamoksifen yerine AI veya overyen supresyon ve AI seçenekleri değerlendirilmelidir; ancak AI'nin KV riskinin daha yüksek olması, seçim sürecini klinik açıdan karmaşık hale getirebilir.[371,372,382]

Yaşam tarzı müdahaleleri, farmakolojik tedavilerle eşit öneme sahip bir kardiyoproteksiyon bileşenidir ve hormon tedavisinin yan etkilerine karşı güçlü bir koruyucu etki sağlar. Düzenli aerobik egzersiz hem KV kapasitesini artırır hem de metabolik bozuklukları azaltır. ADT altında vücut yağ kompozisyonunda belirgin değişiklikler meydana geldiğinden, orta yoğunlukta egzersiz programlarının vücut ağırlığı, glukoz homeostazı ve kan basıncı üzerine olumlu katkıları klinik çalışmalarda gösterilmiştir.[373-375] Kilo yönetimi, özellikle obezite ile ilişkili riskleri taşıyan kadın ve erkek hastalarda KV olay riskini azaltmanın temel yollarından biridir. Sigaranın bırakılması, inflamasyonun azalması ve trombotik riskin düşürülmesi açısından vazgeçilmez bir stratejidir.[3,367]

Tedavi modifikasyonları, hormon tedavisi sırasında ortaya çıkan kardiyotoksisiteyi yönetmek için önemli bir araçtır. Örneğin, AI tedavisi altında iskemik semptomlar gelişen veya lipid profili hızla bozulan hastalarda tamoksifene dönüş düşünülebilir.[367,368,380] GnRH agonisti alan ve KV hastalığı bulunan erkeklerde antagonist tedavisine geçiş KV olay riskini azaltabilir.[385,387] Abirateron ile belirgin hipertansiyon veya hipokalemi geliştiğinde tedavinin geçici olarak durdurulması, doz ayarlaması veya destekleyici tedavilerin uygulanması gerekebilir.[373,377]

Sonuç

Sonuç olarak, hormon tedavilerinin KV etkileri göz ardı edilemeyecek kadar güçlü biyolojik sonuçlar doğurur. Kardiyoonkolojinin gelişmesiyle birlikte artık bu tedavilerin yalnızca tümör cevabı açısından değil, hastanın uzun dönem KV sağkalımı açısından da değerlendirilmesi gereklidir. Kapsamlı bir tedavi öncesi risk analizi, kişiselleştirilmiş izlem programları, etkin kardiyoproteksiyon stratejileri ve onkoloji–kardiyoloji iş birliği, hormon tedavilerinin hem etkili hem de güvenli şekilde uygulanmasına olanak tanır. Gelecekte daha hassas risk belirteçleri, biyolojik hedefe yönelik daha seçici hormonal ajanlar ve kişiye özel kardiyoprotektif yaklaşımlar sayesinde, hormon tedavisi alan hastalarda hem kanser kontrolü hem de kardiyovasküler sonuçlar daha da iyileştirilebilecektir.

HAFIZA KUTUSU

1. Hormon tedavileri kardiyovasküler açıdan heterojendir; her ajan kendine özgü bir KV risk profiline sahiptir.
2. Aromataz inhibitörleri derin östrojen baskılanmasına bağlı olarak aterosklerotik risk artışıyla en belirgin ilişki gösteren hormon tedavileridir.
3. Tamoksifen çift yönlü etki gösterir: aterosklerozdan kısmen koruyucu olabilirken venöz tromboembolizm riskini artırır.
4. ADT, metabolik bozulma ve artmış arteriyel rijidite yoluyla uzun dönem KV olay riskini artırır.
5. GnRH antagonistleri, GnRH agonistlerine kıyasla daha güvenli bir KV profil sunar.

Radyoterapi ve Kardiyovasküler Toksisite

Radyoterapi (RT), çok sayıda solid ve hematolojik malignitede sağkalımı artıran temel bir tedavi modalitesidir; ancak kalp ve büyük damarların maruziyeti akut ve geç dönem kardiyovasküler toksisiteye yol açabilir.

İyonizan radyasyon, tümör hücrelerinde DNA hasarı oluşturarak terapötik etki gösterirken kardiyovasküler dokuda endotel disfonksiyonu, inflamasyon, hızlanmış ateroskleroz ve fibrozis tetikleyebilir. Modern RT teknikleri ortalama kalp dozunu azaltmış olsa da, koroner arterler, kapaklar, perikard, miyokard ve ileti sistemine ulaşan lokal doz nedeniyle risk tamamen ortadan kalkmamıştır. Bu nedenle radyasyonla ilişkili kardiyovasküler hastalık; perikardiyal hastalık, koroner arter hastalığı, kapak patolojileri, kardiyomiyopati ve ileti bozukluklarını içeren geniş bir klinik spektrum olarak değerlendirilmelidir.

Güncel kardiyo-onkoloji kılavuzları, tedavi öncesi risk değerlendirmesi, tedavi sırasında seçilmiş hastalarda yakın izlem ve tedavi sonrasında risk temelli uzun dönem sürveyansı ön plana çıkarmaktadır. Erken tanı için klinik değerlendirme, multimodalite görüntüleme ve uygun koruyucu stratejilerin birlikte kullanılması esastır.

Bu derleme, radyoterapiye bağlı kardiyak toksisiteyi kardiyolog bakış açısıyla özetlemekte; temel mekanizmaları, klinik fenotipleri, risk belirleyicilerini, görüntüleme ve tarama yaklaşımlarını, ayrıca güncel korunma ve yönetim stratejilerini gözden geçirmektedir.

Radyasyon İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Radyasyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların (RİKVH) prevalansı; kümülatif doza, tedavi alanına ve sağkalım süresine bağlı olarak değişmektedir. Modern radyoterapi tekniklerine rağmen, özellikle torasik ışınlama yapılan hastalarda KV riski devam etmektedir.

Meme kanseri hastalarında, ortalama kalp dozundaki her 1 Gy artışın majör koroner olay riskini yaklaşık %7 civarında artırdığı gösterilmiştir. Özellikle sol meme ışınlamasında bu risk daha belirgindir. Uzun dönem takiplerde koroner arter hastalığı riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 1,5–2 kat arttığı bildirilmektedir.

Lenfoma hastalarında, özellikle genç yaşta mediastinal RT alan bireylerde KV riski belirgin şekilde yüksektir. Bu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) 5–7 kat, kapak hastalığı 3–5 kat ve kalp yetersizliği 4–6 kat daha sık görülmektedir. Uzun dönem izlemde valvülopati prevalansı %25'e kadar ulaşabilmektedir. Akciğer ve özefagus kanserlerinde kalbin yüksek dozla karşılaşması, kardiyak komplikasyonların daha erken ortaya çıkmasına ve mortalite riskinde artışa yol açmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde radyoterapi maruziyeti ise yaşam boyu kardiyovasküler riskte belirgin artış ile ilişkilidir; bu hastalarda koroner arter hastalığı riski yaklaşık 10 kat artmakta ve uzun dönem takipte kalp yetersizliği oranları %15–20'ye ulaşmaktadır. Sonuç olarak, artan sağkalım süreleri ile birlikte RİKVH yükünün önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir.

Radyasyon İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkların Mekanizmaları ve Patofizyolojisi

RİKVH tek bir mekanizmaya bağlı olmayıp, endotel hasarı, inflamasyon, oksidatif stres, mikrovasküler bozulma ve fibrotik yeniden yapılanmanın birlikte etkisiyle gelişir.[391,392] Radyasyonun kardiyak etkileri, maruz kalınan doz ve maruziyet sonrası geçen süreye bağlı olarak değişir; kalbin farklı bölgeleri bu etki-

Tablo 49. Radyoterapiye bağlı kardiyak toksisiteler

Toksisite	Zamanlama	Mekanizma (özet)	Etkilenen bölge	Riskli grup
Perikardiyal hastalık	Akut–geç	İnflamasyon–fibrozis	Perikard	Mediastinal RT alanlar
Koroner arter hastalığı	Geç	Endotel hasarı/ ateroskleroz	Koroner arterler (özellikle LAD)	Sol meme, mediastinal RT
Kapak hastalığı	Geç	Kapak fibrozisi/ kalsifikasyon	Özellikle aort ve mitral	Geniş kalp alanı ışınlananlar
Aritmi	Subakut–geç	İleti sistemi fibrozisi	SA/AV düğüm, ileti yolları	Mediastinal RT
Kardiyomiyopati	Geç	Miyokard fibrozisi/ iskemi	Miyokard	Yüksek doz RT alanlar

AV, atriyoventriküler; LAD, sol ön inen koroner arter (left anterior descending artery); RT, radyoterapi; SA, sinoatriyal.

lere farklı düzeylerde duyarlılık gösterir. Endotel hasarı bu sürecin merkezinde yer alır. Radyasyon sonrası gelişen endotel disfonksiyonu, nitrik oksit azalması ve vazokonstriktör artışı ile karakterizedir. Buna eşlik eden mikrovasküler hasar ve kapiller kayıp miyokardiyal hipoksiye ve zamanla fibrozise yol açar.[392,393] İyonizan radyasyon aynı zamanda güçlü bir inflamatuar yanıtı tetikler. Artan proinflamatuvar sitokinler ve fibroblast aktivasyonu perikard ve miyokardda fibrotik kalınlaşmaya neden olur. Kronik inflamasyon, özellikle geç dönem kardiyak hasarın temel belirleyicisidir.[392,393] RT ile ilişkili ateroskleroz, klasik aterosklerozdan farklı olarak daha fibrotik ve kalsifik plaklarla karakterizedir ve sıklıkla proksimal koroner segmentleri etkiler.[394,395] Fibrotik yeniden yapılanma yalnızca miyokardı değil, kapak yapıları ve iletim sistemini de etkiler. Miyokardiyal fibrozis diyastolik disfonksiyona katkıda bulunurken, kapaklarda kalsifikasyon ve iletim sisteminde fibrotik değişiklikler klinik olarak kapak hastalıkları ve aritmi/bloklara neden olabilir.[393,396] Oksidatif stres, artmış serbest radikal üretimi yoluyla mitokondriyal hasar ve fibrotik süreçleri tetikler. Bu etkinin uzun süre devam etmesi, radyoterapi sonrasında yıllar içinde ortaya çıkan geç dönem kardiyak toksisitelerin temelini oluşturur.[391,397]

RT İlişkili Erken ve Geç Dönem Kardiyak Patolojiler

Tablo 49'da radyoterapiye bağlı patolojiler özetlenmiştir.

A. Miyokardiyal Patolojiler ve Kalp Yetmezliği

Radyoterapinin miyokard üzerindeki etkileri, mikrovasküler hasar, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanmanın birleşik sonucu olarak gelişir ve zamanla kalp yetmezliği fenotipine ilerleyebilir.[391,393] Özellikle fibroblast aktivasyonu ve kollajen birikimi ile karakterize fibrotik süreç, sol ventrikül kompliyansının azalmasına ve diyastolik disfonksiyona yol açar.[392,396]

Bu değişiklikler başlangıçta sıklıkla subklinik seyretmekte olup, global longitudinal strain (GLS) ölçümlerindeki erken bozulma miyokardiyal disfonksiyonun en duyarlı göstergelerinden biridir. Bu nedenle güncel kardiyo-onkoloji yaklaşımında, EF korunmuş olsa dahi strain analizi erken tanı için önerilmektedir.[393,398]

Radyasyonla ilişkili kardiyomiyopati çoğunlukla interstisyel fibrozis ile ilişkili olarak HFpEF fenotipinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, koroner arterlerde gelişen hızlanmış ateroskleroz sonucu iskemiye bağlı HFrEF de görülebilir. Bu nedenle miyokard disfonksiyonu saptanan hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığının değerlendirilmesi önemlidir.[391,395]

Fibrotik süreç yalnızca sol ventrikül ile sınırlı değildir; sağ ventrikül, atriyal miyokard ve bazal segmentlerde de tutuluma yol açabilir. Atriyal fibrozis, atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup, radyasyonun elektriksel stabiliteyi de bozabildiğini göstermektedir.[399,400]

Görüntüleme açısından kardiyak MRG, özellikle T1 mapping ve ekstraselüler volüm (ECV) analizi ile difüz fibrozisin saptanmasında en değerli yöntemlerden biridir. Geç gadolinyum tutulumu (LGE) ise non-iskemik fibrozis paternlerinin ayırt edilmesini sağlar.[399,401]

Tedavi ve yönetim, genel kalp yetmezliği kılavuzları ile uyumlu olmakla birlikte altta yatan fibrotik süreç dikkate alınmalıdır. HFpEF fenotipinde volüm ve kan basıncı kontrolü, SGLT2 inhibitörleri ve komorbidite yönetimi ön plandayken; ACE inhibitörleri, ARB'ler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri yeniden yapılanmayı modüle edebilir.[4] HFrEF olgularında ise standart kılavuzlara dayalı medikal tedavi uygulanmalı, ileri evrede cihaz tedavileri (ICD/CRT) değerlendirilmelidir.[393,398]

B. Kapak Hastalıkları

Radyoterapiye bağlı valvüler hastalık, genellikle geç dönemde ortaya çıkan ve uzun sağkalımlı hastalarda klinik açıdan önemli bir kardiyak komplikasyondur. Sürecin temelini kapak dokusunda gelişen fibrozis, kalsifikasyon ve yapısal deformasyon oluşturur. Özellikle mediastinal radyoterapi alan Hodgkin lenfoma ve sol meme kanseri hastalarında yaşam boyu risk artışı belirgindir.[402,396] Kapak hastalıklarının çoğunlukla tedaviden 10–20 yıl sonra ortaya çıkması, uzun dönem izlem gerekliliğini ortaya koymaktadır.[396,403]

Radyasyonla ilişkili valvüler hastalık, endotelyal hasar ile başlayan; inflamasyon, fibroblast aktivasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve kalsifikasyon ile ilerleyen çok aşamalı bir süreçtir. Osteojenik yolakların aktivasyonu kapak hücrelerinde fenotip değişikliğine yol açarak kalsifikasyonu hızlandırır.[396,402] Zamanla kapak yaprakçıklarında kalınlaşma, mobilite kaybı ve ilerleyici kalsifikasyon gelişir; bu durum hastalığın klasik dejeneratif kapak hastalıklarına kıyasla daha hızlı ve agresif seyretmesine neden olur.[402,403]

En sık tutulan kapak aort kapağıdır. Radyasyonun aort kökü, annulus ve sinotübüler bileşkede oluşturduğu fibrotik-kalsifik süreç aort stenozunu hızlandırır.[396,402] Tutulumun çoğunlukla yaygın ve annulus düzeyinde olması, subvalvüler yapıların da etkilenmesiyle cerrahi tamiri güçleştirir ve cerrahi sonrası mortalite artışı ile ilişkilidir.[393,396] Bu nedenle yüksek riskli hastalarda TAVR ön planda tercih edilmektedir.[393]

Mitral kapak hastalığı ise ağırlıklı olarak mitral anülüs ve özellikle posterior yaprakçık düzeyinde fibrozis ile karakterizedir.[396] Mitral yetmezlik çoğunlukla anülus dilatasyonundan ziyade yapısal deformasyon ve papiller adezyona bağlıdır ve bu durum cerrahi tamiri zorlaştırır.[396,403] Mitral darlık daha nadir olup sıklıkla kalsifik anülüs ile birliktedir. Uygun hastalarda perkütan tamir yöntemleri uygulanabilse de, kalsifikasyonun derecesi tedavi seçiminde belirleyicidir.

Tablo 50. Radyoterapi ilişkili KAH ile klasik aterosklerozun ayırıcı özellikleri

Özellik	Radyasyon KAH	Klasik ateroskleroz
Yaş	Genç/orta yaş	İleri yaş
Lezyon yeri	Osteal/proksimal	Yaygın
Plak yapısı	Fibrotik (kalsifiye)	Lipidden zengin
Çok damarlılık	Sık	Daha nadir

Triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları daha nadir görülmekle birlikte, özellikle sağ atrium ve sağ ventrikül çıkım yolunun yüksek doz aldığı durumlarda bu kapaklarda da fibrotik değişiklikler gelişebilir.[393,396]

Valvüler hastalıklar genellikle uzun latent döneme sahip olduğundan, risk temelli ve düzenli izlem önemlidir. Ekokardiyografi temel değerlendirme yöntemi olup, ileri incelemede CMR fibrotik değişiklikleri, BT ise kalsifikasyonu göstermede yardımcıdır. Yüksek riskli hastalarda radyoterapi sonrası yaklaşık 5. yıldan itibaren periyodik görüntüleme önerilmektedir.[398,399]

Tedavi yaklaşımı hastalığın tipi, semptom durumu ve cerrahi risk ile belirlenir. Radyasyon sonrası gelişen mediastinal fibrozis nedeniyle cerrahi girişimler daha yüksek risk taşır. Bu nedenle özellikle aort kapak hastalığında TAVR, mitral kapakta ise uygun hastalarda perkütan tamir yöntemleri güncel olarak ön plandadır.[393,396]

C. Perikardiyal Hastalıklar

Radyoterapiye bağlı perikardiyal hastalıklar, en erken tanımlanan kardiyak toksisitelerden biri olup akut perikarditten geç dönem konstriktif perikardite uzanan geniş bir klinik spektrum oluşturur.[393,396] Modern tekniklerle risk azalmış olsa da, özellikle mediastinal radyoterapi uygulanan hastalarda klinik önemini korumaktadır. Perikard, inflamatuvar ve fibrotik etkilere duyarlı bir yapı olduğundan, hem erken hem de geç dönem bulgular birlikte görülebilir.

Akut perikardit genellikle tedaviden sonraki ilk haftalar–aylar içinde ortaya çıkar ve inflamatuvar mekanizmalarla ilişkilidir. Klinik olarak tipik göğüs ağrısı ve ekokardiyografide sıklıkla hafif-orta perikardiyal efüzyon ile seyreder. Çoğu olgu NSAID ve kolşisin tedavisine yanıt verir, ancak rekürrens görülebilir.

Subakut dönemde gelişen perikardiyal efüzyon çoğunlukla asemptomatik olup izlemle yönetilebilir; ancak geniş alan ve yüksek doz maruziyeti olan hastalarda risk artar ve nadiren tamponada ilerleyebilir.

Geç dönemde en önemli komplikasyon konstriktif perikardittir ve genellikle yıllar sonra ortaya çıkar. Perikardın kalınlaşması, yapışması ve kalsifikasyonu sonucunda diyastolik dolum kısıtlanır ve sağ kalp yetersizliği bulguları gelişir. Radyasyon öykülü hastalarda cerrahi perikardiektomi teknik olarak zor olup mortalite yüksektir (%10–20).

Tanıda ekokardiyografi ilk basamak yöntemdir. Kardiyak BT perikardiyal kalsifikasyonu, CMR ise perikard kalınlığı ve fibrotik süreci değerlendirmede değerlidir ve konstriktif fizyolojinin ayırıcı tanısında önemli katkı sağlar.

Tedavi yaklaşımı hastalığın evresine göre değişir. Akut perikarditte antiinflamatuvar tedavi ve kolşisin temel yaklaşımdır. Perikardiyal efüzyon çoğu zaman izlemle yönetilebilse de, semptomatik olgularda veya tamponad fizyolojisi geliştiğinde perikardiyosentez gerekir; rekürren olgularda cerrahi perikard penceresi düşünülebilir. Konstriktif perikarditte ise tek küratif tedavi perikardiektomi olmakla birlikte, yüksek cerrahi risk nedeniyle bu girişim deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Perikardiyal hastalıkların geç ve progresif seyri nedeniyle düzenli takip kritik önemdedir. Özellikle mediastinal radyoterapi alan hastalarda 5. yıldan itibaren periyodik ekokardiyografik izlem önerilmektedir. Erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve cerrahi gereksiniminin azaltılması açısından belirleyicidir.[393,396]

D. Vaskülopati (Koroner ve Büyük Damar Hastalıkları)

Radyoterapiye bağlı vaskülopati, hem makro hem mikrovasküler yapıları etkileyen ve uzun dönemde önemli klinik sonuçlara yol açan bir komplikasyondur. Endotel hasarı, inflamasyon, intimal proliferasyon ve kalsifikasyon ile karakterize bu süreç, özellikle koroner arterlerde belirgin olup hızlanmış ateroskleroz gelişimine neden olur ve uzun sağkalımlı hastalarda başlıca mortalite nedenlerinden biridir.

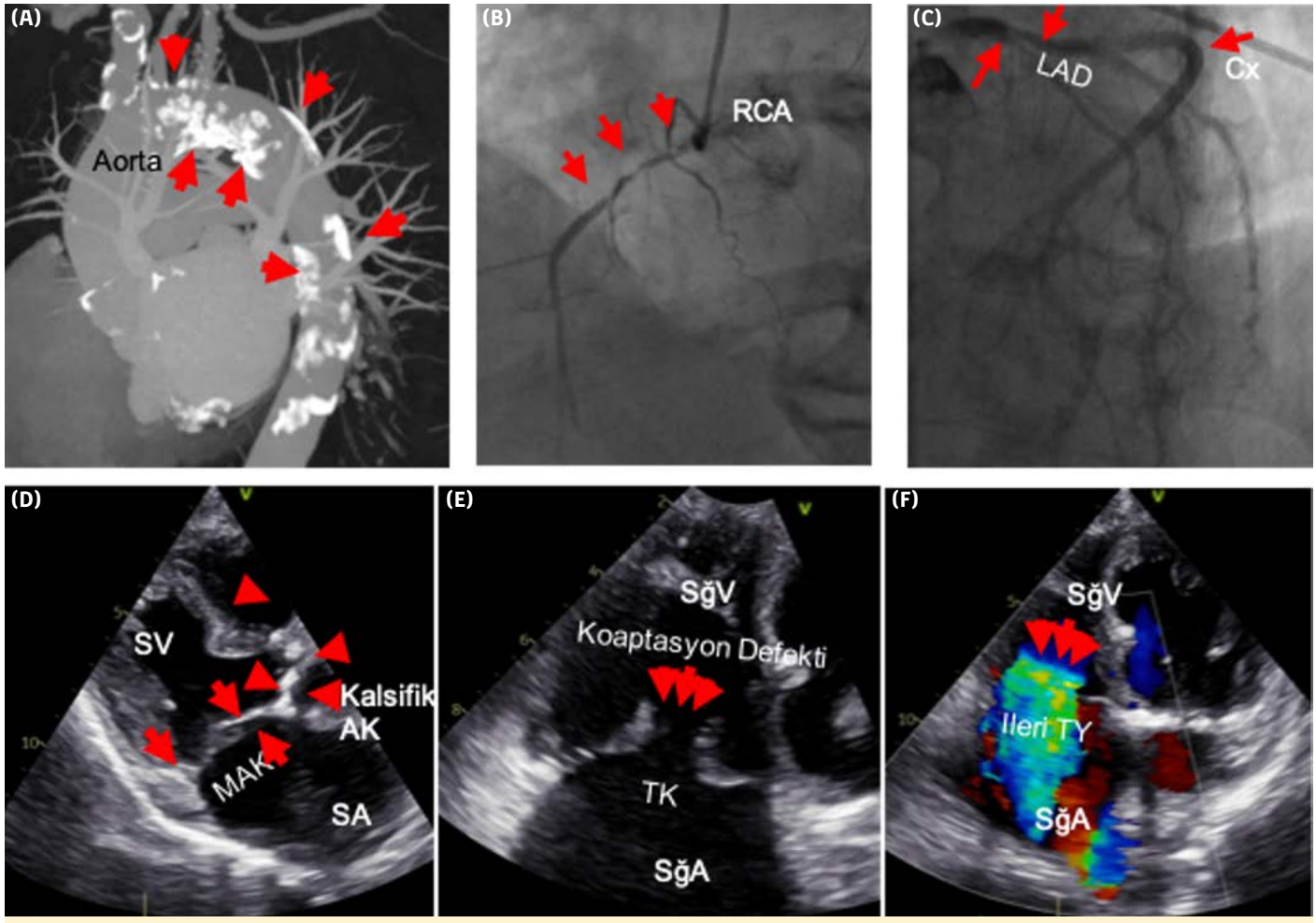
Radyasyonla ilişkili koroner arter hastalığı (KAH) tipik olarak ostiyal ve proksimal segmentleri tutar. En sık etkilenen bölgeler LMCA, LAD ve RCA ostiyumlarıdır ve bu dağılım ışın alanına yakınlık ile ilişkilidir. Güncel veriler, LAD ortalama dozunun 10 Gy'nin üzerine çıkmasının majör koroner olay riskini anlamlı şekilde artırdığını ve LAD dozunun kardiyak riskin en güçlü prediktörlerinden biri olduğunu göstermektedir.[395,404]

Patofizyolojik olarak bu hastalık klasik aterosklerozdan farklıdır. Plaklar daha fibrotik ve kalsifiye, lipid içeriği daha düşük ve daha rijit yapıdadır; bu nedenle daha agresif seyir gösterir ve daha genç yaşta klinik olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca mikrovasküler düzeyde gelişen hasar nedeniyle, epikardiyal koroner arterlerde belirgin darlık saptanmasa bile iskemik semptomlar görülebilir.

Klinik prezentasyon tipik anginadan atipik semptomlara kadar değişken olabilir. Tanıda koroner BT anjiyografisi (CCTA) subklinik aterosklerozu saptamada en duyarlı yöntemlerden biridir. Fonksiyonel testler tamamlayıcı olmakla birlikte, mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle yalancı negatif sonuçlar görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Radyasyon büyük damarları da etkileyebilir. Özellikle aort kökünde ve çıkan aortta gelişen fibrozis ve kalsifikasyon, aort kapak hastalığının progresyonuna katkıda bulunabilir ve cerrahi veya transkateter girişimleri teknik olarak zorlaştırabilir. Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda karotis arterlerde hızlanmış ateroskleroz gelişir ve serebrovasküler olay riski yaklaşık 3–4 kat artmıştır;[405] bu nedenle yüksek riskli hastalarda karotis Doppler taraması önemlidir. Pulmoner vasküler yatakta ise fibrotik daralma ve mikrovasküler kayıp, pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir.

Tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalıdır. Medikal tedavide statinler, ACE inhibitörleri/ARB'ler, beta-blokerler ve antiplatelet ajanlar temel yer tutar. Mikrovasküler komponentin belirgin olduğu hastalarda anti-iskemik tedaviler semptom kontrolünde yararlı olabilir. Revaskülarizasyon stratejisinde cerrahi revaskülarizasyonun riski artmıştır; bu nedenle uygun hastalarda PCI ön planda tercih edilmektedir.[393] Şekil 30'da RT'ye sekonder gelişen vasküler ve valvüler komplikasyonlar örnek olgu üzerinden gösterilmiştir.



Şekil 30. Yetmiş beş yaşındaki kadın hastada, 38 yıl önce sol meme kanseri nedeniyle uygulanan radyoterapiye bağlı gelişen geç dönem kardiyak komplikasyonlar gösterilmektedir. Üst panelde vasküler etkiler izlenmekte olup; (A)'da asendan aortadan başlayarak arkus boyunca uzanan yaygın kalsifikasyon ile uyumlu porselen aorta görünümü, (B–C)'de ise radyoterapiye bağlı koroner arter hastalığına özgü olarak LAD ve RCA'da ostiyal/proksimal düzeyde difüz tutulum, belirgin koroner kalsifikasyon ve sirkumfleks arterin (Cx) göreceli olarak korunmuş olduğu izlenmektedir. Alt panelde valvüler tutulum ön plandadır; (D)'de ileri derecede aort kapak darlığına yol açan belirgin kalsifikasyon ile birlikte yaygın mitral anülüs kalsifikasyonu, (E–F)'de ise triküspit kapakta fibrozise bağlı restriksiyon ve belirgin koaptasyon defekti dikkati çekmekte olup, buna sekonder ileri derecede triküspit yetersizliği mevcuttur.

E. İleti sistemi Hastalıkları

Radyoterapinin ileti sistemi üzerindeki etkileri, sıklığı diğer kardiyak toksisiteler kadar yüksek olmasa da klinik sonuçları açısından önemlidir. Sinoatriyal (SA) düğüm, atriyoventriküler (AV) düğüm ve His-Purkinje sistemi; düşük kapiller yoğunluk ve yüksek fibrozis yatkınlığı nedeniyle radyasyonun geç dönem etkilerine duyarlıdır ve bu bozukluklar çoğunlukla yıllar sonra ortaya çıkan, progresif ve genellikle geri dönüşsüz bir seyir gösterir.[399,400]

Patofizyolojik olarak süreç, mikrovasküler hasar ve endotel disfonksiyonu ile başlar; bunu perivasküler fibrozis ve iletim liflerinde yapısal bozulma izler. Zamanla düğümsel hücre kaybı ve ileti yollarında blok gelişimi ortaya çıkar.

Klinik spektrum geniştir. En sık sinüs düğümü disfonksiyonu görülür ve bradikardi, sinüs duraklaması veya kronotropik yetmezlik ile ortaya çıkabilir; sağ atriyum yakınında yüksek doz alan hastalarda risk daha yüksektir. Atriyoventriküler bloklar ikinci sıklıkta olup, AV düğüm çevresindeki fibrozis ve vasküler hasar sonucu gelişir ve ileri dereceli bloklar çoğunlukla kalıcıdır. His-Purkinje sistemi tutulumu dal blokları ve intraventriküler iletim gecikmeleri ile seyreder; genellikle asemptomatik olmakla birlikte eşlik eden miyokardiyal hastalık varlığında aritmi riskini artırabilir.

Atriyal ve ventriküler aritmiler de önemli bir bileşendir. Atriyal fibrilasyon, atriyal fibrozis ile ilişkili olarak daha sık görülür. Ventriküler aritmiler daha nadir olmakla birlikte, genellikle fibrozis, iskemi veya eşlik eden yapısal kalp hastalığı zemininde gelişir ve ani ölüm riski ile ilişkilidir.

Tanıda elektrokardiyografi (EKG) ve Holter monitorizasyonu temel yaklaşımdır. Kardiyak manyetik rezonans (MR), eşlik eden miyokardiyal fibrozisi ve skarı değerlendirmede önemli katkı sağlar. Seçilmiş hastalarda elektrofizyolojik çalışma, özellikle açıklanamayan senkop veya yüksek dereceli blok şüphesinde yararlıdır.

Tedavi yaklaşımı klinik tabloya göre belirlenir. Asemptomatik iletim bozukluklarında izlem yeterli olabilirken, semptomatik bradikardide ve yüksek dereceli AV blokta kalıcı kalp pili implantasyonu gereklidir. Ventriküler aritmi riski yüksek veya sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) değerlendirilmelidir. Atriyal fibrilasyonda antikoagülasyon kararı standart risk skorlarına göre verilmekle birlikte, radyasyona bağlı atriyal fibrozis nedeniyle tromboembolik riskin daha yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır.

F. Pulmoner Hastalıklar

Radyoterapiye bağlı pulmoner etkiler, kardiyak toksisite ile yakın etkileşimi nedeniyle kardiyo-onkoloji pratiğinde önemlidir. Klinik tablo, akut inflamasyondan kronik fibrozise ve pulmoner vasküler değişikliklere uzanır; ancak kardiyoloji açısından asıl kritik nokta bu süreçlerin kalp hastalıkları ile örtüşmesi ve semptomları modifiye etmesidir.

Akut radyasyon pnömonisi genellikle tedaviden haftalar–aylar sonra ortaya çıkar ve dispne, kuru öksürük gibi nonspesifik semptomlarla seyreder. Bu tablo, enfeksiyonla ile karışabildiği gibi, kalp yetersizliğinin alevlenmesiyle de klinik olarak örtüşebilir. Bu nedenle özellikle eşlik eden kardiyak hastalığı olan bireylerde ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır.

Kronik fazda gelişen radyasyon fibrozisi, progresif dispne ve egzersiz intoleransı ile karakterizedir. Kardiyoloji pratiği açısından en önemli nokta, bu tablonun kalp yetersizliği-özellikle HFpEF-ile klinik olarak belirgin şekilde örtüşebilmesidir. Pulmoner elastikiyet kaybı ve gaz değişim bozukluğu, diyastolik disfonksiyonla birleştiğinde semptomlar belirgin şekilde ağırlaşabilir.

Pulmoner vasküler etkiler klinik açıdan kritik öneme sahiptir. Radyasyon sonrası gelişen pulmoner vaskülopati, mikrovasküler kayıp ve vasküler daralma ile pulmoner vasküler direnci artırır ve pulmoner hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar. Bu durum özellikle sol kalp hastalığı, diyastolik disfonksiyon veya valvüler patoloji ile birlikte olduğunda sağ ventrikül yüklenmesine ve sağ kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon şüphesi olan hastalarda erken ekokardiyografik değerlendirme önemlidir.

Kardiyopulmoner etkileşim çift yönlüdür. Radyasyona bağlı diyastolik disfonksiyon pulmoner venöz basıncı artırarak konjesyonu kolaylaştırırken; pulmoner fibrozis ve vasküler hastalık da kalp yetersizliği semptomlarını ağırlaştırır. Bu durum, özellikle dispnenin etiyolojisinin ayrımını güçleştirir ve bütüncül değerlendirme gerektirir.

Tanıda yüksek çözünürlüklü BT ve solunum fonksiyon testleri pulmoner bileşeni ortaya koyarken, kardiyoloji açısından ekokardiyografi pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden kardiyak patolojilerin değerlendirilmesinde temel araçtır. Klinik pratikte en kritik nokta, dispnenin pulmoner mi, kardiyak mı yoksa her ikisine bağlı mı olduğunun ayrıştırılmasıdır.

Tedavi yaklaşımı evreye göre değişir. Akut pnömonide orta-ağır olgularda kortikosteroid tedavisi uygulanırken, hafif olgularda izlem yeterli olabilir. Kronik fibroziste spesifik tedavi sınırlıdır ve destek tedavileri ön plandadır. Pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda altta yatan mekanizmaya göre hedefe yönelik tedaviler değerlendirilebilir. Kardiyak eşlik eden patolojilerin optimal yönetimi (özellikle diyastolik disfonksiyon ve valvüler hastalıklar) semptom kontrolünde kritik rol oynar.[406,407]

Radyasyon İlişkili Kardiyovasküler Risk ve RT Öncesi Değerlendirme

Radyoterapiye bağlı kardiyovasküler toksisite, hastaya, tümöre ve tedaviye ait faktörlerin birlikte belirlediği çok boyutlu bir risk profili sonucunda gelişir. Bu nedenle risk değerlendirmesi tek bir parametreye değil, bu faktörlerin bütüncül olarak ele alınmasına dayanmalıdır.

Hastaya bağlı faktörler arasında yaş, cinsiyet ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri belirleyicidir. Özellikle genç yaşta tedavi alan hastalarda uzun dönem risk daha belirgindir. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara kullanımı radyasyonun kardiyotoksik etkilerini artırır. Ayrıca antrasiklinler ve hedefe yönelik ajanlar gibi eş zamanlı kardiyotoksik tedaviler bu riski sinerjik olarak yükseltir.

Tümöre bağlı risk esas olarak tümörün kalbe olan anatomik yakınlığı ile ilişkilidir. Torasik yerleşimli tümörlerde, özellikle mediastinal hastalıklar ve sol meme kanseri, kalp ve özellikle LAD gibi kritik yapıların daha yüksek doz almasına neden olarak kardiyovasküler riskin artmasına yol açar.

Ancak klinik açıdan en belirleyici olan tedaviye bağlı faktörlerdir. Kardiyak risk, yalnızca ortalama kalp dozuyla değil, kalbin alt yapılarının aldığı spesifik dozlarla yakından ilişkilidir. Ortalama kalp dozunun 5 Gy'nin üzerine çıkması koroner arter hastalığı riskini artırırken, LAD ortalama dozunun 10 Gy'yi aşması majör koroner olaylar açısından en güçlü belirleyicilerden biridir. Benzer şekilde, perikardın yüksek doz alması perikardiyal hastalık riskini, kapak yapılarına ulaşan yüksek dozlar ise ilerleyici kalsifik valvülopati gelişimini artırır. Bu nedenle modern yaklaşımda yalnızca MHD değil, kardiyak alt yapı dozlarının değerlendirilmesi esastır.[395]

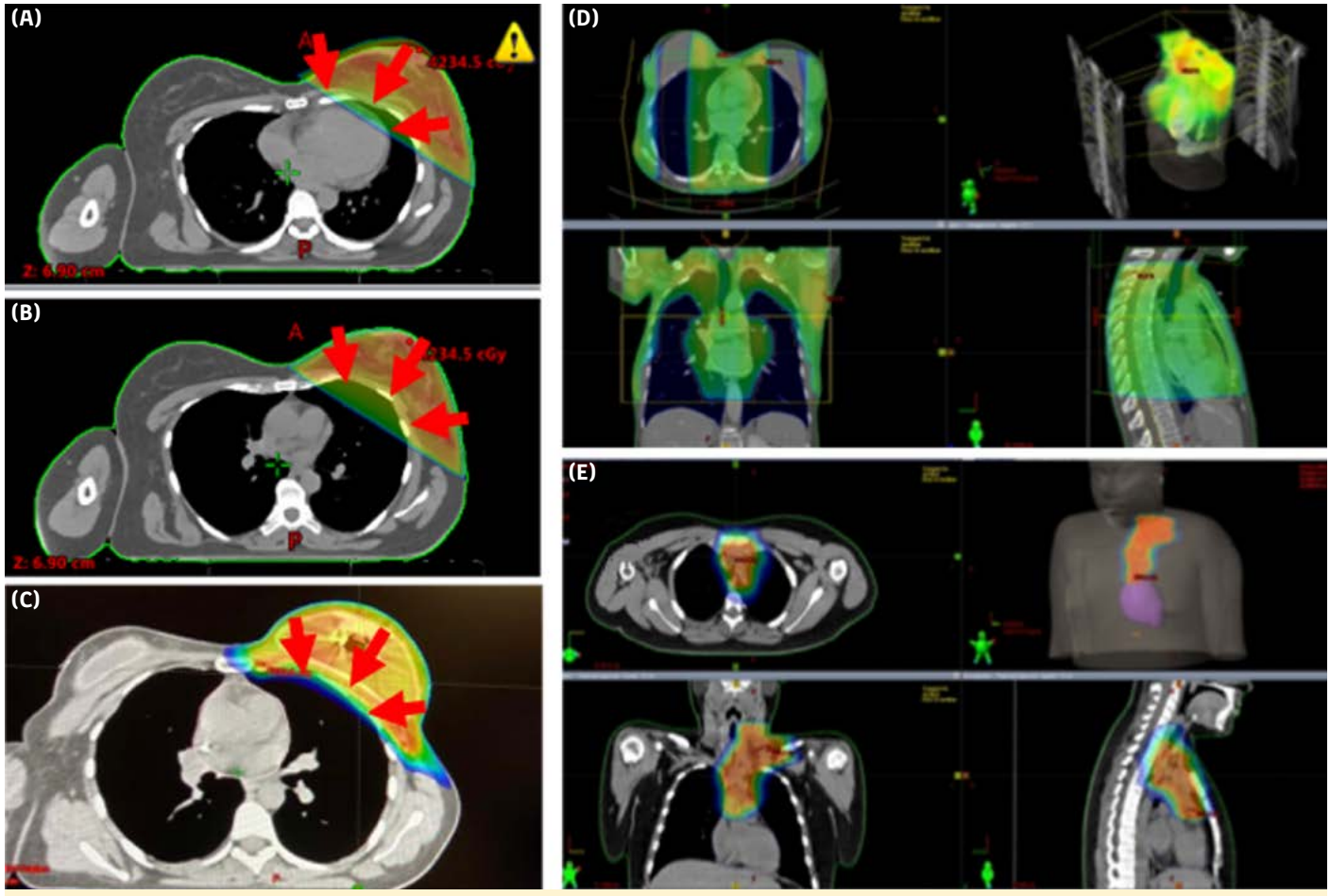
Tedavi öncesi değerlendirme, bu risk profilini ortaya koyarak izlem ve tedavi stratejisinin bireyselleştirilmesini sağlar. Tüm hastalarda ayrıntılı öykü, fizik muayene ve kardiyovasküler risk faktörlerinin sistematik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi temel başlangıç incelemeleridir; özellikle global longitudinal strain (GLS) ölçümü, subklinik miyokardiyal disfonksiyonun erken göstergesi olarak önemli bilgi sağlar.[393,398]

Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli hastalarda veya kalbin özellikle LAD bölgesinin ışın alanına girdiği durumlarda, tedavi öncesi koroner BT anjiyografisiyle bazal değerlendirme yapılması klinik açıdan değerli olabilir. Bu yaklaşım, ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek radyasyonla ilişkili koroner hastalığın daha doğru yorumlanmasına olanak sağlar.

Radyoterapi planlama süreci, kardiyovasküler riskin modifiye edilebildiği en kritik aşamadır. Kalbin ve kardiyak alt yapıların doğru şekilde tanımlanması (konturlanması) ve mümkün olan en düşük dozun hedeflenmesi, uzun dönem sonuçları doğrudan etkiler. Bu nedenle radyasyon onkolojisi ve kardiyoloji ekipleri arasında yakın iş birliği esastır.

RT Sırasında İzlem

Radyoterapi sırasında akut kardiyak etkiler nadirdir; ancak yüksek riskli hastalarda klinik izlem önemlidir. Semptom geliştiğinde (göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı, senkop) EKG ve ekokardiyografi ile hızlı değerlendirme yapılmalıdır.



Şekil 31. Sol panelde sol meme kanseri için radyoterapi alanı gösterilmektedir. Yukarıdan aşağıya sırasıyla; serbest solunum sırasında (A), derin inspirasyon esnasında (B) ve derin inspirasyon ile birlikte volümetrik ark tedavi (VMAT) tekniği kullanılarak (C) ışınlama planları izlenmektedir. Derin inspirasyon eşliğinde nefes tutma ve modern radyoterapi tekniklerinin kullanımı ile kardiyak maruziyet anlamlı ölçüde azaltılabilmektedir. Sağ panelde, üstte (D) Hodgkin lenfoma tedavisinde geçmişte uygulanan mediastinal (mantle tip) radyoterapi planlaması, altta ise (E) güncel tedavi yaklaşımı gösterilmektedir. Panel D'de kalbin geniş bir bölümünün yüksek doz radyasyona maruz kaldığı izlenirken, günümüzde üç boyutlu planlama teknikleri ile hedefe yönelik ışınlama sayesinde kardiyak maruziyet belirgin olarak azaltılabilmektedir.

Biyobelirteçlerin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, eş zamanlı kardiyotoksik tedavi alan yüksek riskli hastalarda seçilmiş olarak değerlendirilebilir.

RT Sonrasında İzlem

Radyoterapi sonrası izlemde amaç, erken dönemde subklinik hasarın saptanması ve uzun dönemde gelişebilecek yapısal kardiyovasküler hastalıkların zamanında tanınmasıdır. Bu süreçte tüm hastalarda düzenli klinik değerlendirme ve EKG önerilir; ekokardiyografi ise temel görüntüleme yöntemi olup, özellikle tedavi sonrası erken dönemde (ilk yıl içinde) yapılması subklinik miyokardiyal hasarın saptanmasına olanak sağlar. Bu aşamada global longitudinal strain (GLS) düşüşü, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olsa dahi erken disfonksiyonun en duyarlı göstergesidir.

Uzun dönemde izlem esas olarak koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları ve miyokardiyal disfonksiyonun erken tanısına odaklanır. Ekokardiyografi bu hastalıkların taramasında temel yöntem olmaya devam ederken, izlem sıklığı hastanın risk profiline göre belirlenir. Yüksek riskli hastalarda daha sık (çoğu zaman yıllık), orta riskli hastalarda birkaç yılda bir, düşük riskli hastalarda ise daha geniş aralıklarla takip yeterli olabilir.[398,399]

Radyasyonla ilişkili koroner arter hastalığının taramasında zamanlama hasta yaşına göre değişir. Radyoterapi sırasında 40 yaşın altında olan hastalarda taramanın yaklaşık 10. yıldan itibaren, 40 yaş ve üzerinde olanlarda ise 5. yıldan itibaren başlatılması önerilir. Özellikle LAD dozunun yüksek olduğu hastalarda değerlendirmeye daha erken başlanması uygun olabilir. Bu amaçla koroner BT anjiyografisi, erken aterosklerotik değişiklikleri saptamada tercih edilen yöntemlerden biridir.[395,404]

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda karotis arter hastalığı ve buna bağlı serebrovasküler olay riski arttığından, karotis Doppler ultrasonografisinin tedaviden yaklaşık 5 yıl sonra başlatılması ve sonrasında 1–3 yıl aralıklarla sürdürülmesi önerilir.[405]

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR), özellikle miyokardiyal fibrozis, perikardiyal hastalık ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir yöntem olarak seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Sonuç olarak, radyoterapi sonrası kardiyovasküler izlem sabit zaman aralıklarına dayalı bir yaklaşım değil; hastanın yaşı, aldığı doz, özellikle LAD maruziyeti ve eşlik eden tedavilere göre şekillenen risk temelli bir süreçtir. Güncel ESC ve uluslararası kardiyo-onkoloji kılavuzlarında önerilen uzun dönem takip protokolleri, bu risk düzeyine göre yapılandırılmış olup, ilgili izlem algoritmaları ve tarama aralıkları sonraki bölümde tablo halinde sunulmuştur.

8. RT Sırasında Kalp Dozunu Azaltan Yöntemler

Radyoterapi sırasında kalbin aldığı doz yalnızca tümörün lokalizasyonuna değil, kullanılan tekniğe ve solunum yönetimine de bağlıdır. Klinik açıdan en etkili kalp koruyucu yaklaşım, kalbin ışın alanından uzaklaştırılmasını sağlayan yöntemdir. Bu bağlamda derin inspirasyonda nefes tutma (DIBH), sol meme radyoterapisinde en güçlü ve en iyi kanıtlanmış yöntem olup, kalbi göğüs duvarından uzaklaştırarak hem ortalama kalp dozunu hem de özellikle LAD dozunu belirgin şekilde azaltır (Şekil 31).

Modern radyoterapi teknikleri de kalp dozunu azaltmada önemli katkı sağlar. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volümetrik ark tedavisi (VMAT), ışın yoğunluğunu ve yönünü değiştirerek dozu tümör hacmine daha iyi uyumlu şekilde dağıtır; bu sayede kalp ve özellikle LAD gibi kritik yapılara ulaşan gereksiz doz azaltılabilir (Şekil 31). Proton tedavisi ise enerjisini hedef dokuda bırakıp çevre dokulara geçişi belirgin şekilde sınırlaması nedeniyle teorik olarak en avantajlı yöntemlerden biridir; ancak erişilebilirlik ve maliyet kısıtları nedeniyle kullanımı halen sınırlıdır.

Pozisyonlama da dozimetrik sonucu etkiler. Supin pozisyon, özellikle DIBH ile birlikte kullanıldığında, çoğu hastada standart yaklaşım olup kalp dozunun azaltılmasına katkı sağlar.

Eş zamanlı veya ardışık kardiyotoksik tedaviler varlığında kalp koruyucu planlamanın önemi artar. Bu nedenle radyoterapi yaklaşımı, yalnızca tümör kontrolü değil, toplam kardiyovasküler risk yükü dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

HAFIZA KUTUSU

1. Radyoterapi, kalp ve büyük damarları etkileyerek KV toksisiteye yol açabilir
2. Patofizyolojide endotel hasarı, inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanma temel rol oynar.
3. Klinik spektrum; koroner arter hastalığı, valvülopati, kardiyomiyopati ve ileti bozukluklarını içerir
4. Risk radyasyon dozu, hedef alan ve hasta/tedavi ilişkili faktörlere bağlıdır.
5. Yönetimde risk temelli izlem, erken tanı ve multimodal görüntüleme esastır.
6. Temel hedef, kalp dozunun minimize edilmesi ve kardiyo-onkolojik yaklaşımın uygulanmasıdır.

Kanser Hastasında Uzun Dönem Kardiyovasküler Takip ve Kronik Kardiyovasküler

Kanser tanı ve tedavisindeki önemli gelişmeler, kanser hastalarında sağkalımı belirgin biçimde artırmış ve uzun dönem izlem gereksinimini ön plana çıkarmıştır. Bununla birlikte, artan sağkalım süresi, kanser tedavileriyle ilişkili geç dönem kardiyovasküler komplikasyonların daha sık ve klinik olarak anlamlı hale gelmesine yol açmıştır. Kardiyotoksik kemoterapötikler ve radyoterapi, miyokardiyal disfonksiyon, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, aritmiler ve vasküler patolojiler başta olmak üzere geniş bir kardiyovasküler hastalık spektrumuna neden olabilmektedir. Bu durum, kanser sağ kalanlarında yapılandırılmış ve risk temelli uzun dönem kardiyovasküler izlemin önemini artırmaktadır. Bu bölümde, kanser hastalarında uzun dönem kardiyovasküler takip ilkeleri ve kronik kardiyovasküler komplikasyonlar güncel kanıtlar ve kılavuzlar doğrultusunda ele alınacaktır.

Kanser ve Sağkalım

Çocukluk ve Adölesan Döneminde Kanseri Yenmiş Yetişkinler

Kanser prevalansı gün geçtikçe artış göstermektedir. Erken tanı ve tedavi sayesinde ise kanserli hastaların sağkalımı artmaktadır. Son yıllarda kanserli çocukların ve adölesanların uzun dönem hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmış ve güncel verilere göre 5 yıllık hayatta kalma oranları %80'i aşmıştır.[408] Ancak, çocukluk ve adölesan çağı kanserini atlatan hastaların uzun dönemdeki sağlık durumları önemli bir endişe kaynağıdır.409 Sağ kalanların %60-90'ı en az bir tane kronik sağlık problemi yaşamaktadır. İlk kardiyovasküler (KV) olayı yaşama yaşının ortalama 31 olduğu saptanmıştır.[410]

St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE) çalışmasında, çocukluk çağı kanserinden sağ kalanlarda uzun dönem takip sürecinde, kronik sağlık problemlerinin (morbidite) (Grade I-V) farklı kanser türlerine ve dekadlara göre dağılımında KV hastalıklar başı çekmektedir.[411] Çocukluk çağı kanserinden sağ kalanlarda mortalite nedenleri, erken dönemlerde daha çok rekürrens ve sekonder malignitelerdir. Geç dönemde ise daha çok KV hastalıklar ön plana çıkmaktadır.[412]

Antrasiklinler, mitoksantron gibi kemoterapötik ajanlar ve/veya göğüs bölgesine yönelik radyoterapi (RT) tedavisi sonucu ortaya çıkan kanser tedavisiyle ilişkili KV toksisite (KTİ-KVT) veya kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon (KTİ-KD) ortaya çıkabilir. Kardiyotoksik tedavinin türüne bağlı olarak kalp yetmezliği (KY), kalp kapak hastalıkları (KKH), koroner arter hastalıkları (KAH), aritmiler, perikardiyal hastalık ve erken KV mortalitesi olarak ortaya çıkabilmektedir.[413] RT'ye bağlı kardiyotoksisite ve zaman ilişkisine bakıldığında, RT tedavisi sonrası günler veya aylar içinde erken dönemde perikardit ve perikardiyal efüzyon, 2-5 yıllık süre içinde KAH, 5-10 yıllık süre içinde kalsifik konstriktif perikardit, 10-30 yıllık süre içinde ise miyokardiyal hastalıklar ve KKH sayısında artış görülmüştür.[414]

KTİ-KD, kardiyotoksik kanser tedavisi alan çocukluk çağı kanserinden sağ kalanların en sık görülen geç etkilerinden biridir ve ilerleyen yaşlarda önemli morbiditeye ve kanserle ilişkili olmayan mortaliteye katkıda bulunur.[415] Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Geç Etkileri Rehber Uyum Grubu'na göre pediatrik kanser sağkalım (KS) takibi önerilmektedir.[416] Bu, antrasiklin kemoterapisi ve uygulanan ortalama kalp dozunun (OKD) toplam kümülatif dozuna dayalı risk sınıflandırmasını içerir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin (KVRF) yıllık gözden geçirilmesi ve sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmek için eğitim önerilmektedir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile KV sistemin gözden geçirme sıklığı riske bağlıdır. Orta riskli çocukluk ve ergenlik çağındaki yetişkin KS için her 5 yılda bir, yüksek riskli çocukluk ve ergenlik çağındaki yetişkin KS için ise her 2 yılda bir KV incelemesi düşünülmelidir. Yakın zamanda

Tablo 51. Çocukluk ve adölesan çağı kanser sağ kalanlarında asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler izlem önerileri

Öneriler	Sınıf[a]	Kanıt düzeyi[b]
Antrasiklinler, mitoksantron ve/veya kalbi içeren bir hacme radyoterapi uygulanmış çocukluk ve adölesan dönemi KS'lerin erişkinlik döneminde artmış KV riskleri konusunda kendilerinin ve sağlık hizmeti sunucularının eğitilmesi önerilir.[417]	I	B
Modifiye edilebilir KVRF[c] için yıllık tarama, antrasiklinler, mitoksantron ve/veya kalbi içeren bir hacme radyoterapi uygulanmış çocukluk ve adölesan KS erişkinlerinde önerilir.	I	C
Gebelik öncesinde veya ilk trimesterde kadın, çocukluk ve adölesan KS için KV değerlendirmesi önerilir.[d]	I	C
Yüksek riskli çocukluk ve adölesan KS erişkinlerinde, her 2 yılda bir TTE ile izlem düşünülmelidir.	IIa	B
Orta riskli çocukluk ve adölesan KS erişkinlerinde, her 5 yılda bir TTE ile izlem düşünülmelidir.[418]	IIa	B

KS, Kanser sağ kalanları; KV, Kardiyovasküler; KVRF, Kardiyovasküler risk faktörleri; TTE, Transtorasik ekokardiyografi. a: Öneri sınıfı. b: Kanıt düzeyi. c: Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara kullanımı, alkol tüketimi, sağlıksız diyet, dislipidemi, hipertansiyon, DM. d: Kan basıncı, lipitler, açlık glukozu, HbA1c, EKG ve TTE. Bu tablo, European Society of Cardiology (ESC) tarafından yayımlanan 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu esas alınarak uyarlanmış ve Türkçeye çevrilmiştir.

yapılan bir retrospektif analiz, kanser tanısından 5 yıl sonra sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesinin çocukluk çağı KS'nin uzun vadeli risk sınıflandırmasını iyileştirdiğini göstermiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmış olan (%40-49) hastalar ile sol ventrikül EF'nin korunmuş olduğu hastaların (≥%50) karşılaştırılmasında, 10 yıllık takipte EF'nin azalmış olduğu grupta, takipte sol ventrikül EF'nin %40'ın altında olma riskinin neredeyse sekiz kat kadar arttığı bulunmuştur.[203]

Yetişkin Kanser Hastalarında Sağkalım

Uzun süreli kanser hastalarının takibi, gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Birçok kanser hastası, KTİ-KVT dahil olmak üzere, yaşamları boyunca kanser ve tedaviyle ilgili çeşitli geç etkilerle karşılaşacaktır. Bu etkiler, fiziksel ve psikososyal sağlık durumlarını etkilemenin yanı sıra, yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini de düşürebilmektedir. Bu durum, bazı kanser türlerinde, KVH riski (özellikle KTİ-KD riski) kanser mortalitesini aştığında önem kazanır.[419] Birkaç solid kanser ve lenfoma hastasının hayatta kalanlarında, genel popülasyona kıyasla ölümcül kalp hastalığı riski iki katından fazla artar.[420]

Tedavi sonunda yapılan KV risk değerlendirmesi, kanser tedavisini tamamladıktan sonraki ilk 12 aydan sonra uzun süreli kardiyoloji takibi gerektiren KS'leri belirler. Tedavi sonu değerlendirmesinde yeni veya kalıcı anormallikleri olan asemptomatik KS'ler, gelecekteki KV olayları için yüksek risk altında olarak tanımlanacak ve uzun süreli gözetim gerektirecektir.

Bu gözetim, birinci basamak sağlık hizmeti veya KVRF yönetiminde uzmanlığı olan bir uzman ile iş birliği içinde yapılabilir. Gelecekte KVH riski yüksek veya çok yüksek olan KS'ler, erken dönemde yüksek riskli olanlar (kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 5 yıl içinde) ve geç dönemde yüksek riskli olanlar (tedavinin tamamlanmasından sonraki 30 yıl içinde) olarak ikiye ayrılabilir. Diğer tamamlayıcı testlerin zamanlaması ve sıklığı, KTİ-KVT riskine bağlıdır (Tablo 52).

Yüksek veya çok yüksek bazal riskli kanser sağkalımlarında tedavi sonu değerlendirmesinde anormal sol ventrikül fonksiyonu olan hastalar, özellikle ilk 2 yıl içinde yüksek veya çok yüksek erken risk altındadır.[421,422] KS'de klinik muayene, elektrokardiyogram (EKG) ve natriüretik peptit (NP) ölçümü ile yıllık KV değerlendirmesi önerilir. Kardiyotoksik kanser tedavisinin tamamlanmasından sonraki 1. 3. ve 5. yıllarında ve sonrasında her 5 yılda bir, asemptomatik çok yüksek ve erken yüksek riskli yetişkin KS'de TTE düşünülmelidir. Klinik muayene, EKG, TTE ve NP ölçümü ile KV değerlendirmesi, gelecekte KTİ-KD riski orta düzeyde olan ve tedavi sonu KV değerlendirmesi normal olan asemptomatik yetişkin KS'lerde 5 yılda bir yapılmalıdır.

Tablo 52. Asemptomatik erişkin kanser sağ kalanlarında risk kategorileri

Risk kategorisia	Hasta özellikleri
Çok yüksek risk	● Tedavi öncesi çok yüksek temel kardiyotoksisite riski ● Doksorubisin[b] ≥400 mg/m² ● RT >25 Gy OKD[c] ● RT 15–25 Gy OKD[c] + doksorubisin ≥100 mg/m²
Erken yüksek risk (<5 yıl tedavi sonrası)	● Yüksek temel kardiyotoksisite riski ● Tedavi sırasında semptomatik veya orta-şiddetli KTİ-KD ● Doksorubisin[b] 250–399 mg/m² ● Yüksek risk HKHN[d] ● RT 15–25 Gy OKD[c] ● RT 5–15 Gy OKD[e] + doksorubisin ≥100 mg/m²
Geç yüksek risk	● Kötü kontrol edilmiş KVRF ● RT 15–25 Gy OKD ● RT 5–15 Gy OKD + doksorubisin[b] ≥100 mg/m²
Orta risk	● Orta düzeyde temel kardiyotoksisite riski ● Doksorubisin[b] 100–249 mg/m² ● RT 5–15 Gy OKD[e] ● RT <5 Gy OKD[f]+ doksorubisin[b] ≥100 mg/m²
Düşük risk	● Düşük temel kardiyotoksisite riski ve tedavi sonunda normal kardiyak değerlendirme ● Tedavi sırasında hafif KTİ-KD olup tedavi sonunda düzelen ● RT <5 Gy OKD[f] ● Doksorubisin[b] <100 mg/m²

Gy, gray; HKHN, hematopoietik kök hücre nakli; KTİ-KD, kanser tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyon; KVRF, kardiyovasküler risk faktörleri; OKD, ortalama kalp dozu; RT, radyoterapi. aRisk sınıflaması ortalama kalp dozuna göre önerilmektedir; yalnızca reçete edilen doz üzerine kurulu sınıflama kalp radyasyon maruziyetini yansıtmayabilir. bVeya eşdeğeri. cVeya reçete edilen RT ≥35 Gy kalbi içeren bir hacme; OKD mevcut değilse. dYüksek risk HKHN hastaları: allojenik HKHN; önceden var olan KVH veya çoklu kontrolsüz KVRF; kanser tedavi geçmişi (mediastinal veya mantel alan radyasyon, alkilleyici ajanlar, ≥250 mg/m² doksorubisin eşdeğeri); koşullandırma rejimleri; GVHH gelişimi. eVeya reçete edilen RT 15–34 Gy kalbi içeren bir hacme; OKD mevcut değilse. fVeya reçete edilen RT <15 Gy kalbi içeren bir hacme; OKD mevcut değilse. Bu tablo ESC tarafından yayımlanan 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu esas alınarak uyarlanmış ve Türkçeye çevrilmiştir.

Geç yüksek KTİ-KVT riski olan yetişkin KS'lerde ilerleyici bir KTİ-KD riski vardır.[423] Tedavinin bitiminden 5 yıl sonra, 12 aylık tedavi sonu değerlendirmesi normalse, klinik muayene, EKG ve NP ölçümü ile yıllık KV değerlendirmesi yapılması önerilir. Yerel

Tablo 53. Asemptomatik erişkin kanser sağ kalanlarında kardiyovasküler izlem önerileri

Öneriler	Sınıf[a]	Kanıt düzeyi[b]
Potansiyel kardiyotoksik kanser ilacı veya RT alan erişkin kanser sağ kalanlarında yıllık kardiyovasküler risk değerlendirmesi[c] (EKG, NP ve KVRF yönetimi dahil) önerilir[d].[425]	I	B
Tedavi sonrası uzun dönem izlemi planlamak için kardiyotoksisite riskinin yeniden sınıflanması 5 yıl sonra önerilir[e].	I	C
Kardiyotoksik kanser tedavisinin tamamlanmasından sonra 1., 3. ve 5. yıllarda ve sonrasında her 5 yılda bir ekokardiyografi değerlendirmesi, asemptomatik çok yüksek ve erken yüksek riskli erişkin KS'de[f] düşünülmelidir.	IIa	C
Kalbi içeren bir hacme radyasyon alan geç yüksek riskli asemptomatik erişkin KS'de, radyasyondan 5 yıl sonra başlamak üzere her 5 yılda bir ekokardiyografi düşünülmelidir.	IIa	C
Asemptomatik orta riskli erişkin KS'de her 5 yılda bir ekokardiyografi düşünülebilir.	IIb	C
>15 Gy OKD[d] alan asemptomatik hastalarda radyasyondan 5 yıl sonra başlanarak her 5–10 yılda bir invaziv olmayan KAH[f] taraması düşünülmelidir.	IIa	C
Baş-boyun RT öyküsü olan asemptomatik hastalarda radyasyondan 5 yıl sonra başlanarak her 5–10 yılda bir karotis ultrason görüntüleme düşünülmelidir.	IIa	C
Abdominal ve pelvik radyasyon öyküsü olup böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve/veya sistemik hipertansiyon gelişen hastalarda renal arter ultrasonu düşünülmelidir.	IIa	C

EKG, elektrokardiyografi; KAH, koroner arter hastalığı; KS, kanser sağ kalanları; KVRF, kardiyovasküler risk faktörleri; NP, natriüretik peptitler; OKD, ortalama kalp dozu; RT, radyoterapi. aÖneri sınıfı. bKanıt düzeyi. cKlinik muayene, kan basıncı, lipit profili, HbA1c içerir. dRisk sınıflanması OKD mevcut değilse reçete edilen doza göre yapılır. eYeniden sınıflandırma yeni veya mevcut KVRF ve KVH'nin değerlendirilmesini içerir (KTİ-KVT dahil). fStres ekokardiyografi, kardiyak BT, stres KMR, SPECT stres testi, yerel protokole göre. Bu tablo ESC tarafından yayımlanan 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu esas alınarak uyarlanmış ve Türkçeye çevrilmiştir.

protokollere göre, her 5 yılda bir TTE'nin yanı sıra KAH ve karotis hastalığı için non-invaziv tarama da düşünülmelidir.[424]

Kanser Hastasında Kronik Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Bu bölümde, kanser tedavilerine bağlı kronik kardiyovasküler toksisiteler, uzun dönem izlem yaklaşımına bütüncül bir çerçeve kazandırmak amacıyla özet halinde sunulmuştur. Bu komplikasyonlar supplementin ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınmış olmakla birlikte, burada uzun dönem izlem açısından klinik olarak anlamlı temel başlıklar üzerinden kısa bir genel değerlendirme yapılmıştır.

Miyokardiyal Disfonksiyon ve Kalp Yetmezliği

Kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak toksisiteyi ve KY'nin tespiti için, Amerikan Ekokardiyografi Birliği (ASE) önerisiyle TTE yapılması ve özellikle 3 boyutlu ejeksiyon fraksiyonu ölçümü önerilmektedir.[8] Yine onkoloji hastasının ekokardiyografik değerlendirilmesinde sol ventrikül global longitudinal strain (GLS) ölçümü erişkin hastalarda oldukça önemlidir, ancak pediatrik hasta grubunda GLS ölçümü ile ilgili veriler henüz yeterli düzeyde değildir. Kardiyak biyobelirteçlerin ise geç dönemde asemptomatik kardiyotoksisite tayininde rolleri tartışmalıdır.[426]

KS'de KY tedavisi, akut ve kronik KY'nin tanı ve tedavisi için güncel 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır.[202] KV değerlendirmesinde sol ventrikül EF %50 altında tespit edilen semptomatik ve asemptomatik KS hastalarında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri (ACE-I), Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) ve/veya beta bloker tedavisi sınıf 1 endikasyon ile önerilir. KV değerlendirmesinde asemptomatik KTİ-KD tespit edilen KS hastalarında (Sol ventrikül EF %50'nin üstünde ancak GLS'te yeni düşüş ve/veya kardiyak serum biyomarköründe artış), ACE-I/ARB ve/veya beta blokerlerle tedavisi sınıf 2b endikasyon ile düşünülebilir.

Koroner Arter Hastalığı

Radyoterapi Etkisi

Radyoterapi tedavi hacmi içindeki herhangi bir vasküler bölge, hem hızlanmış ateroskleroz hem de RT ile ilişkili vaskülopati açısından yüksek risktedir.[427] Göğüse uygulanan RT (örn. lenfoma, meme kanseri, akciğer kanseri, özefagus kanseri gibi) KAH riskini artırır. RT ile KAH'nin ortaya çıkması arasındaki süre, önceden var olan aterosklerozun varlığına veya yokluğuna ve RT sırasında hastanın yaşına bağlı olarak birkaç yıldan birkaç on yıla kadar değişir. Bu, iyi prognozu ve uzun yaşam beklentisi olan genç KS'ler için ciddi bir komplikasyondur.[428] RT ile ilişkili vaskülopati ilerleyicidir ve tipik olarak şiddetli, yaygın, uzun, düz ve konsantrik anjiyografik lezyonlarla kendini gösterir.[429]

Kalbi de içeren göğüse RT uygulanmış yüksek riskli hastalarda, KAH taraması düşünülmelidir. Tarama, RT'den 5 yıl sonra başlayan fonksiyonel görüntüleme ve/veya koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi şeklinde yapılmalıdır.[37] RT kaynaklı KAH'a bağlı indüklenebilir iskemi olan asemptomatik hastalarda, RT kaynaklı KAH'ın yeri, iskemi yükü, sol ventrikül fonksiyonu, aritmi yükü, tedaviden bu yana geçen süre, önceki normal muayeneden bu yana geçen süre (varsa), eşlik eden KKH, cerrahi veya perkütan revaskülarizasyon riskleri, tıbbi seçenekler ve hasta tercihi dikkate alınarak revaskülarizasyon ihtiyaçlarını tartışmak üzere multidisipliner ekip önerilir.[427]

Kemoterapi Etkisi

Platin bazlı kemoterapilerin KS'de KAH'ye neden olduğu artık kabul edilmektedir. Testis kanseri için sisplatin bazlı kemoterapi, KAH gelişme riskinde 1,5-7 kat artışla ilişkilidir.[430] Platin bazlı kemoterapi alan testis KS'li hastaların KVRF'leri sıkı bir şekilde kontrol edilmeli ve yeni göğüs ağrısı veya kardiyak semptomları derhal doktorlarına bildirmeleri konusunda eğitilmelidir. Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda KAH taramasının rolü bilinmemektedir.

Kalp Kapak Hastalığı

KKH, KS'de herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle kanser tedavisinden 10 yıl veya daha uzun bir süre sonra görülür.[431] Göğüs bölgesine alınan RT, özellikle de yüksek dozda olduğunda, kapaklarda darlık veya yetersizlik veya her ikisine birden neden olabilen ana risk faktörüdür. Kalbi de içeren bir hacme

yüksek doz göğüs RT uygulanan hastalarda, kalp kapak yetmezliği insidansı %40'a kadar çıkmaktadır ve bunların %10'unda klinik olarak önemli KKH görülmektedir. KS'de KKH insidansı RT dozu ile doğrusal ilişki içindedir. KKH özelinde sürveyans önerisi bulunmamaktadır.[426] Ciddi KKH olan kanser sağ kalanlarında cerrahi riski değerlendirmek ve yönetmek için multidisipliner ekip yaklaşımı önerilir.[432] Radyasyon kaynaklı semptomatik ciddi aort darlığı bulunan ve orta cerrahi risk taşıyan hastalarda TAVI düşünülmelidir.[433]

Periferik Arter Hastalığı ve İnme

Kanser sağ kalanlarında periferik arter ve serebrovasküler hastalıklar, kanser tedavisi öncesinde var olan veya tedavi sırasında veya sonrasında gelişen vasküler hastalığın devamı nedeniyle ortaya çıkabilir. Sisplatin, BCR-ABL inhibitörleri ve RT gibi kanser tedavileri periferik vasküler sistem üzerinde doğrudan ve uzun süreli bir etkiye sahip olabilir. Nilotinib tedavisi gören kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarının yaklaşık %30'unda, tedavinin başlamasından 2-4 yıl sonra klinik olarak tanınan periferik arter hastalığı (PAH) gelişebilir.[434] Hastalık süreci, nilotinib tedavisi kesildikten sonra bile ilerleyebilir.

Perikardiyal Komplikasyonlar

Antrasiklinler, siklofosfamid, sitarabin ve bleomisin kaynaklı akut perikarditin ardından uzun vadeli perikardiyal komplikasyon riski bilinmemekle birlikte, genel olarak düşük kabul edilmektedir. Uzun vadeli dasatinib tedavisi perikardiyal efüzyona ve perikardite yol açabilir. Uzun vadeli bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili perikardiyal komplikasyonların görülme sıklığı düşüktür.[435]

RT kaynaklı kronik perikardiyal hastalıklar, ilk RT'den aylar, hatta on yıllar sonra ortaya çıkabilir ve en ciddi olanı konstriktif perikarditttir. İnsidansı belirlemek zordur ve birçok vaka başlangıçta asemptomatiktir.[436] RT kaynaklı akut perikardit sonrası KS'de perikardiyal konstriksiyon için beş yıllık TTE takibi düşünülebilir.

Aritmiler ve Otonomik Hastalıklar

Aritmiler, iletim bozuklukları ve otonomik hastalıklar KS'de sık görülen komplikasyonlardır. Torasik RT sonrası iletim bozuklukları genellikle diğer KTİ-KVT ile ilişkilidir.[437] Bunlar arasında atrioventriküler (AV) blok, dal bloğu ve sinüs sendromu gibi durumlar yer alabilir ve bunlar 2021 ESC Kardiyak Pacing ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Kılavuzuna göre izlenmeli ve tedavi edilmelidir.[438] Supraventriküler ve ventriküler aritmiler, torasik RT sonrası hastalarda daha yaygındır,[439] bunun nedeni muhtemelen RT'nin neden olduğu miyokardiyal fibrozdur.

Otonomik disfonksiyon, KS'de gözlenen, yeni ortaya çıkan ancak yeterince anlaşılmamış bir komplikasyondur ve en sık torasik RT sonrası geç bir komplikasyon olarak görülür. Ortostatik hipotansiyon, postural ortostatik taşikardi sendromu, uygunsuz sinüs taşikardisi ve sirkadiyen kalp hızı değişkenliğinin kaybı görülebilir.[440]

Metabolik Sendrom, Lipit Anormallikleri, Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon

Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan hastalarda KV risk faktörleri hem daha sık hem de daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Antrasiklin almış hastalarda HT ve DM varlığı, olmayan hastalara göre KY riskinde 35 kattan daha fazla risk artışıyla ilişkili olduğu görülmüştür. RT alan (özellikle abdominal ve boyun bölgelerine) hastalarda HT, dislipidemi ve DM daha fazla görülmüştür. Kemik iliği nakli hastalarında kullanılan steroid ve kalsinörin inhibitörleri; HT, dislipidemi, DM artış ile ilişkilendirilmiştir.[426] Kanser tanısı konulan hastaların giderek artan bir kısmı zaten aşırı kilolu veya obezdir[441] ve ek kilo alımı, antikanser tedavilerinin sık görülen bir komplikasyonudur.[442] Obezite, metabolik sendrom, KVRF'nin kötüleşmesi ve kanser ile ilişkilidir.

Total vücut ışınlaması ya da abdominal RT alan hastalarda yılda bir kez kan basıncı ölçümü, iki yılda bir açlık lipid profili, açlık kan glukozu ve HbA1c ölçümü, büyüme hormonu eksikliği olanlarda, yılda bir kez (büyüme tamamlanana kadar 6 ayda bir) boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerlendirmesi ve metabolik sendromun herhangi bir komponenti varsa diğerleri açısından tarama yapılması önerilmektedir.[426]

Pulmoner Hipertansiyon

Kanser tedavisi sırasında pulmoner hipertansiyon (PH) gelişen hastalarda uzun süreli klinik değerlendirme düşünülebilir. Yeni efor dispnesi, yorgunluk veya anjina gelişen hastalarda, PH olasılığını değerlendirmek için TTE önerilir. TTE tek başına PH tanısını doğrulamak için yeterli olmadığından, yüksek PH olasılığı tanısı konulan KS hastalarında tanıyı doğrulamak için sağ kalp kateterizasyonu gerekir. PH, genel kılavuzlara göre tedavi edilmeli ve hastalar bir PH uzmanına sevk edilmelidir.[443]

Kanser Hastalarında Gebelik

Kanser tedavisindeki gelişmeler, onkolojik tedavilerinden yıllar sonra gebelik yaşayan kadın pediatrik ve ergen KS'lerin sayısında artışa neden olmuştur. Bunların yaklaşık %60'ı daha önce antrasiklin kemoterapisi veya göğüs RT'sine maruz kalmış olup, yaşamları boyunca KY gelişme riski 15 kat artmaktadır.[444] Genç KS'ler üreme çağına girip hamilelik düşünmeye başladıkça, kanserin ve kanser tedavisinin doğurganlık, hamilelik sonuçları ve KV sağlığı üzerindeki etkisini anlamak önem kazanmaktadır. Kanser tedavileri sonrası gebelikte kardiyovasküler riskle ilgili sınırlı veri mevcuttur. Altı çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analizde, antrasiklinlerle tedavi edilen KS'de hamilelikle ilişkili sol ventrikül disfonksiyonu veya KY'nin ağırlıklı riski %1,7 idi ve anne kardiyak ölümleri bildirilmedi.[43] KTİ-KD olmayan KS'de KY riski düşüktür, ancak potansiyel maternal kardiyak komplikasyonlar için dikkatli olmak önemlidir. Hamileliği düşünen tüm KTİ-KD 'li KS'ler için uzman bir gebe kalp ekibi tarafından yönetim önerilir.[148]

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser tedavisindeki gelişmeler sağkalımı artırırken, uzun dönem kardiyovasküler komplikasyon yükünü de artırmıştır.
2. Kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler toksisite (KTİ-KVT), kanser sağ kalanlarında önemli bir morbidite ve kanser dışı mortalite nedenidir.
3. Risk temelli ve yapılandırılmış uzun dönem kardiyovasküler izlem, erken tanı ve önleme açısından kritik öneme sahiptir.
4. Antrasiklinler ve torasik radyoterapi, geç dönem kardiyovasküler hastalıkların başlıca belirleyicileridir.
5. Kardiyovasküler risk sınıflaması tedavi sonunda yapılmalı ve izlem sürecinde periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.
6. Ekokardiyografi (EF ve GLS dahil), subklinik kardiyak disfonksiyonun erken saptanmasında temel araçtır.
7. Kanser sağ kalanlarında, özellikle torasik radyoterapi ve platin bazlı kemoterapi sonrası koroner arter hastalığı riski artmıştır.
8. Radyasyona bağlı kapak hastalıkları ve koroner hastalık gibi kompleks durumlarda multidisipliner yaklaşım gereklidir.
9. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, kanser tedavisine bağlı risk ile sinerjistik etki gösterir.
10. Yaşam boyu izlem ve hasta eğitimi, kardiyovasküler sonuçların ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde anahtar rol oynar.

Turk Kardiyol Dern Ars 2026;54(Suppl 2):S97-S105

Multiple Myelom ve Al Amiloidoz

Monoklonal gammapatiler (MG), kandaki ve/veya idrarda monoklonal bir proteinin (M-proteini) varlığı ile karakterize edilen heterojen bir hastalık grubunu ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü'nün lenfoid tümörlere ilişkin beşinci sınıflandırmasında (WHO-HAEM5), sistemik hafif zincir (AL) amiloidoz ve multipl miyelom (MM) "Plazma hücreli neoplazmalar ve paraproteinlerle ilişkili diğer hastalıklar" kategorisi altında incelenmektedir. MM plazma hücreli neoplaziler, AL amiloidoz ise monoklonal immünoglobulin depo hastalıkları alt grubunda incelenmektedir.[445,446]

Multipl miyelom (MM) ve AL amiloidoz, patofizyolojilerinde temel olarak plazma hücre disfonksiyonunun yer aldığı, benzer hücresel mekanizmalara sahip olmakla birlikte klinik seyir ve tedavi yaklaşımları açısından farklılık gösteren iki ayrı hastalık grubudur. Bununla birlikte, bu iki hastalık eş zamanlı olarak bir arada görülebilmektedir.[446]

Kardiyoloji pratiği açısından önem taşıyan ortak nokta, her iki durumda da kardiyak dokuda amiloid fibrillerinin patolojik birikimine bağlı olarak kardiyak amiloidoz (KA) gelişebilmesidir. Her iki hastalık da oldukça heterojen ve çoklu sistem tutulumuna bağlı bulgularla başvurabildiğinden, klinisyenlerin bu hastalıkları tanıması ve hangi klinik durumlarda KA'dan şüphelenilmesi gerektiğini bilmesi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda KA tanı oranlarında artış gözlenmekle birlikte, erken tanı oranlarının daha da artırılması gerekmektedir. Erken tanının sağlanması ve güncel kemoterapötik ajanların klinik kullanıma girmesi ile birlikte hastalık prognozunda belirgin iyileşmeler elde edilmektedir. Bu yazıda MM ve AL amiloidoz patofizyolojisi ve tanısı ile KA hastalığının tanı ve tedavi süreçleri üzerinde durulacaktır.

Multiple Myelom

MM patogenezinde temel mekanizma, anormal plazma hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz proliferasyonu ve ağır veya hafif zincirlerden oluşan, fonksiyonel olmayan ve paraprotein ya da M-proteini olarak adlandırılan anormal immünoglobulinlerin üretimidir.[447] Kontrolsüz oluşan bu plazma hücreleri kemik iliğindeki diğer hematopoetik hücrelerin fonksiyonlarını bozmaktadır.[448,449]

MM hastalarının neredeyse tamamı klinik önemi belirsiz monoklonal gammapati (MGUS) zemininde gelişmektedir. MGUS asemptomatik premalign evredir ve MGUS'un MM'ye veya ilişkili bir maligniteye progresyon hızı yılda yaklaşık %1'dir.[450]

Multiple miyelom tanısı güncellenmiş kriterlere göre, kemik iliğinde ≥ %10 klonal plazma hücresi veya biyopsi ile doğrulanmış kemik ya da ekstramedüller plazmasitoma varlığı ve aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması ile konulmaktadır.

1. CRAB kriterlerinden birinin sağlanması (C; hiperkalsemi, R; böbrek yetmezliği, A; anemi, B;kemik lezyonları),
2. Kemik iliğinde klonal plazma hücre oranı ≥%60,
3. Serbest hafif zincir oranı ≥100 (ek olarak ilişkili serbest hafif zincir düzeyi ≥100 mg/L olmalı),
4. Manyetik rezonans görüntülemede birden fazla 5 mm üzeri fokal lezyon[451]

MM plazma hücreli neoplazilerin daha sık izlenen bir formudur. MM, Amerika Birleşik Devletleri'nde

(ABD) kanser teşhislerinin yaklaşık %2'sini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturmaktadır. Her yıl ABD'de 32.000'den fazla yeni vaka teşhis edilmekte ve yaklaşık 13.000 hasta bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir.[452]

Hastalıkta ortalama tanı yaşı 65'tir. Hastalar çoğunlukla CRAB kriterlerinin (hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve/veya litik lezyonlara bağlı kemik ağrısı) çeşitli kombinasyonları ile tanı alırlar. Tek merkezli retrospektif bir çalışmada yeni tanı alan MM hastalarında anemi %73, kemik ağrısı %58, kreatinin yüksekliği %48, hiperkalsemi %28, kilo kaybı %24 oranında görüldüğü tespit edilmiştir.[453] MM'de görülen kemik lezyonları diğer malignitelerden farklı olarak osteolitiktir ve hastalık seyrindeki temel morbidite nedenidir. Kemik ağrıları, patolojik fraktürler, spinal kord basısı gelişebilir.[454]

MM'de nadir olmakla birlikte periferik nöropati ve karpal tünel sendromu görülebilir. MM'de kardiyak tutulum direkt beklenmez; amiloid ilişkili tutulum, kemoterapi ilişkili ya da anemi ilişkili kalp yetmezliği bulgularında alevlenme olabilir. Ancak MM hastalarında karpal tünel sendromu, kalp yetmezliği bulguları saptandığında altta yatan amiloidoz varlığı açısından ileri tetkik yapılmalıdır.[455]

Aynı hastalık spektrumunda yer alan MM ve AL amiloidoz birlikte görülebilmekte veya hastalık seyri sırasında birbirine dönüşebilmektedir. AL amiloidoz tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda MM eşlik etmektedir. Bu durum miyelomla ilişkili AL amiloidoz olarak adlandırılmakta olup, prognozu izole AL amiloidoza kıyasla daha kötü seyretmektedir.[449,451]

AL Amiloidoz

Amiloidoz, hatalı katlanmış proteinlerin dokularda patolojik olarak birikimi ile karakterize edilen bir hastalık grubunu tanımlar. Bu proteinlerde normal alfa-heliks konformasyonu yerine beta tabaka yapısında hatalı bir katlanma meydana gelir ve çözünmeyen fibriller oluşur. Bu fibriller çeşitli organların intersitisyumunda birikerek organ fizyolojisinin bozulmasına neden olur. Doku yapısındaki bu yıkım ve amiloidojenik substratların doğrudan toksik etkisi organ disfonksiyonuna yol açar.[456]

AL amiloidoz ya da diğer bilinen adıyla primer amiloidoz patogenezinde anormal plazma hücreleri tarafından üretilen ve yanlış katlanmış hafif zincir proteinlerinin amiloid fibrilleri halinde dokuların ekstraselüler matriksinde birikerek organ hasarı yaratmasında rol oynamaktadır. AL amiloidoz tanısında dokuda amiloid fibrillerinin gösterilmesi esastır. Amiloid fibrilleri Kongo kırmızısı boyaması ile tespit edilir ve polarize ışık altında incelendiğinde tipik olarak elma yeşili, ancak kısmen de sarı-turuncu çift kırılma özelliği gösterir.[457]

AL amiloidoz en sık görülen sistemik amiloidoz türüdür. Eski veriler Amerika'da AL amiloidoz insidansını milyonda 8-12 olarak belirtmektedir.[458] AL amiloidozda kardiyak tutulum kötü prognoz göstergesidir ve AL amiloid hastalarının %30-50'sinde kardiyak tutulum izlenmektedir. AL-Kardiyak amiloidoz (AL-KA) hastalarının %43'ü tanıdan itibaren ilk bir yılda kaybedilebilir. Bu da AL-KA sıklığının olduğundan daha düşük saptanmasına neden olabilir.[459] Ancak hastalık farkındalığının artması ve yaşam sürelerinin uzaması ile tanı oranları artış göstermiştir.[460] 2021 yılında Amerika'da yapılan çalışmada tahmini AL amiloidoz insidansı milyonda 16,7 ve prevalansı milyonda 69,0 olarak saptanmıştır.[461] Yine İsveç'te yapılan ulusal kayıt çalışmasında AL amiloid sıklığının 2011'den 2019'a gelindiğinde insidansın milyon başına 10,5 vakadan 15,1 vakaya çıktığı saptanmıştır.[462] Türkiye merkezli sol ventrikül hipertrofisi (interventriküler septum kalınlığı > 13 mm veya hipertansiyonla birlikte > 15 mm) olan hastaların incelendiği çalışmada ise hastaların %27,1'inde KA saptanmıştır. KA tanısı alan hastaların %50,8'i AL, %38,6'sı edinsel (wTTR) ve %7'si kalıtsal (mTTR) olarak belirlenmiştir.[463]



Şekil 32. Kardiyak amiloidozda cilt bulguları. (A) AL-KA hastasında periorbital purpura izlenmektedir. (B) AL-KA hastasında ciltte morarmalar izlenmektedir (Görseller hastaların izinleri alınarak kullanılmıştır).

Klinik

AL amiloidozda hastalar organ tutulumuyla ilişkili çok farklı klinik ve semptomlarla başvurabilirler. Tanı anında hastaların %70'inde çoklu organ tutulumu mevcuttur ve semptomların atipik ve değişken olması tanıda gecikmelere neden olmaktadır.[464,465] Hastalarda semptomların ortaya çıkmasından AL amiloidoz tanısına kadar geçen ortalama süre 2,7 yıldır ve hastaların yarısının tanı öncesinde en az beş doktora başvurduğu tespit edilmiştir.[447]

Kalp, AL amiloidozda en sık tutulan organdır ve hastaların %50'sinden fazlası tanı anında kardiyak tutulum ilişkili semptomlar gösterir. AL amiloidozlu hastalarda tanı anında görülen diğer yaygın bulgular arasında nefropati, hepatomegali, nöropati yer almaktadır. [467]

AL amiloidoz için patognomonik olan makroglossi bulgusu yutma güçlüklerine ve hatta yaşamı tehdit eden solunum sorunlarına yol açabilir. Ayrıca hastaların bir kısmında genellikle küçük yaralanmalar veya fiziksel zorlanmalar sonrasında ortaya çıkan periorbital purpura ve ciltte morarmalar tespit edilebilir (Şekil 32).[468] Makroglossi ve periorbital purpura AL amiloidoz için patognomonik olarak kabul edilse de, hastaların sadece yaklaşık %15'inde görülmektedir.[466]

Kardiyak semptomlar infiltratif kalp hastalığına bağlı gelişen diyastolik disfonksiyon nedeniyle başlar ve genel olarak hastalar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) kliniği ile çabuk yorulma, efor kapasitesinde azalma, çarpıntı, paroksismal nokturnal dispne ya da periferik ödem gibi semptomlar ile başvurabilirler.[468]

Kardiyak tutulum, diyastolik disfonksiyon dışında, amiloid fibrillerinin atriyum dokusuna infiltrasyonu ile atriyal fibrilasyonun

Tablo 54. AL amiloidoz ve MM prognostik evrelemesinde kullanılan skorlama sistemleri ve evreleri[481,482]

AL amiloidoz evre Mayo klinik 2012 evreleme	Avrupa 2015 evreleme
I: HsTnT < 40 ng/L ve NT-proBNP <1800 ng/L ve dFLC<180 mg/L	I: HsTnT < 50 ng/L ve NT-ProBNP <332 ng/L
II: HsTnT ≥ 40 ng/L ya da NT-proBNP ≥1800 ng/L ya da dFLC ≥180 mg/L	II: HsTnT ≥ 50 ng/L ve NT-ProBNP ≥332 ng/L
III: İki kriterin varlığı	IIIa: HsTnT ≥ 50 ng/L ve NTproBNP 332 - 8500 ng/L
IV: Üç kriterin de varlığı	IIIb: HsTnT ≥ 50 ng/L ve NT-ProBNP ≥ 8500 ng/L

HsTnT, Yüksek duyarlılıklı troponin T, TnI, Troponin I NTproBNP, N-terminal B tip natriüretik peptid; dFLC, serbest hafif zincirler arası fark.

gelişmesine ve atriyal trombüs oluşumu riskinin artmasına katkıda bulunur.[469] Bu ventriküler ve atriyal amiloid birikimleri aynı zamanda kalbin elektriksel sisteminde de birikerek aritmilere ve atriyoventriküler blok gibi ileti defektlerine yol açabilir. Hastalar bununla ilişkili baş dönmesi, presenkop, senkop gibi şikayetler ile başvurabilirler. Amiloid proteinlerinin koroner arterlerde birikmesi anjinaya yol açabilir. Çoğunlukla da küçük damarlarda birikime yol açtığından, yapılan anjiyografilerde normal koronerler veya non-kritik plaklar saptanır.[470]

Renal tutuluma bağlı nefrotik düzeyde proteinüri, anazarka tarzı ödem görülebilir. Gastrointestinal tutulumuna bağlı olarak iştahsızlık, kaşeksi, ishal, karın ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Parmaklarda, bileklerde ve dizlerde ilerleyici, iki taraflı ve simetrik poliartropatiler de gözlenebilir. Sinir sistemi tutulumuyla ilişkili ekstremitelerde uyuşmalar, parestezi, parezi ve periferik nöropatiler (%20) gözlenebilir. Aynı zamanda sinir sistemi tutulumu otonom fonksiyonları etkileyerek ortostatik hipotansiyon ve otonom nöropatilere (%15) neden olabilir. Karpal tünel sendromu hastaların yaklaşık %25'inde mevcuttur ve tanıdan yıllar önce ortaya çıkabilir.[457]

AL amiloidozu tanısı; diyabetik olmayan nefrotik sendrom, karaciğer görüntülemelerinde patoloji saptanmaksızın hepatomegali veya alkalen fosfataz yüksekliği, monoklonal protein varlığı ile birlikte kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ya da açıklanamayan yorgunluk, ödem, kilo kaybı veya parestezilerle başvuran bir hastada MGUS veya yavaş seyirli miyelom tanısının bulunması durumlarında da akla gelmelidir.[471]

Prognoz ve Evreleme

AL amiloidozun prognozu birçok faktörden etkilenir ve bireysel yaşam süresini kesin olarak öngörmek mümkün değildir. Erken çalışmalarda medyan sağkalım yaklaşık bir yıl iken, ilk yılı aşan hastalarda sağkalım belirgin uzar. Kardiyak tutulum, erken mortalitenin en güçlü belirleyicisidir. Kardiyak troponin T (cTnT), N-terminal pro-B tip natriüretik peptid (NT-proBNP) ve serum ürik asit düzeyleri gibi biyobelirteçler, bir yıllık mortalitenin güçlü öngördürücüleridir. Troponin ve NT-proBNP hastalık yükü ve prognozun güçlü göstergeleridir.[472,473] Ağırlıklı olarak bu biyobelirteçlere dayanan çoklu evreleme sistemleri geliştirilmiştir.[474-476] Hastalık evrelemesinde en sık kullanılan MAYO ve Avrupa evreleme sistemi Tablo 54'te gösterilmiştir. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) sadece tanıda değil, prognozu öngörmede de önemli bilgiler sağlar. Septum kalınlığı, diyastolik disfonksiyon derecesi, sağ ventrikül fonksiyonları, sol ventrikül global longitudinal strain (SV-GLS) düşüklüğü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.[471] Ayrıca ileri yaş, NYHA fonksiyonel sınıf III-IV ve sistolik kan basıncının <100 mm Hg olması da kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.[477]

Erken tanı prognozu iyileştiren en önemli faktördür. AL amiloidozda semptomların nonspesifik olması tanıda gecikmelere ve yanlış teşhislerin konmasına, bu da kümülatif organ hasarına, daha kötü prognoza ve erken ölüm oranına neden olmaktadır.[478] Semptomların başlangıcından itibaren 6 ay içinde hızlı ve doğru tanı konulması sağkalımla pozitif korelasyon gösterirken, tanı gecikmesi organ hasarını artırır, tedavi seçeneklerini kısıtlar, otolog kök hücre nakline uygunluğu sınırlar.[479] Hastalıkta farkındalığın artmasıyla son 40 yılda genel sağkalım oranları belirgin şekilde iyileşmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranları 1980'lerde %15 civarındayken, 2010'lardan sonra %50'ye yaklaşmıştır.[480]

AL-Amiloidoz İlişkili Kardiyak Tutulum

Kardiyak amiloidoz (KA), hatalı katlanmış endojen proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde kalbin ekstraselüler matriksinde birikmesi sonucu kardiyak fonksiyonlarda bozulma ile seyreden ilerleyici bir kardiyomiyopatidir. AL amiloidoz, transtiretin (TTR) amiloidoz ile birlikte KA hastalarının %98'inden sorumludur.[483]

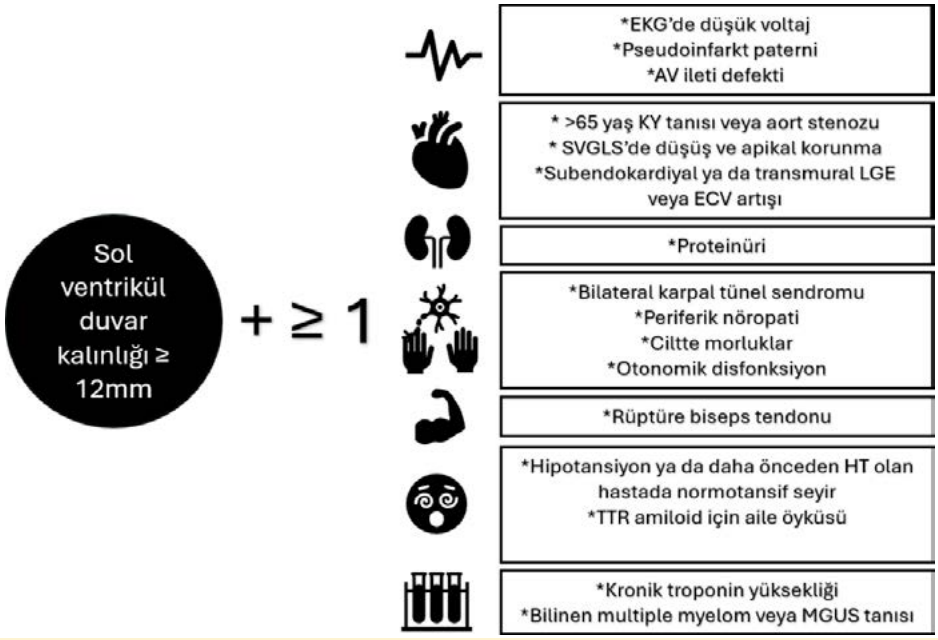
AL amiloidozunda gözlenen kardiyak disfonksiyon, hem hafif zincir proteinlerinin interstisyel birikimi hem de doğrudan toksisitesi ile ilişkilidir. Amiloidojenik serbest hafif zincirler, miyositlerde lizozomal disfonksiyon, oksidatif stres, apoptoz ve MAP kinaz sinyal iletim yolaklarının ve otofajinin düzensizleşmesine neden olabilir. Bu bulgular, immünoglobulin hafif zincirlerinin doğrudan hücre içi sitotoksik etkilerinin hastalığın hızlı ilerlemesinden ve kötü prognozundan en azından kısmen sorumlu olduğunu göstermektedir.[484]

Kardiyak amiloid infiltrasyonu, AL amiloidozu olan hastalarda ölüm nedenlerinin başında gelir; tüm ölümlerin %61'inden fazlasından sorumlu olup sağkalımın birincil belirleyicisidir. Hastalıkta erken tanının prognoza katkısı büyüktür. İleri evre hastalarda ortalama sağ kalım aylarla sınırlıyken, erken tanı alan ve hematolojik yanıt sağlayan hastalarda ortalama sağ kalım 5 yılın üzerine çıkmaktadır.[465]

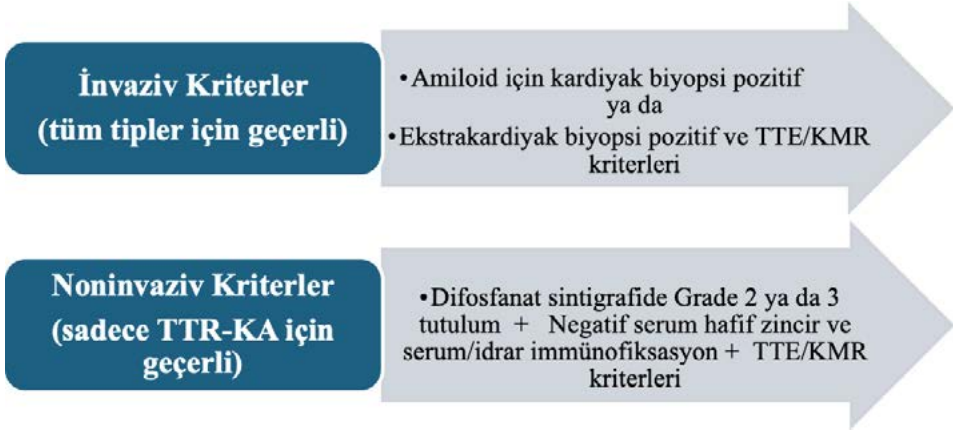
AL-Kardiyak Amiloidoz'da Tanı

AL amiloidozunun çoğu belirti ve klinik bulgusu nonspesifik olduğundan tanı sürecinde gecikmeler ve yanlış tanılar sık görülmektedir. Hastalar genellikle kardiyovasküler semptomlar veya komplikasyonlarla başvurdukları için ilk değerlendirme çoğu zaman kardiyoloji pratiğinde yapılır. Yapılan anket çalışmalarında, hastaların yaklaşık %44'ünün başlangıçta yanlış tanı aldığı ve amiloidoz dışı kardiyomiyopati tanıları ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada kardiyologların dörtte üçü, yanlış tanının en yaygın nedeninin hastalığa ilişkin farkındalık eksikliği olduğunu belirtmiştir.[485]

AL-KA tanısında en kritik basamak klinik şüphedir. KA sıklıkla kardiyak görüntüleme bulgularıyla birlikte, hastalık açısından uya-



Şekil 33. Kardiyak Amiloidozda Kırmızı Bayrak Durumları (457 ve 487 numaralı kaynaklardan revize edilmiştir).

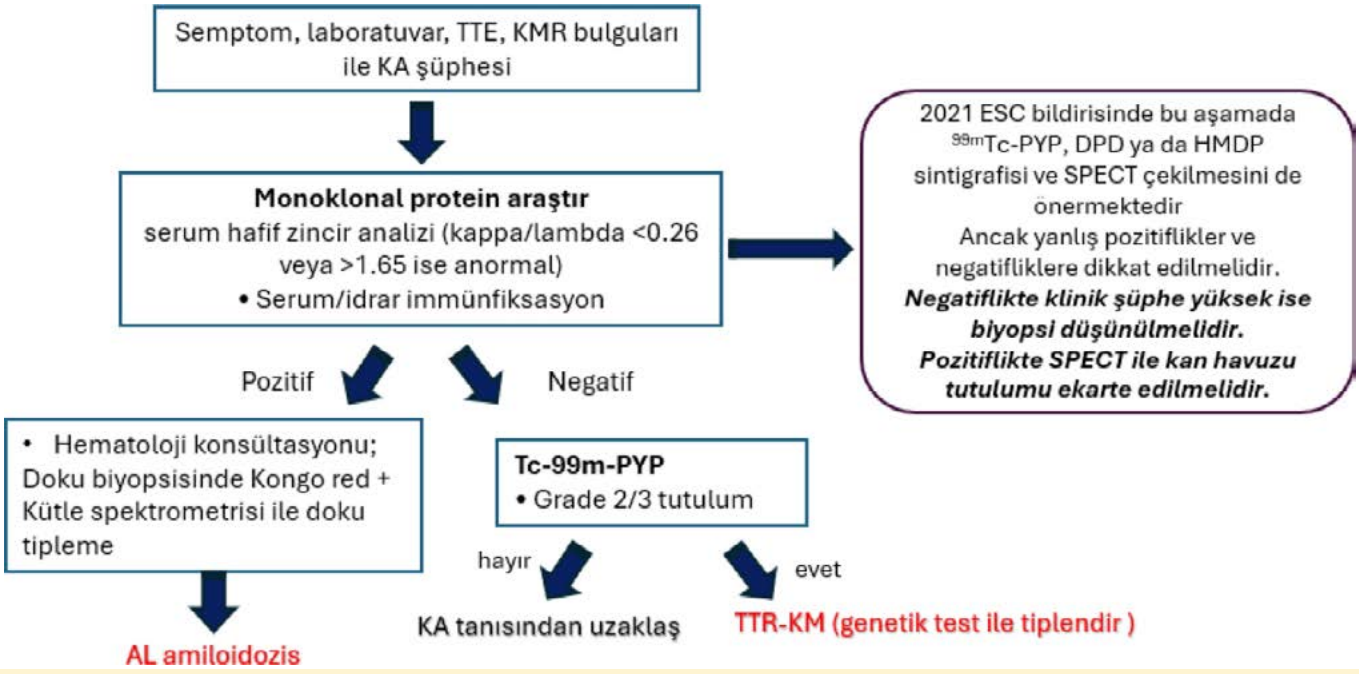


Şekil 34. Kardiyak amiloidozda tanı kriterleri (457 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır).

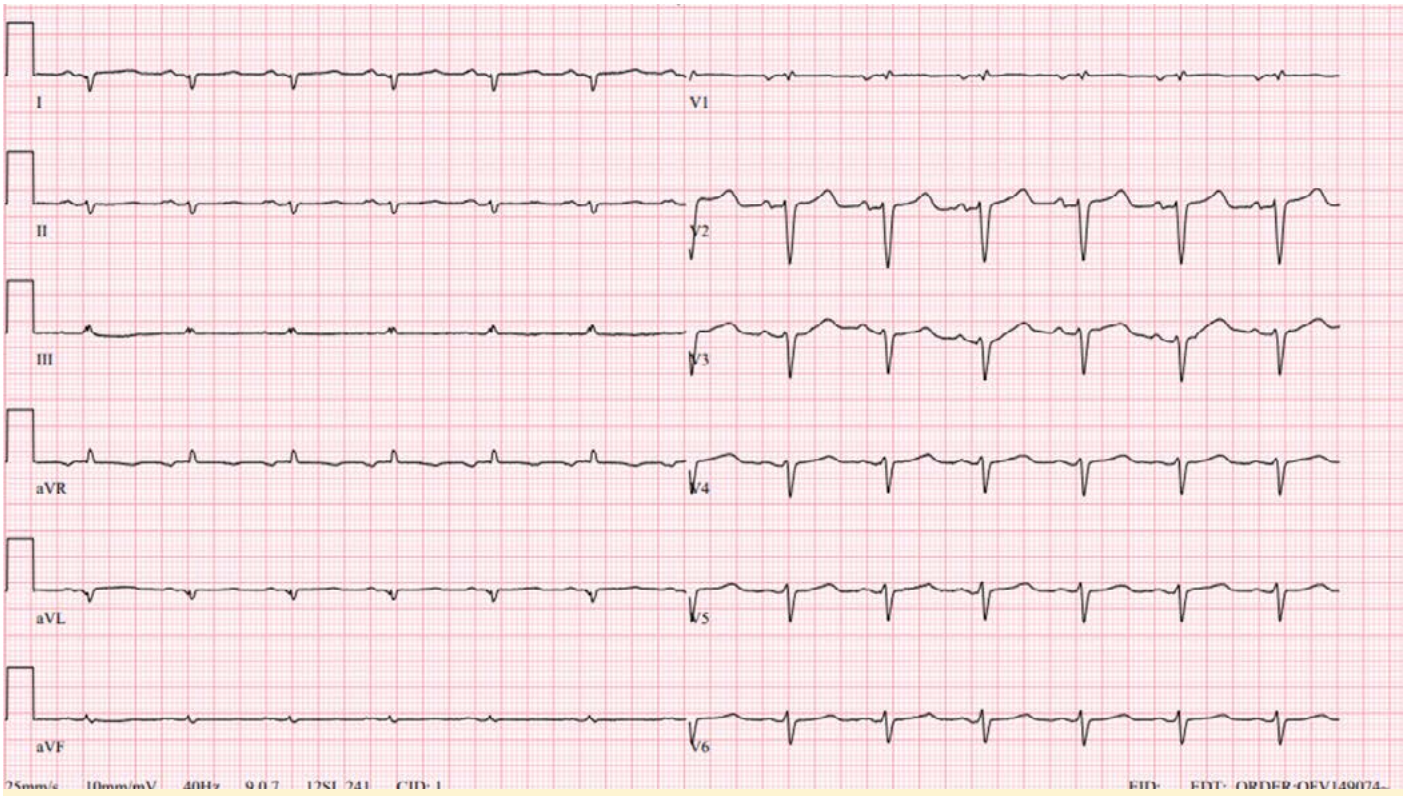
rıcı nitelikte olan ekstrakardiyak belirti ve semptomlarla kendini gösterir. Erken tanı açısından büyük önem taşıyan ve klinisyeni amiloidozdan şüphelenmeye yönlendiren bu bulgular literatürde "red flag (kırmızı bayrak)" olarak tanımlanmaktadır. Bu bulguların sistematik olarak değerlendirilmesi, özellikle AL kardiyak amiloidozda erken tanı ve prognozun iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Şekil 33).[483,486]

Yanlış tanıları azaltmak ve erken tanı koyabilmek için klinisyenin dikkatini çeken uyarıcı bulgular (red flag) büyük önem taşır.[483] Tanısal süreçte, kardiyak görüntüleme bulguları ile uyumlu ekstrakardiyak semptomlar klinik şüpheyi artırır. Erken tanı ve prognozun iyileştirilmesi açısından bu bulguların sistematik değerlendirilmesi kritik önemdedir. AL-KA şüphesi durumunda tanısal tarama: serum ve idrar protein immünofiksasyon elektroforezi (SPİE, İPİE) ve serum serbest hafif zincir (FLC) testi ile yapılmalıdır. 24 saatlik idrar immünofiksasyonu, değerlendirmede esastır. Böbrek fonksiyonları normal hastalarda, kappa/lambda oranı referans aralıkları dikkate alınarak değerlendirilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda referans aralıklar genişleyebilir ve bu duruma göre değerlendirme yapılmalıdır.[483,466]

AL-KA tanısında kesin doğrulama için amiloid birikiminin dokuda gösterilmesi şarttır.[457] Endomiyokardiyal biyopsi altın standart olmakla birlikte, tipik TTE/KMR bulguları eşliğinde ekstrakardiyak biyopsiler (abdominal yağ dokusu, kemik iliği vb.) tanıya götürebilir. Ekstrakardiyak biyopsilerin negatif olduğu veya AL-TTR ayrımının gerektiği durumlarda kardiyak biyopsi gerekebilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği, tanıda yardımcı olabilecek invaziv ve non-invaziv tetkikleri içeren tanısal algoritmalar sunmuştur (Şekil 34). Ek olarak, TTE ve KMR bulgularını içeren skorlama sistemleri de önerilmektedir; ancak bu skorlamalar henüz tam valide edilmemiştir.[483] Tanıya gitmek sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Avrupa ve Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin konsensus raporlarında önerilen sistematik yaklaşım Şekil 35'te sunulmuştur.



Şekil 35. Kardiyak Amiloidoz tanısı ve tiplendirilmesinde tanı algoritması.[483,487]



Şekil 36. AL-KA hastasında EKG örneği. EKG'de tüm derivasyonlarda QRS voltajının < 5 mV ve Sokolow-Lyon indeksinin <1.5 mV olduğu düşük voltaj kriterleri ile uyumludur.

Bu genel tanısal çerçevenin ardından, AL amiloidozda tanıyı destekleyen spesifik yöntemler—elektrokardiyografi, biyokimyasal belirteçler ve görüntüleme modaliteleri—ayrıntılarıyla incelenecektir.

Kardiyak Amiloidozda Elektrokardiyografi

Kardiyak amiloidoz hastalarında en belirgin EKG anormalliği QRS voltajlarının azalması ve QRS voltajları ile kardiyak görüntülemedeki sol ventrikül kalınlığı veya kütlesi arasındaki orantısızlık-

tır.[488,489] Bu fenomen, iletken olmayan amiloid liflerinin birikimi ve muhtemelen miyokardiyal ödemin varlığıyla ilişkilendirilebilir.[489] Düşük voltaj varlığı (QRS toplam amplitüdünün, ekstremite derivasyonlarında ≤0.5 mV, prekordiyal derivasyonlarda ise ≤1 mV olması) AL-KA hastalarında diğer fenotiplere göre daha belirgindir; bu da hafif zincirlerin sitotoksik etkisinin daha fazla olması ve yoğun miyokardiyal inflamasyon olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Şekil 36).[490]

KA hastalarında görülebilen diğer bir sık EKG bulgusu göğüs derivasyonlarındaki pseudoinfarkt paternidir. Pseudoinfarkt paterni, daha önceden miyokard infarktüsü ve akinetik alan olmaksızın ardışık iki derivasyonda patolojik Q dalgası görülmesi olarak tanımlanır ve hastaların %70'inde görülebilir.[491]

En sık görülen ritim bozukluğu atriyal fibrilasyondur. Prospektif ve retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler, AL-KA'da AF prevalansının %15-20 olduğunu göstermiştir.[492] Amiloid fibrillerinin elektriksel sistemi tutması sonucu AV ileti defektleri de izlenebilir. Yapılan çalışmalarda AL-KA hastalarının sadece %5'inde normal EKG izlenmiştir.[493]

KA hastalarında ventriküler aritmilerin sıklığı ise daha azdır. Ayrıca KA hastalarında ventriküler aritmilerin beklendiği kadar mortaliteye sebep olmayacağı düşünülmektedir. KA hastalarında ani kardiyak ölüme genellikle asistoli ya da nabızsız elektriksel aktivite neden olur.[494]

Kardiyak Amiloidozda Biyokimyasal Parametreler

KA'da laboratuvar bulgularında saptayacağımız en önemli parametreler klinik ile uyumsuz yüksek B tipi natriüretik peptid (BNP), NT-proBNP veya troponin değerleridir. Bu yükseklik hem amiloid fibrillerinin miyositler üzerine toksik etkisinden hem de dolum basınçlarının artışıyla ilişkilidir ve AL-KA'da diğer tiplere göre daha belirgindir. 152 AL amiloidoz hastasında yapılan çalışmada kalp tutulumu olan hiçbir hastanın NT-proBNP düzeyi normal aralıkta saptanmamıştır; bu da %100 duyarlılığa işaret etmektedir.[473] KA şüphesi bulunan 343 hastalık bir kohortta, NT-proBNP ve hs-TnT tek başına veya birlikte kullanıldığında KA tanısı için yüksek tanısal doğruluk göstermiştir. NT-proBNP < 180 ng/L, hs-TnT < 14 ng/L değerlerinin tanıyı dışlayabileceği saptanmıştır. Kardiyak biyobelirteçler sadece tanıda değil, prognozu göstermekte de kullanılmaktadır.[495]

AL-KA şüphelenilen olgularda idrarda ve kanda monoklonal protein analizi yapılmalıdır. Rutinde en sık yapılan test olan idrar ve serum protein elektroforezinin duyarlılığı %66 civarındadır. Günümüzde monoklonal proteine yönelik taramada protein elektroforezi ile birlikte serum immünoglobulin serbest hafif zincir testi ve serum, idrar immünofiksasyon testlerinin kullanılması tanısal duyarlılığı %98'e çıkarmaktadır.[496]

Kardiyak Amiloidozda Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) KA hastalarında tanı koymada ilk basamak görüntüleme yöntemidir. TTE'de başka nedenle açıklanamayan sol ventrikül (SV) sol ventrikül (SV) duvar kalınlığı ≥12 mm ise kardiyak amiloidozdan şüphelenilmelidir. Özellikle eşlik eden "red flag" bulgularının varlığı tanısal şüpheyi artırır. KA'da izlenen duvar kalınlığı artışı gerçek kardiyomiyosit hipertrofisini değil, amiloid fibrillerinin ekstraselüler alanda ilerleyici infiltrasyonuna bağlı gelişen bir "psödohipertrofi"yi yansıtır. Bu durum, TTE'de saptanan SV duvar kalınlığı artışıyla elektrokardiyografide düşük veya normal QRS voltajı arasındaki uyumsuzluğu açıklar.[497] Hastalığın erken evrelerinde psödohipertrofi tek ekokardiyografik bulgu olabilir; ancak normal SV duvar kalınlığının KA tanısını dışlamayacağı unutulmamalıdır.[498]

KA'da tipik olarak artmış SV duvar kalınlığına eşlik eden küçük SV kavitesi izlenir. İki boyutlu TTE'de görülebilecek diğer bulgular: biatriyal genişleme, papiller adalelerde hipertrofi, AV kapaklarda kalınlaşma, sağ ventrikül serbest duvarında hipertrofi, interatriyal septumda kalınlaşma, hafif perikardiyal efüzyon, sinüs ritminde olmasına rağmen intrakardiyak trombüs varlığı ve hipertrofik sol ventrikül miyokardında artmış granüler parlaklık. Bu bulguların hiçbiri KA için spesifik değildir ve yoklukları tanıyı dışlamaz; ancak klinik şüpheyi destekleyen önemli ipuçlarıdır (Şekil 37, 38).[499,500]

KA'da diyastolik disfonksiyon belirgindir. Amiloid birikimine bağlı miyokard rijiditesindeki artış, ileri evrelerde restriktif dolum paterni ile sonuçlanır. Restriktif fizyoloji; E/A oranının >2 olması, düşük doku Doppler e' hızı (genellikle <6 cm/sn), E/e' oranının >15 olması, pulmoner ven akımında sistolik fazın azalması ve biatriyal dilatasyon ile karakterizedir. Sağ ventrikülde duvar kalınlaşması ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma da görülebilir.[497]

Hastalığın ileri evrelerine kadar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) genellikle korunur; ancak normal SVEF'ye rağmen düşük atım hacmi saptanabilir. SVEF esas olarak radyal miyokardiyal fonksiyonu yansıtır ve longitudinal (uzun eksen) kısalma hakkında sınırlı bilgi sağlar. Oysa KA'da longitudinal fonksiyon erken dönemde bozulur. Doku Doppler görüntülemede sistolik (s') ve diyastolik (e' ve a') hızlarda azalma izlenir. İleri evrelerde "5-5-5" bulgusu (mitral anülüs doku Doppler incelemesinde s', e' ve a' hızlarının her birinin <5 cm/sn olması) görülebilir.[498]

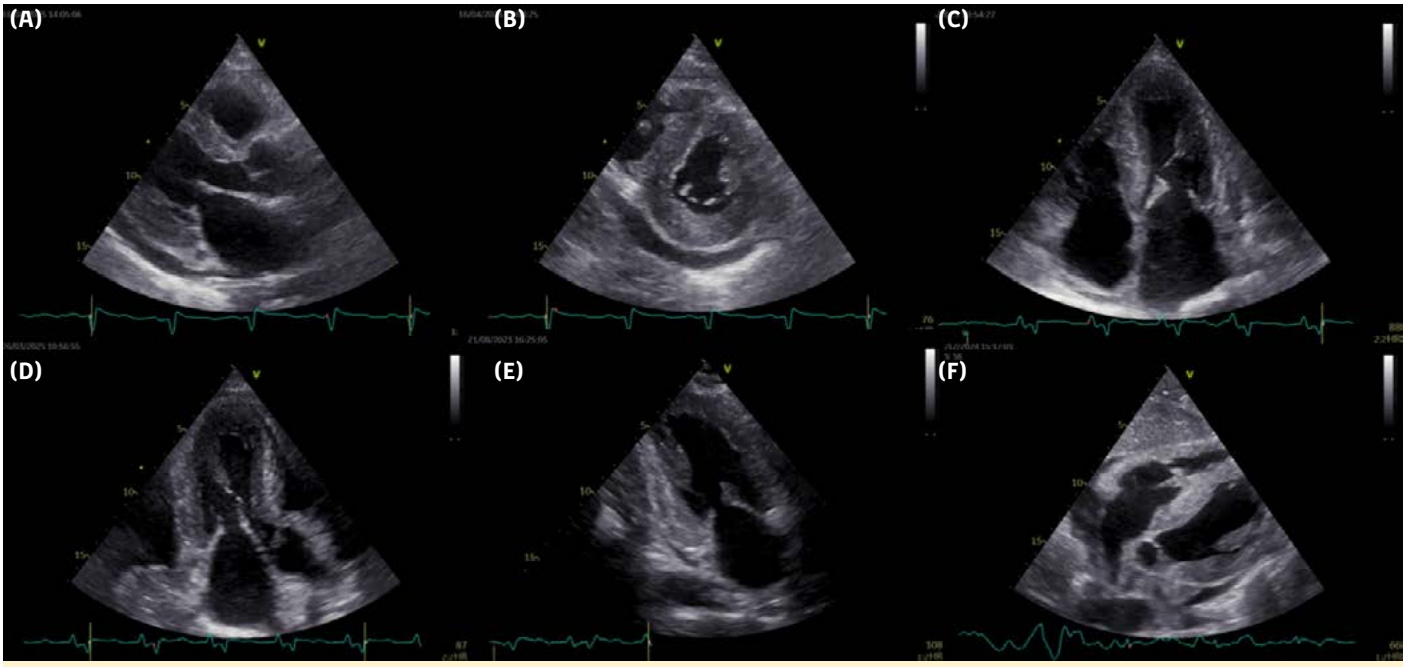
Speckle-tracking ekokardiyografi ile değerlendirilen strain analizinde, SVEF'ye kıyasla orantısız derecede azalmış sol ventrikül global longitudinal strain (SV-GLS) dikkati çeker ve buna bağlı olarak SVEF/SV-GLS oranı artar. Ayrıca septal apikal/bazal strain oranında artış ve bull's-eye haritasında apikal korunma paterni ("cherry-on-top" görünümü) saptanabilir.[501] Başlangıçta apikal korunmanın KA için özgül olduğu düşünülmüş olsa da, kronik böbrek hastalığı, aort stenozu ve hipertansif kardiyomiyopati gibi diğer durumlarda da görülebileceği gösterilmiştir.[502]

Miyokardiyal kontraksiyon fraksiyonu (MCF), atım hacminin miyokardiyal hacme oranı olarak hesaplanır ve sol ventrikül hipertrofisi bulunan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının ayırıcı tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir.[503]

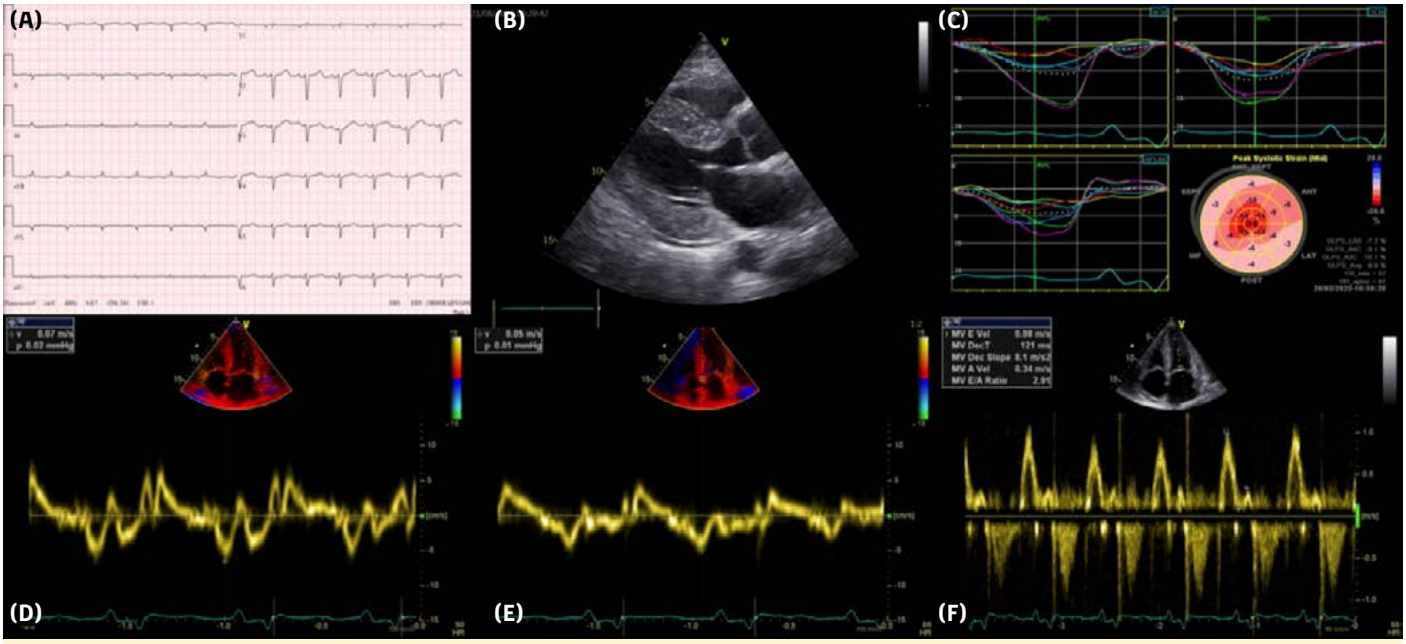
KA tanısına katkı sağlayabilecek TTE bulgularını içeren çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlamalar henüz geniş ölçekli olarak valide edilmemiş olmakla birlikte, Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından tanısal yaklaşımda yardımcı araçlar olarak önerilmektedir (Tablo 55).[483]

Kardiyak Amiloidozda Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans (KMR), AL-KA şüphesi bulunan hastalarda ekokardiyografiye ek olarak kullanılan, ayrıntılı anatomik değerlendirme ve miyokardiyal doku karakterizasyonu sağlayan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları, AL-KA düşünülen hastalarda KMR'nin tanısal değerlendirmede yer almasını önermektedir.[483]



Şekil 37. AL-KA tanılı hastaların transtorasik ekokardiyografi görüntüleri. (A) Parasternal uzun eksen görüntüde (PLAX) SV miyokardında konsantrik hipertrofi, granüler parlaklıkta artış ve perikardiyal sıvı göze çarpmaktadır. (B) Parasternal kısa eksen görüntüde (PSAX) hipertrofi ve perikardiyal sıvı (C–E) sırasıyla apikal 4 boşluk, apikal 3 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntülerde belirgin sol ventrikül hipertrofisi, interatrial septum ve kapaklarda ve papiller kasta kalınlaşmalar dikkat çekmektedir. (F) Subkostal görüntülerde sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte sağ ventrikül hipertrofisi izlenmektedir.



Şekil 38. (A) KA tanılı hastanın EKG'sinde düşük voltaj ve pseudoinfarkt paterni dikkat çekmektedir. (B) PLAX görüntülerde konsantrik hipertrofi, granüler parlaklıkta artış izlenmektedir. (C) Longitudinal strain görüntülemede global longitudinal straindeki düşüş ve 'cherry on top' paterni izlenmektedir. (D–F) Doku Doppler görüntülemede septal ve lateral e' dalgasının azalmış, mitral doluş örneklerinde E/A oranı artmış, E/e' oranı belirgin yüksek, restriktif dolum paterni ile uyumlu bulgular izlenmektedir.

Amiloidozda miyokardın intrinsik sinyal özellikleri; T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar, nativ (kontrast öncesi) ve kontrast sonrası T1 haritalama, geç gadolinyum tutulumu (LGE) ve ekstraselüler hacim (ECV) analizi ile değerlendirilebilir. LGE, kardiyak amiloidozda tipik olarak difüz subendokardiyal veya transmural tutulum paterni gösterir ve yüksek duyarlılıkla özgüllük oranlarına sahiptir. KMR'de ayrıca miyokardın nulling zamanının kan havuzundan önce veya onunla eş zamanlı gerçekleşmesi karakteristik bir bulgudur.[486]

Tablo 55. İnvaziv/noninvaziv tanı algoritmaları için kardiyak amiloidozda TTE kriterleri[483]

Açıklanmayan SV kalınlığı (≥12 mm) ve aşağıdakilerden 1 veya 2. maddenin varlığı:
1. Karakteristik ekokardiyografi bulguları (a, b, c'den en az 2'si bulunmalıdır):
a. Grade 2/3 diyastolik disfonksiyon
b. Doku Doppler s', e', a' dalga hızlarında azalma (≤5 cm/sn)
c. Azalmış SV-GLS (<%15)
2. Multiparametrik ekokardiyografi skoru ≥8 puan:
a. Rölatif SV duvar kalınlığı (IVS + PWT) / LVEDD >0.6) – 3 puan
b. E/e' >11 – 1 puan
c. TAPSE ≤19 mm – 2 puan
d. SVGLS ≤%13 – 1 puan
e. Sistolik longitudinal strain apex/bazal oranı >2.9 – 3 puan

SVGLS, Sol ventriküler global longitudinal strain; SV, Sol ventrikül; TAPSE, Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi.

Nativ T1 süresindeki artış, hem AL hem de ATTR alt tiplerinde miyokardiyal amiloid yükü ile güçlü korelasyon gösterir. Nativ T1 ölçümünün kontrast madde gerektirmemesi, AL amiloidoz ile sık birliktelik gösteren böbrek yetmezliği bulunan hastalarda önemli bir avantaj sağlar. Kontrast sonrası T1 haritalama ile hesaplanan ECV KA'da belirgin şekilde artmıştır ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterir; ancak alt tip ayrımı sağlamaz.[504]

Kardiyak manyetik rezonans, kardiyak amiloidoz tanısında önemli ve yol gösterici bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, tek başına AL ve ATTR alt tiplerinin ayrımını yapamaz.[483,457]

Kardiyak Amiloidozda Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

Kardiyak amiloidozun non-invaziv değerlendirilmesinde sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) temelli yöntemler kullanılmaktadır. Ancak kemik tutucu 99mTc-bifosfonat ajanlarla yapılan sintigrafinin AL kardiyak amiloidoz (AL-KA) tanısında özgül bir rolü yoktur. Bu yöntem esas olarak ATTR alt tipi için geliştirilmiş olmakla birlikte, AL-KA olgularında da miyokardiyal tutulumun görülebileceği unutulmamalıdır. Bu durum yanlış sınıflandırmaya yol açabileceğinden, sintigrafi bulguları mutlaka serum ve idrarda monoklonal protein araştırması ile birlikte değerlendirilmelidir.[457]

AL-KA'da kesin tanı için amiloid birikiminin doku düzeyinde gösterilmesi gereklidir. Bu amaçla seçilmiş olgularda endomiyokardiyal biyopsiye başvurulmaktadır. İşlemin invaziv niteliği tanısal süreci zorlaştırabilmekte ve gecikmelere neden olabilmektedir.[505]

Son yıllarda bazı PET radyofarmasötikleri, kardiyak amiloid birikiminin non-invaziv olarak saptanması amacıyla araştırılmaktadır. Özellikle 18F-Florbetapir ve 18F-Florbetaben gibi ajanlar miyokardiyal amiloid yükünün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak bu yöntemlerin rutin klinik kullanımı için mevcut veriler henüz sınırlıdır.[505,506]

AL Kardiyak Amiloidozda Tedavi

Kardiyak amiloidozun tedavisi kardiyak komorbiditelerin tedavisi ve spesifik tedavi ile amiloid birikiminin durdurulmasına odaklanmaktadır.

Kardiyak Komorbiditelerin Tedavisi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortaliteye katkısı gösterilmiş ilaçların KA hastalarında sağkalımı, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini gösteren hiçbir veri yoktur. Buna ek olarak, bu ilaçlar KA hastalarında genellikle kötü tolere edilir ve hipotansiyona neden olurlar.[483] Hastalık seyrinde gelişebilecek hipervolemiye yönelik su ve tuz kısıtlaması ve diüretik tedaviler önerilmektedir. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) KEFKY hastalarında faydalarının araştırıldığı TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) çalışmasının geriye dönük analizinde, TTE özellikleri KA ile uyumlu bulunan hastalarda aldosteron antagonistlerinin klinik faydası gösterilmiştir.[507] MRA'ların kontrollü bir şekilde kullanımı düşünülebilir.

KA hastalarında atriyal aritmilerin sıklığı fazladır ve hastaların yarısından fazlasında atriyal fibrilasyon görülebilir. KA'da sinüs ritminde bile intrakardiyak trombüs görülebilmektedir ve AF'si olan KA hastalarında CHA2DS2-VAc risk skorundan bağımsız olarak antikoagülan önerilmektedir.[508]

Ortostatik hipotansiyon KA hastalarında düşük outputun hem de sempatik sinir liflerinden katekolamin salınımının bozulması sonucu sık görülen bir durumdur. Tedavide alfa-1 agonisti olan midodrin ve sempatomimetik ajan olan droksidopa kullanılabilir.[509]

AL Amiloidoz Spesifik Tedavi

AL amiloidozunda tedavi başarısı, hematolojik ve organ yanıtları ile değerlendirilmektedir. Hematolojik yanıtlar, sitotoksik ve amiloidojenik serbest hafif zincir (FLC) düzeylerinin azaltılmasına odaklanır; tam hematolojik yanıt, FLC düzeylerinin normalleşmesi ile serum ve idrar immünofiksasyon testlerinin negatifleşmesi şeklinde tanımlanır.[510]

Yeni tanı alan hastaların %20-25 kadarı otolog kök hücre nakline (OKHN) uygundur. OKHN iyi seçilmiş hastalarda yapıldığında iyi ve uzun bir hematolojik yanıt için hala iyi bir seçenektir.[492] OKHN uygunluk açısından yaş, kardiyak evre, sistolik kan basıncı, nefropati ve nöropati varlığı gibi kriterlere bakılmaktadır.[511] OKHN'nin gecikeceği öngörülen, MM bulunan veya plazma hücre oranı %10'dan fazla olan hastalarda 2-4 kür daratumumab + CyBorD (siklofosfamid, bortezomib,deksametazon) tedavisi verilir. 2021'de Faz III ANDROMEDA çalışmasının tamamlanmasıyla daratumumab + CyBorD yeni standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Çalışmada, daratumumab–CyBorD kombinasyonu hematolojik tam yanıt oranını belirgin şekilde artırmış ve majör organ kötüleşmesi veya hematolojik progresyonsuz sağkalımı CyBorD'a kıyasla anlamlı düzeyde iyileştirmiştir.[512]

İleride KA hastalarında kullanılabilecek yalnızca plazma hücrelerini baskılamayı değil, organ disfonksiyonuna yol açan amiloid fibrillerinin doğrudan temizlenmesini amaçlayan monoklonal antikorlar da denenmektedir. Birtamimab ve anselamimabın faz 1-2 çalışmalarında olumlu sonuçlar gösterilmiş faz 3 çalışmaları devam etmektedir.[513]

Sonuç

AL-KA progresif seyirli, geç tanı konulduğunda mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularının çoğu zaman

nonspesifik olması ve farklı organ sistemlerini tutabilen heterojen bir tablo ile seyretmesi, tanı sürecinde gecikmelere yol açabilmektedir. Son yıllarda biyobelirteçlerin kullanımı, multimodal görüntüleme yöntemleri ve monoklonal protein analizlerinin tanısal süreçte daha etkin kullanılması ile AL-KA tanısında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bununla birlikte, erken tanı büyük ölçüde klinik farkındalığın artmasına bağlıdır. Red flag bulguların sistematik olarak değerlendirilmesi ve uygun tanısal algoritmaların uygulanması, erken tanı konulmasına ve tedavinin gecikmeden başlanmasına olanak sağlayarak organ hasarını azaltmakta ve sağkalımı iyileştirmektedir. Günümüzde plazma hücre klonunu hedefleyen tedaviler ve yeni nesil ajanların klinik kullanıma girmesiyle AL-KA'da hematolojik ve organ yanıtlarında belirgin iyileşmeler elde edilmiştir. Bununla birlikte, tedavi başarısının en önemli belirleyicisi hastalığın erken evrede tanınmasıdır. Bu nedenle AL-KA konusunda klinisyenler arasındaki farkındalığın artırılması ve tanısal yaklaşımların etkin şekilde uygulanması, hastalık prognozunun iyileştirilmesinde temel rol oynamaktadır.

Kalp Yetersizliği Olan Hastada Kanser Tedavisi

Kardiyovasküler hastalıklar ve kanser, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin en önde gelen iki nedenidir.[514,515] Yaşlanan nüfusla birlikte hem kalp yetmezliği (KY) hem de kanser insidansı artmakta olup, bu eğilimin önümüzdeki yıllarda da devam etmesi beklenmektedir. Akut miyokard enfarktüsü ve diğer KV olaylarının tedavisindeki ilerlemeler sonucunda akut mortalitenin azalması, KY'nin prevalansı giderek artan kronik bir sendrom haline gelmesine yol açmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların malignite tanısı alan bireylerde ve kanserden sağ kalanlarda toplum geneline kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir. Benzer şekilde, geniş kohort ve kayıt çalışmaları KY olan hastalarda, KY olmayan bireylere göre yeni kanser gelişiminin anlamlı derecede daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, KY ile malignite gelişimi arasında çift yönlü ve karmaşık bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir.[516]

Bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığındaki artış, kısmen yaşlanma, hipertansiyon, diyabet, obezite ve sigara kullanımı gibi ortak risk faktörleriyle açıklanabilir. Bununla birlikte, son yıllarda elde edilen veriler, bu ilişkinin yalnızca paylaşılan risk faktörleri ile sınırlı olmadığını göstermektedir. KY, kronik inflamasyon ve metabolik değişikliklerle karakterize proinflamatuar bir biyolojik ortam oluşturarak tümör gelişimine aktif katkıda bulunabilir.[517] Bu yaklaşım KY'nin söz konusu biyolojik mekanizmalar aracılığıyla tümör başlangıcı ve progresyonunu kolaylaştırabileceğini öne süren "reverse cardio-oncology" kavramı ile uyumludur.[516]

KY hastalarında yeni malignitelerin ortaya çıkması, klinik açıdan önemli zorluklar yaratır. Yorgunluk, nefes darlığı, kilo kaybı ve ödem gibi her iki hastalıkta da görülebilen semptomlar tanıyı geciktirebilir ve tedavi süreçlerini karmaşıklaştırabilir. Ayrıca KY varlığı, hastaları kardiyotoksik tedavilere daha duyarlı hale getirerek güvenli tedavi seçeneklerini sınırlar.[518]

Her iki hastalığın birlikte bulunduğu hastalarda sağkalım belirgin şekilde daha düşüktür; özellikle dekompanse KY varlığında kansere bağlı mortalite artmaktadır.[519,520] Bu durum, tedavi seçeneklerinin kısıtlanması ve klinik karar verme süreçlerinin zorlaşması ile ilişkilidir. Bu nedenle, KY'li bireylerde artmış kanser gelişim riskinin farkında olmak, uygun tarama ve erken tanı stratejilerini uygulamak ve kanser tanısı alan KY hastalarında tedavi kararlarını kardiyo-onkolojik bir perspektifle şekillendirmek kritik önem taşımaktadır.

Bu bölümde, KY zemininde malignite gelişimine katkıda bulunan patofizyolojik mekanizmalar ve bunların klinik sonuçları ele alınacak; ardından KY'li hastalarda kanser tedavisinin yönetimine yönelik güncel yaklaşımlar ayrıntılı biçimde değerlendirilecektir.

KY–Kanser İlişkisinin Patofizyolojik Temelleri

KY'ye Özgü Biyolojik Mekanizmalar ve Onkojenik Mikroçevre

KY ve kanser, birçok değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörünü paylaşan, patofizyolojik temelleri kısmen örtüşen iki majör hastalık grubudur. Yaşlanma ile birlikte artan oksidatif stres, DNA hasarı ve hücresel dejenerasyon hem kardiyovasküler hastalıkların hem de malignitelerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayan temel biyolojik süreçler arasında yer almaktadır.

Sigara kullanımı, epigenetik değişiklikler, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon gibi mekanizmalar aracılığıyla başta akciğer kanseri olmak üzere birçok malignitenin ve aterosklerotik KV has-

talıklarının en güçlü risk faktörlerinden biridir.[521] Benzer şekilde, obezite, leptin ve insülin/IGF-1 sinyal yollarındaki değişiklikler, kronik inflamatuar yanıtın sürdürülmesi ve immün disregülasyon yoluyla hem kanser gelişimini hem de KY progresyonunu kolaylaştırmaktadır.[522]

Uzun süreli hipertansiyon, yalnızca KV hastalık riskini artırmakla kalmaz, bazı kohort çalışmalarında özellikle erkeklerde çeşitli kanser türlerinin artmış insidansı ile ilişkilendirilmiştir.[523] Dislipidemi ve özellikle yüksek LDL-kolesterol düzeyleri, belirli hormon-duyarlı malignitelerle bağlantılı bulunurken, diyabetes mellitus hem aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar hem de kolorektal, pankreas ve hepatosellüler karsinom gibi maligniteler için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir.[524,525]

Bununla birlikte, mevcut kanıtlar KY olan hastalarda artmış kanser riskinin yalnızca bu paylaşılan risk faktörleriyle açıklanamayacağını göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KY'ye özgü biyolojik süreçlerin–kronik inflamasyon, nörohormonal aktivasyon, oksidatif stres ve immün yanıtın bozulması gibi mekanizmaların–bu ilişkiye bağımsız katkılar sağladığını ortaya koymuştur.[517] Bu bulgular, KY'nin tümör gelişimini kolaylaştıran aktif bir biyolojik ortam oluşturabileceğini öne süren "reverse kardiyo-onkoloji" yaklaşımını desteklemektedir.

KY patofizyolojisinin temel bileşenleri olan kronik inflamasyon, nörohormonal aktivasyon ve doku düzeyinde yeniden şekillenme, malign transformasyonu kolaylaştırabilecek bir biyolojik zemin oluşturabilir. KY'de IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerindeki artış, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve immün yanıtın bozulması aracılığıyla tümör gelişimi için elverişli bir mikroçevre oluşturabilir.[525,526]

Miyokard enfarktüsü sonrası aktif olan NF-κB yolu hem kardiyak yeniden şekillenmenin düzenlenmesinde hem de proliferasyon ve anjiyogenez gibi tümör biyolojisinin temel süreçlerinde merkezi rol oynar. Sürekli aktif durumdaki sempatik sinir sistemi ve renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS), KY ve kanser arasındaki ilişkide ek bir biyolojik bağlantı noktası oluşturabilir.

Deneysel modeller bu sistemlerin proliferasyon, stres yanıtı ve anjiyogenezle ilişkili sinyalleri artırdığını göstermektedir; ancak insan çalışmalarında bu mekanizmaların malignite riski ile ilişkisi tutarlı değildir.[527] Ayrıca KY ve kanser dokusunda görülen artmış anjiyogenez, ekstraselüler matriks yeniden düzenlenmesi ve metabolik adaptasyonlar (mitokondriyal disfonksiyon ile glikoz ve yağ asidi kullanımındaki değişiklikler) tümör gelişimini destekleyebilecek ortak hücresel süreçler olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu mekanizmaların klinik yansımaları henüz sınırlı kanıtlarla desteklenmektedir.[525,528]

KY ve Kanser İlişkisinde Epidemiyolojik ve Klinik Yansımalar

Epidemiyoloji ve metodolojik faktörler, KY ile kanser arasında gözlenen ilişkinin yorumlanmasını etkileyebilir. Artan klinik izlem, aksi halde asemptomatik kalabilecek malignitelerin daha erken saptanmasına olanak sağlayabilir. Örneğin, KY hastalarının sağlık sistemiyle daha sık temas halinde olması, gözetim yanlılığına yol açarak kanserin daha erken tanınmasına katkıda bulunabilir.

Asemptomatik aneminin daha erken fark edilmesi, kolorektal veya hematolojik maligniteler açısından ileri incelemelere neden olabilir; benzer şekilde, rutin akciğer grafileri erken evre akciğer kanserlerinin saptanmasına katkı sağlayabilir.[529] Buna karşılık, istem dışı kilo kaybı, yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı gibi ortak klinik bulgular, KY hastalarında malignitenin erken belirtilerini maskeleyebilir. Bu non-spesifik semptomların sıklıkla KY'nin doğal seyrine atfedilmesi, kanser tanısının gecikmesine ve daha ileri evrelerde saptanmasına yol açabilir.[525] KY ve kanserin birlikte bulunduğu hastalarda klinik tablo daha karmaşık hale gelmekte ve prognoz belirgin şekilde kötüleşmektedir.

KY hastalarında gelişen malignite, hemodinamik dengeyi bozarak ve sistemik stresi artırarak kardiyovasküler disfonksiyonu derinleştirebilir. Kanserle ilişkili inflamasyon, oksidatif stres, anemi, kaşeksi, hipotansiyon ve malnütrisyon gibi faktörler, nefes darlığı, yorgunluk ve azalmış egzersiz kapasitesi gibi KY semptomlarını belirgin şekilde şiddetlendirebilir.[530]

Buna ek olarak, malignitelerde sık görülen elektrolit bozuklukları, hormonal düzensizlikler ve vasküler değişiklikler aritmi, konjesyon ve akut dekompansasyon riskini artırmaktadır. Bu karşılıklı etkileşim, KY ve kanser birlikteliğinin yalnızca komorbidite düzeyinde değil, birbirini pekiştiren patofizyolojik süreçler üzerinden ilerleyen bir durum olduğunu düşündürmektedir.

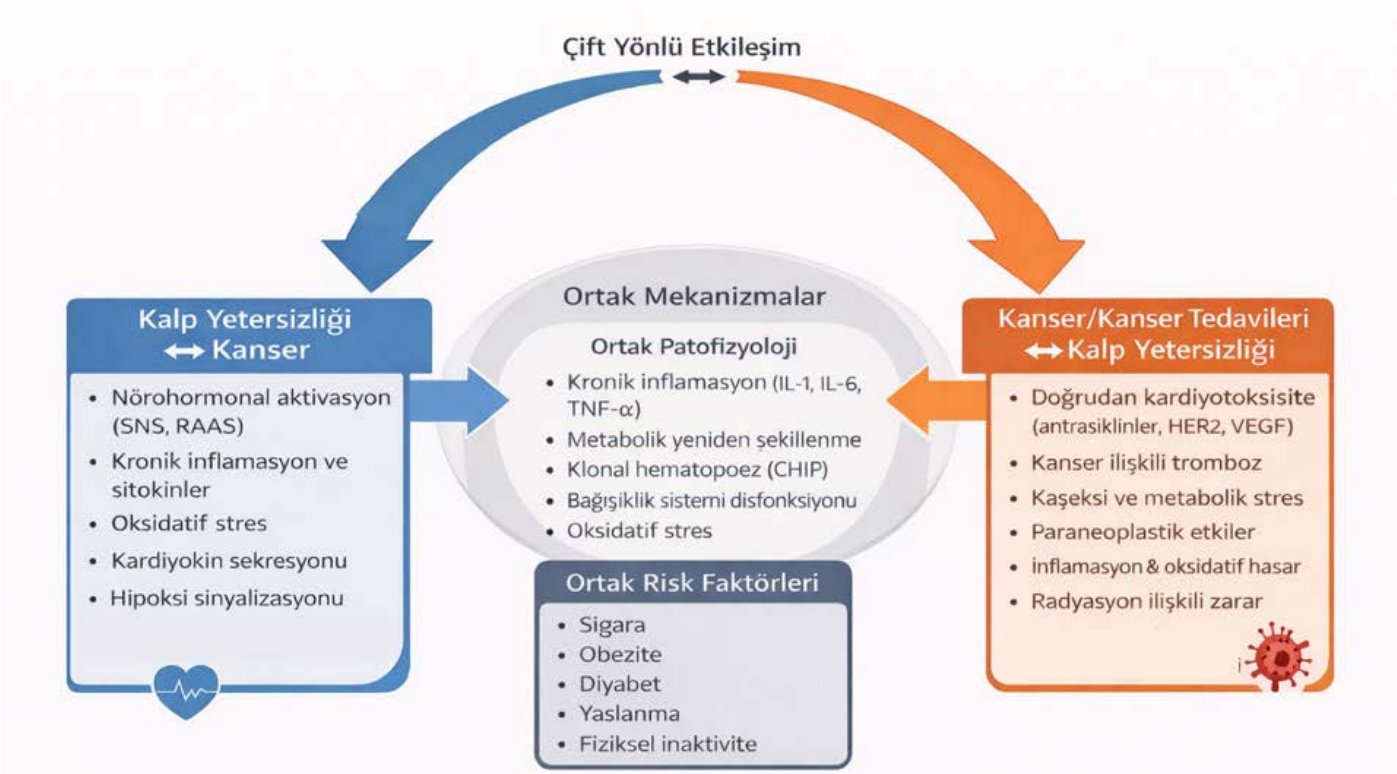
Bu nedenle, KY tanısı alan bir hastada malignite gelişimi yalnızca yeni bir hastalığın eklenmesi anlamına gelmez; semptomların örtüşmesi, tedavi yaklaşımlarının etkileşimi ve ilaç toksisitesi nedeniyle yönetimi güçleştiren ve prognozu olumsuz etkileyen kompleks bir klinik tablo ortaya çıkar. Güncel veriler hem azalmış hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY kohortlarında kansere bağlı ölümlerin kardiyovasküler olmayan mortalite içinde giderek daha büyük bir paya sahip olduğunu göstermektedir.[531] KY ve kanser arasındaki çift yönlü etkileşim Şekil 39'da özetlenmiştir ve bu etkileşim, klinik yönetimde entegre kardiyo-onkoloji yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır.

KY ve kanser inflamasyon, nörohormonal aktivasyon, oksidatif stres ve metabolik yeniden şekillenme gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar üzerinden birbirlerini karşılıklı olarak etkiler. KY tümör gelişimini ve progresyonunu kolaylaştırırken, kanser ve kanser tedavileri kardiyotoksisite ve sistemik etkiler yoluyla KY'nin gelişimine veya kötüleşmesine katkıda bulunur.

KY Olan Hastalarda Kanser Yönetimi

Önceden KY bulunan hastalarda yeni kanser tanısı konulması, kardiyovasküler ve onkolojik süreçlerin birbirini karşılıklı olarak etkilediği kompleks bir klinik durumu temsil eder. Bu hasta grubu çoğu kanser klinik çalışmasından dışlandığı için, tedaviye ilişkin kararlar sınırlı kanıtlara ve büyük ölçüde uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu nedenle yönetim, standart algoritmalardan ziyade bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ve multidisipliner yaklaşım gerektirir.[18]

Kanser tanısı alan ve önceden KY bulunan hastalarda ilk adım, mevcut KY tedavisinin optimize edilmesidir. Kılavuz temelli medikal tedavinin sürdürülmesi ve hastaların hipervolemi, aritmi, egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluk gibi kötüleşme bulguları açısından yakın izlenmesi gereklidir. Ancak klinik pratikte, kanser tedavisi sırasında gelişebilen hipotansiyon, akut böbrek hasarı, elektrolit dengesizlikleri ve kaşeksi gibi durumlar, KY tedavisinin optimal dozlarda sürdürülmesini güçleştirebilir ve sıklıkla tedavinin azaltılmasını veya geçici olarak kesilmesini gerektirebilir. Bu durum, kardiyak stabilitenin korunmasını zorlaştıran önemli bir klinik sorundur.[532]



Şekil 39. KY ve kanser arasındaki çift yönlü ilişki.

KY ve kanser inflamasyon, nörohormonal aktivasyon, oksidatif stres ve metabolik yeniden şekillenme gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar üzerinden birbirlerini karşılıklı olarak etkiler. KY tümör gelişimini ve progresyonunu kolaylaştırırken, kanser ve kanser tedavileri kardiyotoksisite ve sistemik etkiler yoluyla KY'nin gelişimine veya kötüleşmesine katkıda bulunur.

Önemli bir nokta, yalnızca doğrudan kardiyotoksik olduğu bilinen ajanların değil, kardiyotoksik olmadığı düşünülen tedavi yaklaşımlarının da dolaylı mekanizmalarla akut dekompanse KY'yi tetikleyebilmesidir. Kemoterapi öncesi uygulanan profilaktik hidrasyon, kortikosteroid premedikasyonu, enfeksiyonlar ve akut böbrek hasarı gibi nonkardiyak komplikasyonlar, mevcut kardiyak rezervi sınırlı olan hastalarda klinik kötüleşmeye yol açabilir. Bu nedenle tedavi süresince volüm durumunun dikkatle izlenmesi ve gerektiğinde diüretik tedavi başta olmak üzere kardiyak ilaçların dinamik olarak yeniden düzenlenmesi önemlidir.[527]

Kanser tedavilerinin kardiyotoksik etkileri açısından ise mevcut veriler sınırlıdır; çünkü önceden KY bulunan hastalar prospektif çalışmalarda büyük ölçüde dışlanmıştır. Özellikle antrasiklinler, anti-HER2 tedavileri ve çeşitli hedefe yönelik ajanlara ilişkin güvenlik verileri çoğunlukla daha hafif kardiyak disfonksiyonu olan hastalara dayanmaktadır. Bu nedenle, bu tedavilerin orta-ileri derecede veya semptomatik KY bulunan hastalarda güvenliği net değildir ve daha düşük riskli popülasyonlardan elde edilen verilerin bu hasta grubuna doğrudan genellenmesi uygun değildir.[527]

Kanser tedavisinin planlanmasında en önemli zorluklardan biri, kardiyak toksisite riski ile onkolojik fayda arasındaki dengenin kurulmasıdır. KY hem tedavi toleransını azaltmakta hem de agresif onkolojik tedavilerin uygulanmasını sınırlayabilmektedir. Bu durum bazı hastalarda suboptimal kanser tedavisine yol açabilmekte ve sonuç olarak onkolojik prognozu olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin, agresif malignitelerde standart tedavi olan kardiyotoksik ajanların kullanılamaması veya sınırlı kullanılması, sağkalım üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.[529,527]

Buna ek olarak, kanser ve KY birlikteliğinde tromboz ve kanama riski arasındaki dengeyi sağlamak önemli bir diğer klinik güçlük alanıdır. Her iki durum da venöz tromboemboli riskini artırırken, kemoterapiye bağlı trombositopeni, gastrointestinal tümörler ve invaziv girişimler kanama riskini belirgin şekilde yükseltebilir. Bu nedenle antikoagülasyon kararları dikkatli bireyselleştirilmiş değerlendirme gerektirir ve çoğu zaman kardiyoloji ve onkoloji ekipleri arasında yakın iş birliği ile alınmalıdır.[529]

Radyoterapi planlanan ve kardiyak cihazı bulunan hastalarda da özel bir değerlendirme gereklidir. İmplante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör veya pacemaker taşıyan hastalarda, cihazın radyasyon alanı içindeki konumu, pacemaker bağımlılığı ve planlanan dozun cihazın fonksiyonu üzerindeki etkisi önceden değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda cihazın yerinin değiştirilmesi veya alternatif stratejiler düşünülmelidir.[529]

Sonuç olarak, önceden KY bulunan ve kanser tanısı alan hastalarda yönetim; KY tedavisinin optimizasyonu, yakın klinik ve hemodinamik izlem, tedaviye bağlı ve tedavi dışı tetikleyicilerin erken tanınması, KY tedavisinin sürekliliğinin sağlanması, antikoagülasyon stratejilerinin dikkatli planlanması ve kanser tedavisine ilişkin risk–yarar dengesinin kapsamlı şekilde değerlendirilmesini içermelidir. Bu süreç, kardiyoloji ve onkoloji başta olmak üzere

Tablo 56. Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçların kanser üzerine etkilerinin özeti

İlaç sınıfı	Preklinik etki	Klinik etki	Klinik yorum
Beta blokerler[534]	Antiproliferatif, anti-anjiyojenik etkiler	Nötr / çelişkili; bazı analizlerde progresyonsuz sağkalım lehine sinyal	Kanser üzerine net klinik fayda gösterilmemiştir; KY endikasyonu varsa tedavi sürdürülmelidir
ACE inhibitörleri/Anjiyotensin Reseptör Blokerleri[535]	Tümör büyümesi ve anjiyogenez üzerinde baskılayıcı etkiler	Genel olarak nötr–heterojen; bazı alt gruplarda sağkalım lehine sinyal	Kanser riski açısından tedavi değişikliği önerilmez
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri[536]	Sınırlı ama olası antiproliferatif etki	Büyük ölçüde nötr; spironolakton için belirgin kanser artışı gösterilmemiştir	Klinik veri sınırlıdır; rutin değişiklik gerektirmez
Anjiyotensin reseptör–neprilizin inhibitörleri[537]	Yetersiz veri	Belirsiz; gözlemsel verilerde olası yararlı sinyal	Kanser üzerine etkisi konusunda yeterli ve doğrulanmış kanıt yoktur
SGLT2 inhibitörleri[538]	Metabolik ve antiproliferatif etkiler	Genel olarak nötr; toplam kanser riski artışı gösterilmemiştir	Kanser açısından tedavi kararını değiştirecek düzeyde veri yoktur

ACE, Anjiyotensin dönüştürücü enzim; SGLT2, Sodyum-glukoz kotransporter-2, KY, Kalp yetmezliği. Klinik etkiler mevcut literatürde bildirilen genel eğilimleri yansıtmaktadır.

ilgili disiplinlerin birlikte karar verdiği, dinamik ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

KY Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kanser Üzerine Etkileri

KY tedavisinde kullanılan temel ilaç sınıflarının kanser gelişimi ve prognozu üzerindeki etkileri son yıllarda artan ilgi görmektedir. Deneysel çalışmalarda beta blokerler, RAAS inhibitörleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ve sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri için çoğunlukla antiproliferatif, anti-anjiyojenik ve antiinflamatuvar etkiler bildirilmiştir.

Bununla birlikte, klinik veriler bu bulguları tutarlı biçimde desteklememekte; çoğu çalışma kanser insidansı ve prognozu açısından nötr veya çelişkili sonuçlar göstermektedir. Mevcut verilerin önemli bir kısmı KY popülasyonu dışındaki hasta gruplarından elde edilmiştir ve bu nedenle doğrudan genellenebilirliği sınırlıdır. Bu nedenle güncel kanıtlar, KY tedavisinin kanser gelişimi veya prognozu üzerindeki olası etkiler nedeniyle değiştirilmesini desteklememektedir. Klinik yaklaşımda esas olan, kanıt temelli KY tedavisinin sürdürülmesidir.[533]

Tablo 56'da ilaç sınıfı bazlı klinik özetler sunulmaktadır ve bu bulgular, farklı ilaç sınıfları arasında heterojen sonuçlara işaret etmektedir. Beta blokerlere ilişkin veriler değişken olup, non-selektif ve β2 blokajı olan ajanlarda (örneğin propranolol) antitümör etkilerin daha belirgin olduğu, selektif β1 blokerlerde ise bu etkinin sınırlı kaldığı görülmektedir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler için bazı çalışmalarda olası yarar sinyalleri bildirilmiş olmakla birlikte, sınıf düzeyinde tutarlı ve kesin sonuçlar elde edilememiştir. MRA ve anjiyotensin reseptör–neprilizin inhibitörleri için mevcut klinik veriler daha sınırlıdır. SGLT2 inhibitörlerinde ise toplam kanser riski açısından genel olarak nötr bir etki izlenmektedir.

HAFIZA KUTUSU

1. KY ve kanser, ortak risk faktörlerinin ötesinde çift yönlü etkileşen iki hastalıktır.
2. KY, kronik inflamasyon ve nörohormonal aktivasyon yoluyla tümör gelişimini kolaylaştırabilir..
3. Kanser ve tedavileri, kardiyotoksisite ve sistemik stres ile KY'yi kötüleştirir.
4. Semptom örtüşmesi tanıyı geciktirir ve klinik yönetimi zorlaştırır.
5. KY varlığı, kanser tedavi seçeneklerini sınırlar ve prognozu olumsuz etkiler.

Kanser Hastasında Kardiyak İmplante Edilebilir Elektronik Cihaz Yönetimi

Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar (KİEC); bradiaritmi tedavisinde kullanılan kalp pilleri (pacemaker), ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla kullanılan implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatörler (ICD) ve kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan kardiyak resenkronizasyon tedavisini (KRT) kapsamaktadır.[539] KİEC'ler, nadiren kemoterapi ile de olmakla birlikte, özellikle radyoterapi tedavi süreçlerinden etkilenebilmektedir.[540,541] KİEC implante edilen hastaların yaklaşık %13,3'ünde kanser öyküsü bulunurken, %3,8'inde aktif kanser mevcuttur.[542] Bu nedenle kanser hastalarında KİEC yönetimi klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu bölümde, radyoterapi sürecinde KİEC'lerin izlenmesi ve yönetimi ele alınacaktır.

Radyoterapi Sürecinde KİEC Yönetimi

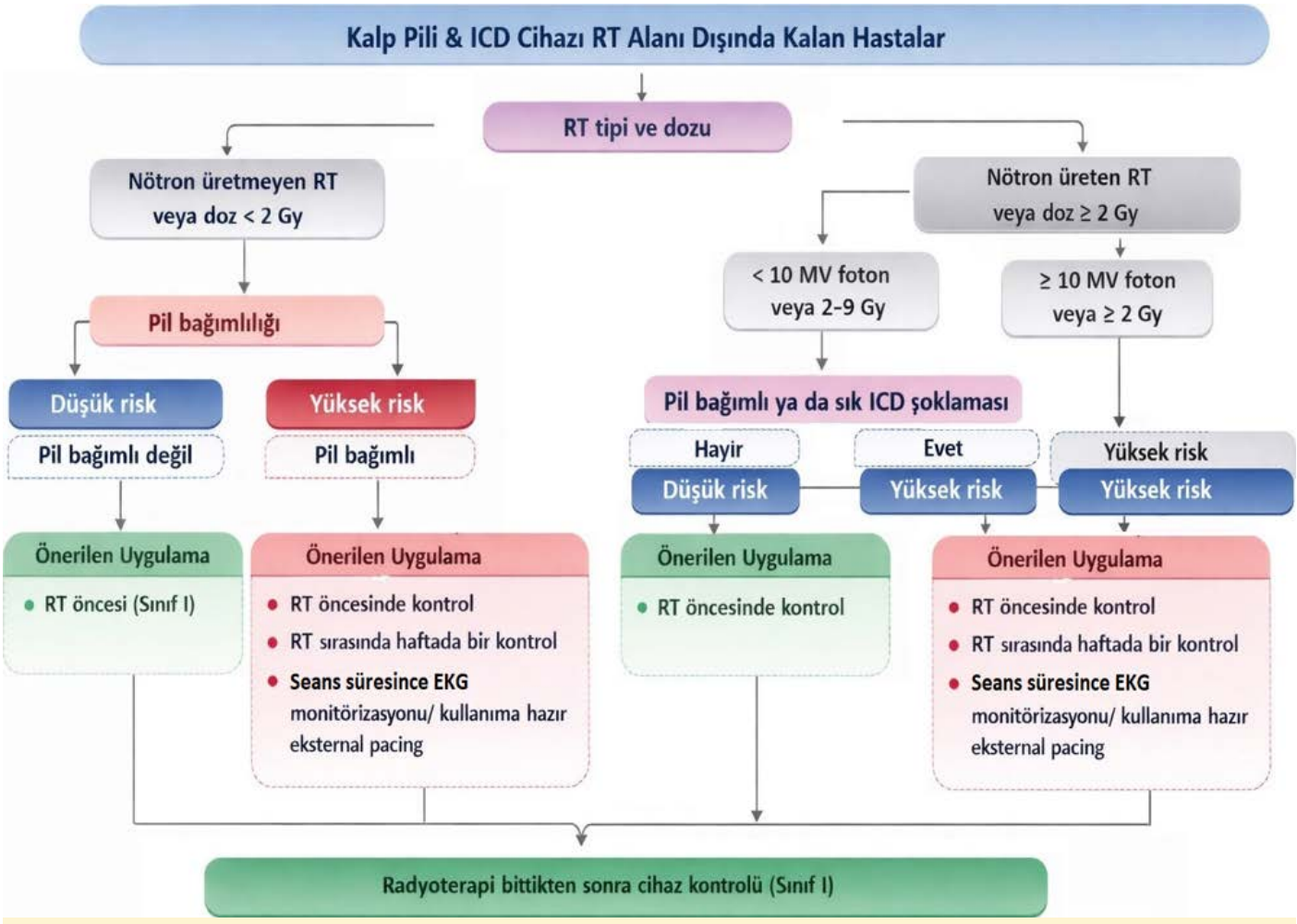
Radyoterapi, tümör hücrelerinde DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne yol açan temel bir tedavi yöntemidir. Klinik uygulamada genellikle fraksiyonlara bölünerek uygulanır ve farklı fraksiyonasyon şemaları kullanılabilir. Kullanılan radyasyon türü ve uygulama yöntemi, tümörün özelliklerine göre değişiklik gösterebilir. Radyoterapiye ilişkin ayrıntılı bilgiler bu dokümanın ilgili bölümünde ayrıca ele alınmıştır.

Radyoterapi uygulaması sırasında kalp pili veya ICD fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu etkiler genel olarak üç ana grupta değerlendirilmektedir. İlk olarak, tedavi süresince cihaz ile geçici etkileşimler gelişebilir; bunlar arasında aşırı algılama (oversensing), uygunsuz şok uygulaması veya pacing fonksiyonunda geçici bozulmalar yer alır. İkinci olarak, cihaz güvenlik mekanizması nedeniyle kendini sıfırlayarak yedek (backup) moda geçebilir ve bu durum çoğu zaman yeniden programlama ile düzeltilebilir. Daha nadir ancak klinik açıdan önemli olan üçüncü durum ise cihazın elektronik bileşenlerinde kalıcı hasar gelişmesidir.[540,543]

Radyoterapiye bağlı cihaz disfonksiyonu riski, cihazın maruz kaldığı toplam radyasyon dozu ile yakından ilişkilidir. Özellikle yüksek enerjili foton ışınlarının kullanıldığı durumlarda (≥10 MV) oluşan nötron emisyonu, cihaz arızası açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kalp pili veya ICD'nin mümkün olduğunca radyoterapi alanı dışında konumlandırılması önerilir. Ayrıca cihazın maruz kalacağı kümülatif dozun kalp pilleri için yaklaşık 2 Gy'nin, ICD'ler için ise 1 Gy'nin altında tutulması hedeflenmelidir.[544] Tedavi planlamasında mümkün olduğunda foton ışın enerjisinin 10 MV'nin altında tercih edilmesi önerilmektedir. Daha yüksek enerji kullanımının gerekli olduğu ve cihazın radyasyon alanı dışında bırakılmasının mümkün olmadığı durumlarda hastaların yakın klinik takibi ve cihaz fonksiyonlarının düzenli olarak değerlendirilmesi gereklidir. Pil bağımlılığı bulunan ve tedavi sürecinde yüksek risk taşıyan olgularda cihazın karşı tarafa taşınması (relokasyon) düşünülebilir. Buna karşılık, cihazın alacağı toplam dozun 5 Gy'nin altında olduğu durumlarda risk genellikle düşüktür ve cihazın yerinin değiştirilmesi çoğu zaman gerekli değildir. Radyoterapi uygulanmadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra cihazın kontrol edilmesi önerilmektedir.[540,541]

Radyoterapiye Bağlı Risk Sınıflandırması ve Kılavuz Önerileri

Hastalar, planlanan radyoterapi uygulamasının türü, verilen doz ve tedavi alanına göre üç ana risk kategorisine ayrılmaktadır: düşük risk, orta risk ve yüksek risk.[545]



Şekil 40. Radyoterapi sürecinde KİEC'li hastaya yaklaşım (ESC kılavuzu önerisi).[541]

Düşük Risk Grubu

- Kullanılan X-ray enerjisinin 10 MV'nin altında olması veya elektron demeti enerjisinin 20 MeV'den düşük olması
- Hastanın kalp piline bağımlı olmaması
- Radyoterapinin toraks bölgesi dışında bir alana uygulanmasının planlanması
- Kalp pili ya da ICD cihazının maruz kalacağı tahmini radyasyon dozunun 2 Gy'nin altında olması
- Hastada ventriküler taşikardi öyküsünün bulunmaması

Orta Risk Grubu

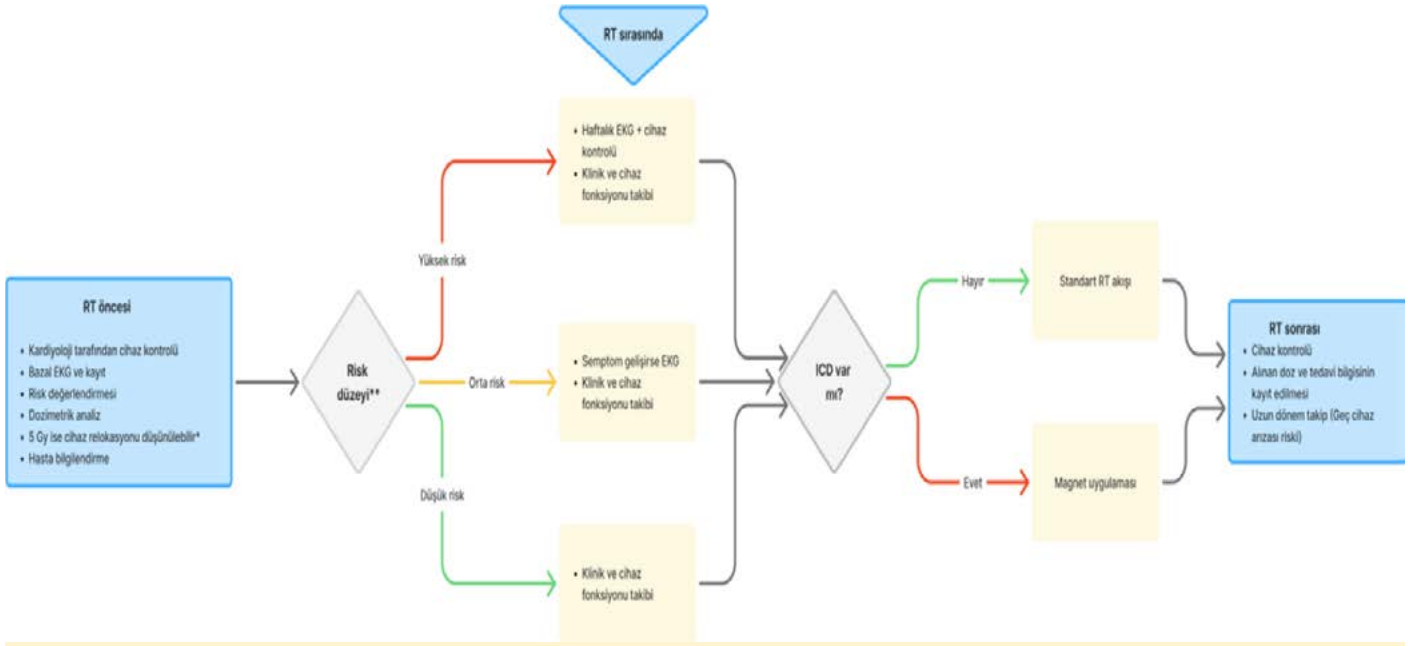
- Düşük risk ve yüksek risk kriterlerini karşılamayan tüm hastalar orta risk kategorisinde değerlendirilmektedir.

Yüksek Risk Grubu

- X-ray enerjisinin 10 MV veya üzerinde olması
- Elektron demeti enerjisinin 20 MeV veya daha yüksek olması
- Tedavide proton ışını veya karbon iyon ışını kullanılması
- Hastanın kalp piline bağımlı olması
- Kalp pili/ICD cihazının maruz kalmasının beklenen radyasyon dozunun 10 Gy'nin üzerinde olması
- Hastada ventriküler fibrilasyon öyküsü bulunması
- Daha önce ICD tedavisi uygulanmış olması

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2022 yılında yayımlanan kardiyoonkoloji kılavuzunda da kalp pili veya ICD taşıyan hastalar için benzer bir risk sınıflandırması yapılmıştır. Bu kılavuza göre pil bağımlı olan hastalar, tekrarlayan ICD tedavisi öyküsü bulunanlar ve cihazın da dahil olduğu toraks bölgesine ≥5 Gy dozda radyoterapi planlanan ya da cihazın doğrudan ışın alanında olmadığı ancak ≥10 Gy doz uygulanacak bir bölgeye RT planlanan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, pil bağımlı olmayan ve ICD tedavisi öyküsü bulunmayan hastalarda cihazın da dahil olduğu toraks bölgesine <5 Gy dozda radyoterapi planlanması veya cihazın yer almadığı bir bölgeye <10 Gy doz uygulanacak olması durumunda hastalar düşük risk grubunda değerlendirilmektedir.[541]

Cihazın da bulunduğu toraks bölgesine radyoterapi uygulanması planlanıyorsa, mümkün olduğunca toplam radyasyon dozunun sınırlandırılması önerilmektedir. Eğer daha yüksek dozun uygulanması kaçınılmaz ise, cihazın farklı bir anatomik bölgeye taşın-



Şekil 41. Radyoterapi sürecinde KİEC'li hastaya yaklaşım.[546]

***Relokasyon kararı: hedef hacim, beklenen doz dağılımı, cihaz tipi ve hastaya özgü klinik faktörlere göre bireyselleştirilir; her durumda gerekli değildir. **Risk değerlendirme kriterleri makale içerisinde anlatılmıştır.**

ması (relokasyon) seçeneği göz önünde bulundurulabilir. Ayrıca tüm hastalarda radyoterapi başlamadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra cihaz fonksiyonlarının kontrol edilmesi önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise buna ek olarak haftalık cihaz kontrollerinin yapılması ve radyoterapi sırasında ritim monitörizasyonunun sağlanması tavsiye edilmektedir. Olası acil durumlara hazırlıklı olmak amacıyla yüksek riskli hastalarda gerektiğinde kullanılmak üzere eksternal pacing sisteminin hazır bulundurulması da öneriler arasında yer almaktadır.[541]

Cihazın doğrudan ışın alanı dışında kaldığı durumlarda uygulanması gereken yaklaşım ve izlem önerileri ise 2022 ESC Kardiyoonkoloji kılavuzunda ayrıca özetlenmiştir (Şekil 40). Bu kılavuz ve benzer literatür temel alınarak oluşturduğumuz modifiye algoritma, genel olarak KİEC'li hastalarda RT sırasında hasta yaklaşımına katkı sağlayabilir (Şekil 41).[546]

Radyoterapi Sürecinde KİEC Disfonksiyonu

Radyoterapi planlanan hastalarda kardiyak implantable edilebilir elektronik cihaz (KİEC) bulunma oranının yaklaşık %1 olduğu bildirilmektedir. Radyoterapiye bağlı KİEC disfonksiyonu ise uygulanan radyasyon dozu, kullanılan ışın enerjisi ve cihazın tipi gibi faktörlere bağlı olarak değişmekte olup literatürde %4 ile %20 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.[547,548] Az sayıda özefagus kanseri hastasını içeren retrospektif gözlemsel bir çalışmada, kardiyak cihazların maruz kaldığı ortalama kümülatif radyasyon dozunun 1,8 Gy olduğu bildirilmiştir. Radyoterapi tamamlandıktan sonra 1 yıla kadar sürdürülen izlem sürecinde hastaların hiçbirinde cihaz fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır.[549] Başka bir gözlemsel çalışmada ise 252 kanser hastasının radyoterapi süresince gerçekleştirilen kalp pili kontrolleri analiz edilmiştir. Bu çalışmada radyoterapi ile ilişkili cihaz disfonksiyonu oranı %2,8 olarak rapor edilmiştir. En sık karşılaşılan problem, cihazın kendisini yedek (backup) moda alması şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca bir hastada cihazın pil kontrol sistemi tarafından okunamaması durumu bildirilmiştir. Bunun yanında prematür jeneratör deplesyonu hastaların yaklaşık %1,2'sinde gözlenmiştir.[550]

Kalp pili veya ICD taşıyan ve büyük çoğunluğu kalıcı pacemaker olan 441 hastanın radyoterapi sürecinde cihaz disfonksiyonu açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 17 hastada cihaz fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Gelişen cihaz disfonksiyonlarının hiçbirinin klinik olarak semptom oluşturmadığı ve tamamının rutin cihaz kontrolleri sırasında fark edildiği bildirilmiştir. Yapılan regresyon analizinde cihaz disfonksiyonu gelişimi ile ilişkili başlıca faktörlerin foton beam enerjisinin ≥10 MV olması, radyoterapi uygulanan alanın diyaframın üzerinde yer alması ve cihazın ICD özellikli olması olduğu gösterilmiştir.[551]

Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde ise 17 retrospektif çalışma değerlendirilmiştir. Bu analizde, ICD özellikli cihazlarda radyoterapi ile ilişkili cihaz disfonksiyonunun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca ≥10 MV foton enerjisinin kullanılması ve nötron üreten radyoterapiye maruz kalmanın cihaz disfonksiyonu gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık, radyoterapinin toraks bölgesine veya toraks dışındaki bir bölgeye uygulanmasının cihaz disfonksiyonu gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir.[547]

Sonuç

Radyoterapi planlanan hastalarda KİEC varlığı tedavi planlaması ve izlem açısından özel dikkat gerektiren bir durumdur. Uygun risk sınıflandırması yapılması, radyasyon dozunun dikkatle planlanması ve tedavi sürecinde cihaz fonksiyonlarının düzenli olarak değerlendirilmesi cihaz disfonksiyonu riskini azaltmada kritik öneme sahiptir. Kardiyoloji ve radyasyon onkolojisi ekipleri arasındaki multidisipliner iş birliği, bu hastalarda güvenli ve etkin tedavi sağlanmasında temel rol oynamaktadır.

HAFIZA KUTUSU

1. KİEC'ler RT sırasında geçici etkileşimden kalıcı hasara uzanan disfonksiyonlar gösterebilir.
2. Disfonksiyon riski; toplam doz, ışın enerjisi (özellikle ≥10 MV) ve nötron oluşumu ile yakından ilişkilidir; ICD'ler kalp pillerine göre daha yüksek risk taşır.
3. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılmalı; izlem ve cihaz kontrolleri bu risk düzeyine göre planlanmalıdır.
4. Cihaz relokasyonu rutin değildir; hedef hacim, doz dağılımı, cihaz tipi ve klinik faktörlere göre bireyselleştirilmelidir.

Turk Kardiyol Dern Ars 2026;54(Suppl 2):S114-S117

Koroner Arter Hastalığı Olan Kanser Hastalarında Kardiyovasküler Yaklaşım

Koroner arter hastalığı (KAH) ve maligniteler, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almakta olup, ileri yaş, sigara kullanımı, obezite, diyabet mellitus, dislipidemi ve sistemik inflamasyon gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle sıklıkla aynı hasta popülasyonunda birlikte görülmektedir.[552] Kanser tedavisindeki son yıllardaki önemli ilerlemeler, sağkalım oranlarını anlamlı biçimde artırmış olsa da, birçok antineoplastik ajanın kardiyotoksik potansiyeli özellikle mevcut KAH tanısı olan bireylerde yeni ve karmaşık klinik sorunları gündeme getirmiştir.[3,9] Bu hasta grubu, kanser tedavisinin etkinliğinin korunması ile kardiyovasküler güvenliğin sağlanması arasında hassas bir denge kurulmasını gerektiren, multidisipliner yaklaşım zorunluluğu olan özel bir klinik alt popülasyonu temsil etmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu, kanser tedavisine başlanmadan önce kapsamlı kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmasının, tedavi süresince düzenli kardiyak izlemin sürdürülmesinin ve kardiyologlar ile onkologlar arasında multidisipliner iş birliğinin sağlanmasının önemini vurgulamaktadır.[3] Ayrıca, 2024 ESC Kronik Koroner Sendromların Yönetimi Kılavuzu ile 2023 ESC Akut Koroner Sendromlar Kılavuzu, eş zamanlı onkolojik tedavi gören hastalarda iskemik riskin değerlendirilmesi, anti-iskemik ve antitrombotik tedavilerin yönetimi ve girişimsel işlemlerle ilişkili komplikasyonların en aza indirilmesi için temel çerçeveler sunmaktadır.[553,554] Bu kılavuzların bütünleştirilmesi, giderek büyüyen kardiyo-onkoloji hasta popülasyonunda kanıta dayalı ve güvenli bir klinik yönetimin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümün amacı, yerleşik KAH tanısı olan hastalarda kanser tedavisinin yönetimine ilişkin güncel kanıtları ve kılavuz temelli önerileri gözden geçirmek; özellikle klinik karar verme süreçleri, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve kardiyoloji ile onkoloji ekipleri arasındaki multidisipliner iş birliği üzerine odaklanmaktır.

Kanser ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki Patofizyolojik ve Terapötik Etkileşimler

Yerleşik KAH tanısı olan hastalarda kanser tedavisinin uygulanması, iskemik riski artırabilen karmaşık patofizyolojik ve farmakolojik etkileşimlere yol açmaktadır. Hem malignitenin kendisi hem de uygulanan tedavi yöntemleri, inflamasyon, oksidatif stres, endotel hasarı ve tromboz gibi örtüşen mekanizmalar aracılığıyla koroner dolaşımın bozulmasına katkıda bulunmaktadır.[435,555]

Kanser, sitokin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve trombosit agregasyonu ile karakterize kronik bir sistemik inflamatuvar ve hiperkoagülatif durum oluşturur.[556] Bu patofizyolojik ortam, aterosklerotik plakların ilerlemesini ve destabilizasyonunu hızlandırarak miyokard iskemisi riskini artırır.[556] Tümöre bağlı anemi, kaşeksi ve metabolik bozukluklar ise miyokardiyal oksijen sunumunu bozarken oksijen talebini artırır; bu durum, obstrüktif lezyonlar bulunmasa dahi iskemik olayları tetikleyebilir.[557,558]

Kanserin sistemik etkilerine ek olarak, antikanser tedaviler endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve tromboz yoluyla koroner riski daha da artırabilir.[435] Bazı antikanser ilaç sınıflarının vazospazm, endotel hasarı, mikrovasküler disfonksiyon ve immün aracılı inflamasyon gibi mekanizmalar üzerinden koroner olay riskini yükselttiği bilinmektedir. Bu ajanlar arasında, floropirimidinler (5-fluorourasil ve kapesitabin) akut iskemik olaylarla en sık ilişkilendirilen ilaçlardır.[123] Bu ajanların kardiyotoksik etkileri genellikle koroner vazospazm ve endotel kaynaklı nitrik oksit biyoyararlanımının azalması sonucu ortaya çıkar; bu da obstrüktif koroner hastalık bulunmasa bile anjina, elektrokardiyografik değişiklikler veya

Tablo 57. Başlıca antikanser ajanlar ve bunların koroner toksisite mekanizmalarının özeti

İlaç sınıfı/ajan	Koroner toksisitenin temel mekanizması	Klinik bulgular
Fluoropirimidinler (5-FU, Kapesitabin)	Koroner vazospazm; Azalmış nitrik oksit biyoyararlanımı; Artmış endotelin-1 salınımı	Anjina, iskemi, aritmi, miyokard enfarktüsü (çoğunlukla obstrüksiyon olmaksızın)
VEGF İnhibitörleri (Bevacizumab, Aksitinib, Ramusirumab, Sunitinib, Sorafenib, Lenvatinib)	Endotel hasarı; azalmış nitrik oksit; artmış endotelin-1 salınımı	Hipertansiyon, tromboz, plak destabilizasyonu, iskemi
Tirozin Kinaz İnhibitörleri (Nilotinib, Ponatinib, Dasatinib)	Trombosit aktivasyonu, oksidatif stres, mikrovasküler iskemi, arteriyel oklüzyon	Anjina, miyokard enfarktüsü, ekstremite iskemisi, inme
İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri (Nivolumab, İpilimumab, Pembrolizumab, Atezolizumab)	Bağışıklık aracılı vasküler inflamasyon; T hücre kaynaklı plak destabilizasyonu	Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi
Platin Türevleri (Sisplatin, Karboplatin)	Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, vazokonstriksiyon	Tromboz, iskemi, metabolik sendrom (uzun dönem)
Radyoterapi (Göğüs / Mediastinal)	Hızlanmış ateroskleroz, endotel hasarı, fibrozis	Geç başlangıçlı koroner arter hastalığı, mikrovasküler disfonksiyon

miyokard enfarktüsü gelişimine yol açabilir. Semptomlar genellikle kemoterapinin ilk küründe ortaya çıkar ve tedavinin kesilmesiyle geriler, ancak yeniden başlatılması durumunda tekrar etme olasılığı yüksektir. Nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri semptomatik tedavinin temelini oluşturur; öte yandan, KAH ciddi iskemik komplikasyon riskini belirgin şekilde artırır.[3,123]

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri, monoklonal antikorlar (bevacizumab, ramucirumab) ve tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, axitinib, lenvatinib) dahil olmak üzere, başlıca endotel hasarı, azalmış nitrik oksit sentezi ve artmış endotelin-1 salınımı yoluyla vasküler toksisiteye neden olur.[559,561] Bu mekanizmalar özellikle mevcut aterosklerozu olan hastalarda hipertansiyon, tromboz ve plak destabilizasyonuna katkıda bulunur. VEGF inhibisyonu, vasküler rejenerasyonun bozulmasına ve mikrovasküler yoğunluğun azalmasına yol açarak miyokardiyal oksijen arz-talep dengesini olumsuz etkiler. İskemik olayların insidansı %1 ila %5 arasında değişmekle birlikte, subklinik endotel disfonksiyonunun daha sık görüldüğü düşünülmektedir.[555,559] Optimal kan basıncı kontrolü, risk faktörlerinin düzenlenmesi ve düzenli kardiyovasküler izlem bu toksisiteye karşı temel önleyici stratejilerdir.[3]

VEGF dışındaki hedeflere yönelik tirozin kinaz inhibitörleri, özellikle nilotinib, ponatinib ve dasatinib, trombosit aktivasyonu ve mikrovasküler bozulma gibi mekanizmalarla iskemik kalp hastalığı riskini artırabilir.[560,561] Bu ajanlar, vasküler inflamasyon ve trombotik mekanizmaların tetiklenmesiyle aterosklerotik süreci hızlandırır ve yerleşik kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde bile arteriyel oklüzyona neden olabilir.

Programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (nivolumab, pembrolizumab), programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (atezolizumab, durvalumab) ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (ipilimumab) gibi hedefleri bloke eden immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) kendine özgü immün-inflamatuvar mekanizmalar yoluyla koroner toksisiteye neden olabilir. Miyokardit ve aritmilerin yanı sıra, ICI'ler aterosklerotik plaklarda T lenfosit aktivasyonu ve makrofaj infiltrasyonunu tetikleyerek ateroskleroz progresyonunu hızlandırabilir; bu da plak instabilitesine ve rüptürüne yol açabilir.[3,270,562,563] Nadir görülmekle birlikte, ICI ile ilişkili iskemik olaylar yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir; bu nedenle erken tanı, troponin takibi ve multidisipliner bir yönetim yaklaşımı büyük önem taşır.[3]

Özetle, kanser süreci ve modern antikanser tedavilerle ilişkili koroner toksisite, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, tromboz ve immün aktivasyonu içeren çok faktörlü bir patofizyolojik süreci yansıtmaktadır. Yüksek riskli ilaç sınıflarının ve hasta profillerinin tanınması, kardiyovasküler risk faktörlerinin optimizasyonu, olası ilaç etkileşimlerinin önlenmesi ve tedavi süresince hemodinamik parametreler ile biyobelirteçlerin dikkatli takibini içeren bireyselleştirilmiş önleme stratejilerinin uygulanmasını mümkün kılmaktadır. Bu yüksek riskli hasta grubunda, hem onkolojik etkinliği sürdürmek hem de kardiyovasküler güvenliği korumak için multidisipliner bir kardiyo-onkoloji yaklaşımı büyük önem taşımaktadır. Önemli antikanser ajanlar ve bunların koroner toksisite ile ilişkili mekanizmaları Tablo 57'de özetlenmiştir.

Kanser Tedavisi Öncesinde KAH Olan Hastalarda Kardiyovasküler Değerlendirme

Kanser tedavisine başlanmadan önce kapsamlı bir kardiyovasküler değerlendirme yapılması büyük önem taşımaktadır; özellikle bilinen veya şüpheli KAH tanısı olan ya da birden fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip hastalarda bu değerlendirme kritik öneme sahiptir. 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzları'na göre, risk sınıflandırması klinik öykü, eşlik eden hastalıklar ve potansiyel olarak kardiyotoksik ajanlara veya radyoterapiye önceki maruziyet gibi unsurları bütünleştirmelidir.[3] Bu tedavi öncesi değerlendirme, tedavi süresince iskemik olaylar, aritmiler veya kalp yetersizliği gelişme açısından yüksek riskli hastaların tanımlanmasını sağlar ve önleyici stratejilerin optimize edilmesine olanak tanır.

Temel kardiyovasküler değerlendirme; ayrıntılı kardiyovasküler öykü ve fizik muayenenin yanı sıra, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG), transtorasik ekokardiyografi ve yüksek duyarlıklı troponin ile natriüretik peptitler gibi kardiyak biyobelirteçlerin ölçümünü içermelidir.[3,563] Bu parametreler, hastanın başlangıç kardiyak fonksiyonunun ve subklinik miyokardiyal hasarın objektif olarak değerlendirilmesini sağlar ve tedavi süresince uzunlamasına izlem için referans noktası oluşturur. Ekokardiyografi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik fonksiyon, duvar hareket bozuklukları ve global longitudinal strain değerlendirmelerini içermelidir.

Yerleşik KAH bulunan, yüksek risk özellikleri taşıyan veya iskemik semptomları olan seçilmiş hastalarda, tedaviye başlanmadan önce iskemiyi değerlendirmek amacıyla stres ekokardiyografi veya miyokard perfüzyon görüntüleme gibi ek testlerin yapılması gerekebilir.[3] Tedavi öncesinde risk faktörlerinin modifikasyonu, özellikle kan basıncının, glisemik kontrolün ve lipid profilinin optimize edilmesini içermelidir. Kardiyoprotektif tedaviler; özellikle daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş, çok damar hastalığı bulunan veya iskemik potansiyele sahip ajanlara maruz kalacak yüksek riskli bireylerde düşünülmelidir.[3,435]

Temel değerlendirme süreci, kardiyologlar, onkologlar ve gerektiğinde radyasyon onkolojisi uzmanlarını içeren multidisipliner bir yaklaşımı kapsamalıdır. Bu iş birliğine dayalı yaklaşım, onkolojik etkinliği kardiyovasküler güvenlikle dengeleyen bireyselleştirilmiş bir tedavi planının oluşturulmasını sağlar; böylece tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar en aza indirilir ve genel klinik sonuçlar iyileştirilir.

Kanserli Hastalarda Eşlik Eden Koroner Arter Hastalığının Kapsamlı Yönetimi

Yerleşik KAH olan kanser hastalarının yönetimi, onkolojik tedavi etkinliği ile kardiyovasküler güvenliğin dikkatle dengelenmesini gerektirir. Bu yüksek riskli hasta grubunda sistemik inflamasyon, trombotik süreçler ve endotel disfonksiyonu, iskemik olayların ortaya çıkmasına veya mevcut koroner hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle, kardiyoloji ve onkoloji ekipleri arasındaki yakın multidisipliner iş birliği, hem kanser hem de kardiyovasküler sonuçların optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir.[3,9,553]

Onkolojik tedaviye geçilmeden önce, mevcut kardiyovasküler komorbiditelerin optimal düzeyde stabilize edilmesi ve kanıta dayalı ikincil korunma yaklaşımlarının sürdürülmesi esastır. 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzuna göre, standart KAH tedavisinde yer alan beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), statinler ve antitrombosit ajanlar, kanserle ilişkili sitopeni ya da artmış kanama riski gibi durumlar tarafından kontrendike olmadıkça genellikle sürdürülmelidir.[3] Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) yolu üzerinden metabolize edilen statinlerin (örneğin simvastatin, atorvastatin), imatinib veya nilotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda olası ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatle uygulanması gerekmektedir.[555,561]

Antitrombotik tedavinin yönetimi, kardiyo-onkoloji pratiğinde en karmaşık alanlardan birini oluşturmaktadır. Yakın dönemde perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda dual antiplatelet tedavi devam ettirilmelidir; ancak kanama riskini azaltmak amacıyla kemoterapi protokolleriyle dikkatli bir şekilde uyumlu hale getirilmelidir.[3,9,553] Trombositopeni gelişmesi durumunda, multidisipliner bir değerlendirme sonrasında tekli antiplatelet tedaviye erken geçiş düşünülebilir.[2] Antikoagülasyon endikasyonu bulunan kanser hastalarında, daha az ilaç etkileşimi ve daha öngörülebilir farmakokinetik özellikleri nedeniyle varfarine kıyasla direkt oral antikoagülan veya düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmelidir.[3] Bununla birlikte, tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının ve trombosit sayısının yakından izlenmesi büyük önem taşır.[3]

KAH olan hastalarda kanser tedavisinin seçimi, hem koroner hastalığın stabil seyri hem de antikanser ajanların potansiyel iskemik etkileri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Floropirimidinler ve VEGF inhibitörleri, en sık koroner vazospazm ve endotel hasarı ile ilişkili ajanlardır; bu nedenle bu ilaçların kullanımı sırasında önceden mevcut iskeminin optimal kontrolü ve yakın kardiyak izlem büyük önem taşır. İskemik semptomların gelişmesi durumunda tedavi durdurulmalı ve antianginal tedaviye başlanmalıdır.[123,435,559] Yeniden tedaviye başlama kararı ise kardiyak değerlendirme ile bireyselleştirilmelidir. VEGF inhibitörlerine bağlı gelişen hipertansiyon durumunda, ACE inhibitörleri, ARB'ler veya dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile hızlı kan basıncı kontrolü sağlanması esastır.[3]

ICI ile tedavi edilen hastalarda, immün aktivasyon aterosklerotik plak progresyonunu hızlandırabilir; bu nedenle iskemik komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.[260,562,563] Tedavi süresince, kan basıncı, lipid profili ve gliseminin düzenli kontrolü ile ilaç etkileşimlerinden kaçınmak büyük önem taşır.[3] Akut koroner sendrom gelişen olgularda, kanser evresi, prognoz ve kanama riski dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tedavi kararı verilmelidir; ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünde primer perkütan koroner girişim tercih edilmelidir.[3] Onkolojik etkinlik ile kardiyovasküler güvenliği dengelemek için, tedavi planlamasının erken aşamalarından itibaren bütüncül bir kardiyo-onkoloji yaklaşımı hayati öneme sahiptir.

Kanserli Hastada Antiplatelet Tedavinin Yönetimi

Kanserli ve yüksek kanama riskli (HBR) hastalarda antiplatelet tedavinin yönetimi, 2024 ESC Kronik Koroner Sendrom ve 2023 ESC Akut Koroner Sendrom kılavuzları doğrultusunda bireyselleştirilmelidir.[553,554] Yüksek kanama riski (High Bleeding Risk, HBR), Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) tarafından tanımlanmıştır ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda en az bir majör veya en az iki minör kriterin varlığında hasta HBR olarak kabul edilir. Bu kriterler arasında aktif malignite, trombositopeni, anemi, kronik böbrek yetmezliği, yakın zamanda ciddi kanama öyküsü ve oral antikoagülasyon gereksinimi yer almaktadır; bu nedenle kanser hastaları sıklıkla HBR grubunda değerlendirilir. ESC kılavuzlarına göre, HBR hastalarda perkütan koroner girişim sonrası ilaç kaplı stent (DES) kullanımı ve kısa süreli dual antiplatelet tedavi (DAPT; 1–3 ay) uygulanması ve ardından tekli antiplatelet tedaviye geçilmesi önerilir (Sınıf I öneri).[553,554] Kanser hastalarında DAPT süresi mümkün olan en kısa güvenli süre ile sınırlandırılmalıdır.

Oral antikoagülasyon gereksinimi olan hastalarda, üçlü tedaviden (oral antikoagülan + aspirin + P2Y12 inhibitörü) kaçınılması veya en kısa süreyle sınırlandırılması ve sonrasında oral antikoagülan + tekli antiplatelet tedaviye geçilmesi önerilir (Sınıf I öneri).[553,554] Bu hasta grubunda P2Y12 inhibitörü olarak klopidogrel tercih edilmesi önerilir (Sınıf I öneri).

Trombositopeni varlığında antiplatelet tedavinin yoğunluğu ve süresi trombosit sayısına göre yeniden değerlendirilmelidir ve ciddi trombositopenide DAPT genellikle önerilmez. Tüm tedavi kararları, iskemik ve kanama riskleri birlikte değerlendirilerek kardiyoloji ve onkoloji ekiplerinin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımla bireyselleştirilmelidir.

Kanser Tedavisi Sırasında ve Sonrasında Kardiyovasküler İzlem

Kardiyovasküler izlem, özellikle mevcut KAH olan ve kanser tedavisinin iskemiyi şiddetlendirebileceği veya akut koroner olayları tetikleyebileceği hastalarda, kardiyo-onkoloji bakımının temel unsurlarından biridir. 2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu, tedaviye bağlı kardiyotoksisitenin erken dönemde saptanması ve yönetimini sağlamak amacıyla, kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılandırılmış bir izlem sürecinin gerekliliğini vurgulamaktadır.[3] İzlem stratejisi, hastanın başlangıçtaki kardiyovasküler risk profiline, uygulanan kanser tedavisinin türüne ve kardiyotoksik ajanlara maruz kalma düzeyine göre bireyselleştirilmelidir.

Başlangıçta kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması büyük önem taşır. Bu değerlendirme: kardiyovasküler öykünün alınması, risk faktörlerinin değerlendirilmesi, 12 derivasyonlu EKG ve transtorasik ekokardiyografi uygulamalarını içermelidir. Bu kapsamlı yaklaşım, hastanın kardiyak fonksiyonlarını başlangıçta belirlemeye ve mevcut iskemik değişiklikleri erken dönemde saptamaya olanak sağlar.[3] KAH tanısı bulunan veya çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda, yüksek duyarlılıklı troponin ve natriüretik peptitlerin (BNP veya NT-proBNP) ölçümü, subklinik miyokardiyal hasarı ve duvar gerilimini yansıtarak ek tanısal değer sağlar.[3,563] Bu biyobelirteçler, tedavi süresince risk sınıflandırması ve uzun dönem izlem açısından özellikle yararlıdır.

Aktif kanser tedavisi sürecinde kardiyovasküler izlemin temel amacı, iskemik bulguların, aritmi ve kalp yetersizliği belirtilerinin erken dönemde saptanması olmalıdır. Seri EKG kayıtları, dinamik ST-T değişikliklerinin, QT uzamasının veya yeni iletim bozukluklarının tanınmasına olanak sağlar. Yüksek riskli hastalarda ya da semptom gelişmesi durumunda ekokardiyografi tekrarlanmalı; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki değişiklikler, diyastolik fonksiyon parametreleri ve bölgesel duvar hareket bozuklukları değerlendirilmelidir. Fluoropirimidinler veya VEGF inhibitörleri gibi iskemiyi tetikleyebilen ajanlara maruz kalan hastalarda, olayların çoğunlukla ilk kemoterapi sikluslarında ortaya çıkması nedeniyle, bu dönemde düzenli troponin izlemi önerilmektedir.[3,9,435,563]

Tedavi tamamlandıktan sonra da uzun dönemli kardiyovasküler izlem büyük önem taşımaktadır, çünkü gecikmiş kardiyotoksisite aylar ya da hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda, yıllık kardiyovasküler takip kapsamında klinik muayene, EKG ve biyobelirteç değerlendirmesi önerilmektedir. Görüntüleme sıklığı ise uygulanan tedavi türü ve kardiyovasküler risk faktörlerinin devamlılığına göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle iskemiyi tetikleyen ajanlara maruz kalan veya mediastinal bölgeyi içeren radyoterapi alan KAH tanılı hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Bu hasta grubunda geç başlangıçlı koroner olaylar ve hızlanmış ateroskleroz gelişme olasılığı daha yüksektir.[3,9,435,563]

Sonuç

KAH tanılı kanser hastalarının yönetimi, onkolojik etkinlik ile kardiyovasküler güvenliği dikkatle dengeleyen bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Kanser tedavilerinin yaşam süresini uzatmasıyla birlikte, kardiyovasküler sağlığın korunması uzun dönem sonuçların belirleyici unsurlarından biri haline gelmiştir. Tedavi öncesinde yapılandırılmış kardiyak değerlendirme, tedavi süresince multidisipliner iş birliği ve yakın izlem, yüksek riskli hastaların erken saptanması ve tedaviye bağlı iskemik komplikasyonların azaltılması açısından kritik öneme sahiptir. Antitrombotik tedavinin bireyselleştirilmiş düzenlenmesi, uygun antikanser ajan seçimi ve hipertansiyon, dislipidemi ile diyabetin etkin kontrolü gibi yaklaşımlar kardiyo-onkolojik bakımın temelini oluşturur. Gelecekteki araştırmalar, kardiyovasküler stabiliteyi korurken kanser tedavisinin kesintisiz ve güvenli bir şekilde sürdürülmesini sağlayacak risk öngörü modelleri ve kardiyoprotektif protokollerin geliştirilmesine odaklanmalıdır.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser ve KAH sıklıkla birlikte görülür; bu durum, kardiyo-onkoloji yönetiminin önemini artırmaktadır.
2. Kanserin yol açtığı sistemik inflamasyon, endotel hasarı ve tromboz, kanser sürecinin aterosklerozu hızlandıran başlıca mekanizmalarıdır.
3. Fluoropirimidinler ve VEGF inhibitörleri, kanser tedavisine bağlı iskemi gelişiminin en yaygın nedenleridir.
4. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, immün aracılı plak instabilitesine ve akut koroner sendromlara yol açabilir.
5. Onkolojik tedaviye başlamadan önce kapsamlı kardiyovasküler değerlendirme yapılması esastır.
6. Beta blokerler, ACE inhibitörleri ve statinler gibi standart KAH tedavileri, mümkün olduğunca kanser tedavisi sırasında sürdürülmelidir.
7. Antitrombotik tedavi, kanama ve iskemik risklerin dengelenmesi için dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.
8. Seri EKG, biyobelirteç ve ekokardiyografi izlemi, kardiyotoksisitenin erken saptanmasını sağlar.
9. Kardiyoloji ve onkoloji ekipleri arasındaki multidisipliner iş birliği, hem kardiyak hem de onkolojik sonuçları iyileştirir.
10. Gelecekteki stratejiler, kişiselleştirilmiş risk öngörüsü ve kardiyoprotektif tedavi protokollerinin geliştirilmesine odaklanmalıdır.

Gebelik ve Kanser

Gebelik ve kanser birlikteliği, gebelik sırasında tanı alan maligniteler ile kanser tedavisi sonrası sağ kalan kadınlarda planlanan gebelikler olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

Kanser ve gebelik arasındaki etkileşim çift yönlüdür. Gebelik sırasında tanı alan maligniteler maternal morbidite ve mortaliteyi artırabilirken, kanser tedavilerinin kısa ve uzun dönem kardiyovasküler etkileri gebeliğin fizyolojik hemodinamik stresine karşı miyokardiyal toleransı azaltabilir. Özellikle kardiyotoksik tedavi öyküsü bulunan kadınlarda gebelik öncesi kardiyovasküler risk değerlendirmesi önem taşımaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu, kardiyotoksik tedavi öyküsü bulunan veya aktif kanser tedavisi alan gebelerin multidisipliner bir gebelik kalp ekibi tarafından değerlendirilmesini önermektedir (Sınıf I).[3] Bu bölümde, gebelikle ilişkili kanserler ve kanser sağ kalanlarında gebeliğin kardiyovasküler boyutu güncel literatür ışığında ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

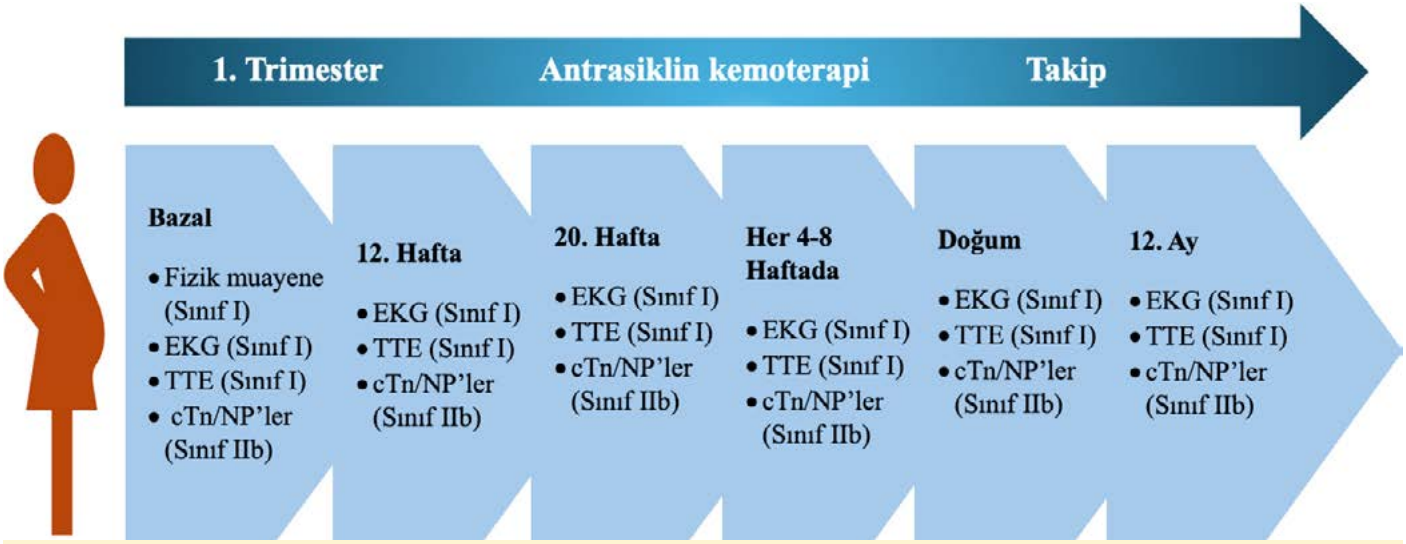
Sağ Kalan Kanser Hastalarında Gebelik

Çocukluk, adölesan veya genç erişkinlik döneminde kanser tedavisi almış kadınların sağkalım oranlarının artması, gebelik dönemindeki kardiyovasküler risklerin daha dikkatli değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Bu hasta grubunda temel sorun, kanser tedavilerinin özellikle miyokard üzerine geç dönem etkiler bırakabilmesidir. Antrasiklinler başta olmak üzere kardiyotoksik kemoterapi ajanları ve torasik radyoterapi yıllar sonra ortaya çıkabilen subklinik veya klinik sol ventrikül (SV) disfonksiyonuna yol açabilir. Bu durum, gebeliğin fizyolojik hemodinamik yükü ile birleştiğinde klinik olarak anlamlı kalp yetmezliği riskini artırabilir.[564,565]

2020 yılında yayımlanan kapsamlı bir meta-analiz, kanser tedavisi sonrası sağ kalan kadınlarda gebelik sırasında veya postpartum ilk 12 ay içinde gelişen SV disfonksiyonu ve kalp yetmezliği riskini değerlendirmiştir. Genel olarak kanserden sağ kalanlarda gebelikle ilişkili SV disfonksiyonu veya kalp yetmezliği insidansı düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, daha önce kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon (KTİ-KD) gelişmiş kadınlarda gebelikle ilişkili SV disfonksiyonu veya kalp yetmezliği gelişme olasılığının kontrol grubuna göre 47,4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, gebelik öncesi kardiyak fonksiyon rezervinin risk belirleyici temel faktör olduğunu açık biçimde ortaya koymaktadır. Aynı analizde, KTİ-KD öyküsünün yanı sıra genç yaşta kanser tanısı almak, yüksek kümülatif antrasiklin maruziyeti, torasik radyoterapi öyküsü ve kanser tedavisi ile ilk gebelik arasındaki sürenin uzun olması gebelikte kardiyovasküler olay riskini artıran önemli faktörler olarak tanımlanmıştır.[444] Bu durum, zaman içinde ilerleyebilen subklinik miyokard hasarının gebelikte artan hemodinamik yük ile dekompanse olabilmesi ile açıklanmaktadır.[566-568]

Bu veriler ışığında risk değerlendirmesinde yalnızca "kanser öyküsü" değil, özellikle önceden gelişmiş kardiyotoksisite varlığı belirleyici kabul edilmelidir. KTİ-KD öyküsü olmayan ve gebelik öncesi normal SV fonksiyonuna sahip kadınların büyük çoğunluğu gebeliği sorunsuz tamamlayabilmektedir. Buna karşılık, daha önce kardiyak disfonksiyon gelişmiş olanlar yüksek riskli grup olarak değerlendirilmelidir.

2022 ESC Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu bu yaklaşımı desteklemektedir. Buna göre, yüksek riskli sağ kalan kadın kanser hastalarında gebelik öncesi ve peripartum dönemde değerlendirme multidisipliner gebelik kalp ekibi tarafından yapılmalıdır (Sınıf I).[3] KTİ-KD öyküsü olan ve gebeliği planlayan hastalarda başlangıç kardiyovasküler değerlendirme (ayrıntılı öykü, fizik muayene, EKG, natriüretik peptitler ve ekokardiyografi) önerilmektedir (Sınıf I).[3] Ayrıca kardiyotoksisite riski taşıyan kanser tedavisi almış ancak



Şekil 42. Antrasiklin bazlı kemoterapi alan gebelerde kardiyak izlem protokolü.
cTn, kardiyak troponin; EKG, elektrokardiyogram; NP'ler, natriüretik peptitler; TTE, transtorasik ekokardiyografi.

bazal kardiyak değerlendirmesi yapılmamış hastalarda gebeliğin 12. haftasında ekokardiyografi yapılması önerilmektedir (Sınıf I).[3]

Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında gebelik öncesi danışmanlık sürecinde tedavi özetlerinin gözden geçirilmesi, kümülatif antrasiklin dozu ve radyoterapi alanlarının bilinmesi ve mevcut kardiyak fonksiyonun objektif olarak değerlendirilmesi gereklidir. Gebelik sürecinde izlem yoğunluğu, başlangıç risk profiline göre belirlenmeli; özellikle KTİ-KD öyküsü bulunan hastalar kardiyoloji ve perinatoloji uzmanlarının birlikte yer aldığı merkezlerde takip edilmelidir.

Sonuç olarak, kanser sağ kalanlarının çoğunda gebelik güvenli olmakla birlikte, daha önce kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon gelişmiş kadınlarda gebelikle ilişkili SV disfonksiyonu riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu nedenle gebelik planlaması öncesinde bireyselleştirilmiş kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmalı ve izlem stratejisi buna göre belirlenmelidir.

Gestasyonel Kanser (Gebelik İlişkili Kanser)

Literatürde "gestasyonel kanser" veya "gebelik ilişkili kanser" terimi, gebelik sırasında veya doğumdan sonraki ilk 12 ay içinde tanı alan herhangi bir kanser türünü ifade eder. Yaklaşık 1000 gebelikte 1 görülür ve maternal yaşla sıklığında artış beklenmektedir.[569] Meme, jinekolojik (servikal ve over), hematolojik (lenfoma, lösemi), kolorektal kanserler ve melanom gebe hastalarda en sık görülen kanser türleridir. Walters ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde gebelik ilişkili kanserin (GİK) maternal mortalitede yaklaşık 42 kat artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada GİK grubunda fetal/neonatal komplikasyonların 1,7 kat, neonatal ve infant mortalitesinin ise 1,6 kat arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu hastalarda venöz tromboembolizm riskinin yaklaşık 7 kat arttığı belirtilmiştir.[570,571]

Gebeliğin ilk trimesterinde kemoterapi uygulamasından konjenital anomali riskinin yüksek olması nedeniyle kaçınılır. Sitotoksik ajanların son iki trimesterdeki risk profilleri ise farklılık göstermektedir. Doğum ile kemoterapi kürünün son dozu arasında 3 haftalık ara bırakmak gerekir. Kanser tanısı alan gebe hastalarda kemoterapi öncesinde tıbbi öykü, fizik muayene, EKG, kardiyak biyobelirteçler ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirme yapılmalıdır.[572]

Gebelik kanseri etkileyebileceği gibi, kanser de gebeliği etkileyebilir; bu nedenle her iki durum da dikkatle incelenmelidir. Kardiyotoksik kanser tedavi endikasyonu olan gebe hastalar gebelik kalp ekibi ve kardiyo-onkoloji takımı tarafından değerlendirilmelidir (2025 ESC Kardiyovasküler Hastalık ve Gebelik Kılavuzu, Sınıf I). Ayrıca erken doğum riski nedeniyle bu hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine sahip merkezlerde izlenmesi önerilmektedir.[3,568]

Antrasiklin tedavisi planlanan gebe kanser hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sırasında kardiyak biyobelirteçlerin (NP ve cTn) ölçümü yararlı olabilir (Sınıf IIb). Şekil 41'de 2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu'nda önerilen antrasiklin bazlı kemoterapi alan gebelerde kardiyak izlem protokolü gösterilmektedir.

Kanser ve Peripartum Kardiyomiyopati

Peripartum kardiyomiyopati (PPKM), gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki ilk aylarda ortaya çıkan, başka bir kalp yetmezliği nedeni saptanmaksızın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) <%45 olması ile tanımlanan idiyopatik bir kardiyomiyopatidir. PPKM'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, gebeliğe bağlı hemodinamik yük artışı, anjiyojenik dengesizlik, inflamasyon, oksidatif stres ve genetik yatkınlık gibi mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.[564]

Son yıllarda kanser ve PPKM arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğini düşündüren veriler ortaya konmuştur.[573] Özellikle gebelik öncesinde kardiyotoksik kanser tedavilerine maruz kalmış olmanın, kanser tedavisi sonrası klinik olarak belirgin kardiyak disfonksiyon gelişmemiş olsa dahi, ilerleyen dönemde PPKM için bir risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir. Gebeliğin oluşturduğu fizyolojik kardiyak stres, daha önce kemoterapiye veya radyoterapiye bağlı gelişmiş olabilecek subklinik miyokardiyal hasarın üzerine eklendiğinde kardiyak rezervin yetersiz kalmasına ve PPKM gelişimine zemin hazırlayabilir.

Pfeffer ve ark. Almanya ve İsveç'ten 236 PPKM hastasının değerlendirildiği çalışmada, PPKM hastalarında kanser prevalansının yaş uyumlu kadın popülasyonuna göre yaklaşık 16 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kanser öyküsü PPKM'den önce olan hastalarda tam kardiyak iyileşme oranının, kanser öyküsü olmayan PPKM hastalarına kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle daha önce kardiyotoksik tedavi (antrasiklinler ve/veya torasik radyoterapi) almış hastalarda kardiyak fonksiyonun tam düzelmesinin geciktiği veya daha az görüldüğü belirtilmiştir.[565] Bu bulgular, kanser tedavisine bağlı oluşan subklinik miyokardiyal hasarın gebeliğin oluşturduğu ek hemodinamik yük ile klinik tabloya dönüştüğü hipotezini desteklemektedir.[565]

Aynı çalışmada dikkat çekici bir diğer bulgu, PPKM ve kanser birlikteliği olan hastaların önemli bir kısmında kardiyomiyopati (KMP) veya kanser yatkınlık sendromları ile ilişkili gen varyantlarının saptanmış olmasıdır. Tüm ekzom dizi analizi yapılan hastaların yaklaşık %43'ünde dilate veya hipertrofik KMP ile ilişkili genlerde (TTN, MYH7, DSP gibi) ya da kanser yatkınlık sendromları ile ilişkili ve özellikle DNA hasar yanıtı yolaklarında rol alan genlerde olası patojenik veya patojenik varyantlar tanımlanmıştır. DNA hasar yanıtı yolaklarındaki bozuklukların hem kanser gelişimine hem de miyokardın stres toleransının azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu durum, genetik yatkınlığın kanser ve PPKM arasındaki ilişkiyi biyolojik düzeyde açıklayabilecek ortak bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kalp yetmezliğinin kendisinin de dolaşımdaki bazı faktörler aracılığıyla tümör gelişimini uyarabileceğine dair deneysel veriler bulunmaktadır. Bu durum, kanser ve PPKM arasında yalnızca tek yönlü değil, potansiyel olarak karşılıklı bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir.[565,574]

Mevcut veriler ışığında, gebelik öncesinde kardiyotoksik kemoterapi ve/veya torasik radyoterapi öyküsü bulunan, çocukluk ya da genç erişkinlik döneminde kanser tedavisi almış ve aile öyküsünde KMP veya erken başlangıçlı kanser bulunan kadınlarda daha dikkatli ve yakın kardiyovasküler izlem önerilmektedir. Bu grupta gebelik öncesi ayrıntılı kardiyovasküler değerlendirme yapılması ve gebelik süresince multidisipliner yaklaşımla takip edilmesi, olası kardiyak komplikasyonların erken saptanması açısından önem taşımaktadır. Benzer şekilde, PPKM tanısı alan ve özellikle erken yaşta kanser öyküsü bulunan hastalarda uygun klinik bağlamda genetik danışmanlık ve seçilmiş olgularda genetik testler düşünülmelidir.[575]

Sonuç olarak, güncel veriler kanser ve PPKM arasında klinik ve genetik düzeyde anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Önceden kardiyotoksik tedavi almış veya genetik yatkınlığı bulunan hastalarda gebeliğin oluşturduğu hemodinamik ve oksidatif stres, PPKM gelişimini tetikleyebilir. Bu nedenle, kanser öyküsü olan gebelerde kardiyoloji, kardiyo-onkoloji ve perinatoloji ekiplerinin iş birliği içinde yürüttüğü multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Daha geniş ve prospektif kohort çalışmaları, bu ilişkinin mekanizmalarını ve risk sınıflamasını daha net ortaya koyacaktır.

HAFIZA KUTUSU

1. Kanser tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyon öyküsü olan kadınlarda gebelik ve postpartum dönemde kalp yetmezliği riski artar.

2. Antrasiklin ve torasik radyoterapi geç dönem sol ventrikül disfonksiyonuna yol açabilir; gebelik bu riski artırabilir

3. Gebelik ilişkili kanserlerde maternal ve tromboembolik komplikasyon riski yüksektir; tedavi planlaması dikkatle yapılmalıdır.

4. Kardiyotoksik tedavi öyküsü olan hastalar gebelik öncesi ve sırasında multidisipliner ekip tarafından izlenmelidir.

Turk Kardiyol Dern Ars 2026;54(Suppl 2):S121-S128

Kardiyak Tümörler

Kardiyak tümörler, nadir görülmelerine rağmen kardiyoonkoloji pratiğinin önemli bir bileşenini oluş-tururlar. Primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %90'ı benign karakterlidir. Yetişkinlerde en sık görülen benign tümörler miksoma ve papiller fibroelastoma iken, çocukluk çağında rabdomiyomlar baskındır. Primer malign kardiyak tümörler arasında sarkomlar ilk sırayı almakta (%65–88), bunu lenfomalar (%27) ve mezotelyomalar (%8) izlemektedir.[576,577]

Kardiyak metastazlar, primer kardiyak tümörlere kıyasla yaklaşık 20–40 kat daha sık görülürler. Malign melanom kardiyak metastaz gelişimi açısından en yüksek biyolojik potansiyele sahip tümörlerden biri olmakla birlikte, akciğer ve meme kanserlerinin daha yüksek insidansı nedeniyle klinikte kalbe en sık metastaz yapan maligniteler bu tümörlerdir. Malign kardiyak tümörlerde prognoz genellikle kötüdür ve sağkalım oranları düşüktür; bir yıllık sağkalım yaklaşık %45 iken beş yıllık sağkalım oranı yalnızca %11 civarındadır.[578,579]

Kardiyak tümörler bulundukları yer, boyutları ve histolojik özelliklerine bağlı olarak farklı klinik bulgu-larla ortaya çıkabilir. Bu bulgular genel olarak üç başlık altında incelenir:

1. Sistemik bulgular: ateş, yorgunluk, kilo kaybı veya paraneoplastik sendromlar.
2. Tümörün lokal etkilerine bağlı bulgular: miyokardiyal disfonksiyon, kapak yetersizliği veya darlığı, aritmiler ya da perikardiyal basıya bağlı gelişen semptomlar.
3. Embolik olaylar: pulmoner veya sistemik emboli.

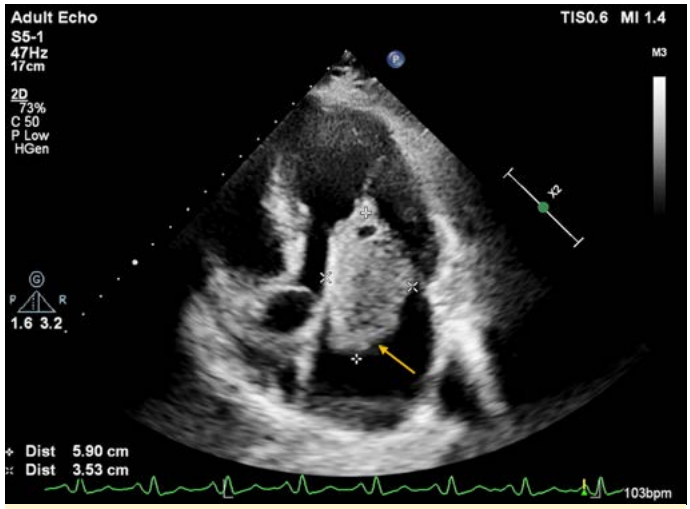
Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte kardiyak tümörlerin insidental sap-tanma sıklığı artmıştır. Klinik bulgular genellikle nonspesifik olup en sık dispne, göğüste rahatsızlık hissi, presenkop ve senkop ile kendini gösterir.[580] Özellikle miksoma gibi benign tümörlerde cerrahi rezeksiyon çoğu hastada tam klinik iyileşme sağlayabildiğinden, intrakardiyak kitlelerin trombüs ve vejetasyon gibi diğer oluşumlardan doğru biçimde ayırt edilmesi kritik önem taşır. Bu ayrım günü-müzde transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözofageal ekokardiyografi (TÖE), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntemlerin birlikte kullanıldığı multimodal görüntüleme ile yapılmaktadır. Her ne kadar kesin tanı için biyopsi altın standart olsa da, klinik yönetim çoğu zaman görüntüleme bulgularına dayanarak şekillendirilmektedir.

Multimodal Görüntüleme

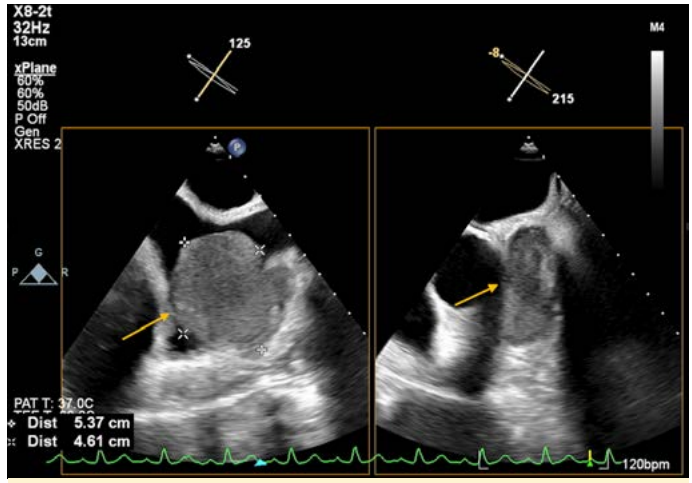
a. Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi kardiyak kitlelerin değerlendirilmesinde birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Kolay erişilebilir olması, düşük maliyeti ve radyasyon içermemesi başlıca avantajlarıdır. Küçük kitlelerin ayrıntılı değerlendirilmesi ve anatomik yerleşimin daha net belirlenmesi gereken durumlarda TÖE tercih edilir. Üç boyutlu TTE/TÖE, kitlenin mobilitesi, gerçek boyutları ve çevre doku-larla ilişkisini değerlendirmede ek katkı sağlar.[581]

Ekokardiyografi benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Sol kalp boşluklarında yer-leşen tümörler genellikle benign özellik gösterirken, çevre dokulara invazyon ve belirgin perikardiyal efüzyon malignite lehine bulgulardır. Bazı tümörler tipik ekokardiyografik özellikleri ile ayırt edilebi-



Şekil 43. Nefes darlığı ile başvuran elli üç yaşındaki kadın hastaya ait transtorasik ekokardiyografide (TTE), apikal dört boşluk görüntüde sol atriyal septuma bir sap ile tutunan, polipoid morfolojide ve heterojen ekojenitede kitle (sarı ok) izlenmektedir.



Şekil 44. Çarpıntı ve göğüs ağrısı ile başvuran elli beş yaşındaki erkek hastaya ait transözofageal ekokardiyografide (TÖE), sağ atriyum serbest duvarından kaynaklanan, heterojen ekojenitede kitle lezyonu (sarı ok) izlenmektedir. Bulgular malign melanom metastazı ile uyumlu olup, çevre dokuya invazyon göstermesi malign tümörler lehine tipik bir özelliktir.

lir. Miksomalar çoğunlukla sol atriyumda yerleşir ve ince bir sap ile interatriyal septumun fossa ovalis bölgesine tutunur. Papiller fibroelastomlar ise genellikle aort kapakta görülen küçük, saplı ve hareketli lezyonlardır ve kapak yüzeyindeki tipik yerleşimleri nedeniyle vejetasyonlardan ayrılabilir. Kapaklara tutunan, 1 cm'den küçük ve hareketli lezyonların değerlendirilmesinde TÖE, KMR'ye göre daha fazla tanısal katkı sağlayabilir. Kontrast ekokardiyografi ise kitlenin vaskülaritesini değerlendirmede yardımcı olur ve malign kitleler genellikle benign yapılara göre daha belirgin vaskülarite gösterir.[582,583]

b. Kardiyak Manyetik Rezonans

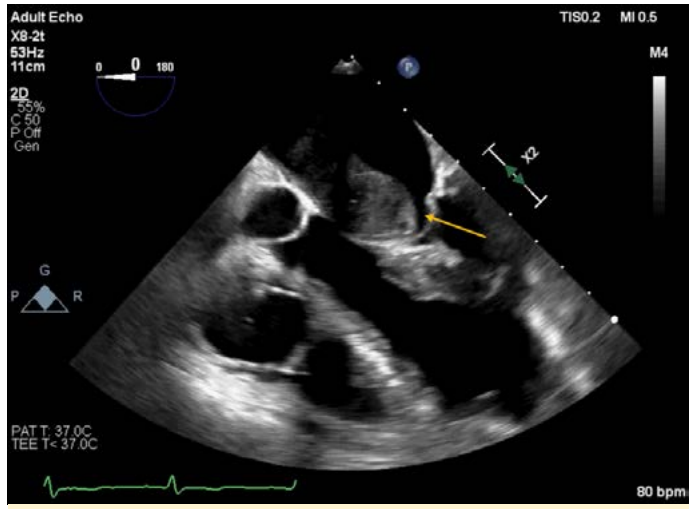
Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, doku karakterizasyonu yapabilme yeteneği sayesinde kardiyak kitlelerin değerlendirilmesinde anahtar rol oynar. Yağ infiltrasyonu, nekroz, hemoraji, kalsifikasyon ve vaskülarite gibi yapısal özellikleri ayrıntılı biçimde gösterebilir. Özellikle lipom ve melanom gibi belirgin doku özelliklerine sahip tümörlerde, histopatolojik tanıya oldukça yakın doğruluk sağlar.[584,585]

Yüksek uzaysal çözünürlüğü sayesinde kitlelerin çevre dokulara invazyon sınırını net biçimde ortaya koyarak cerrahi rezektabilitenin değerlendirilmesine katkıda bulunur. Radyasyon içermemesi ve noninvaziv bir yöntem olması da KMR'yi hasta takibinde avantajlı kılar.

Bununla birlikte, çekim süresinin uzun olması, hemodinamik olarak instabil hastalarda uygulanamaması ve klostrofobisi olan hastalar için uygun olmayışı önemli kısıtlılıklardır.[586]

c. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi, kardiyak kitlelerin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) kadar ayrıntılı doku karakterizasyonu sağlayamasa da, bazı durumlarda belirgin avantajlar sunar. Özellikle kalsifikasyonların gösterilmesinde oldukça üstündür ve kitlenin morfolojisi ile çevre dokulara yayılımının değerlendirilmesinde yararlı bilgiler sağlar. Ayrıca kitlenin akciğerler ve

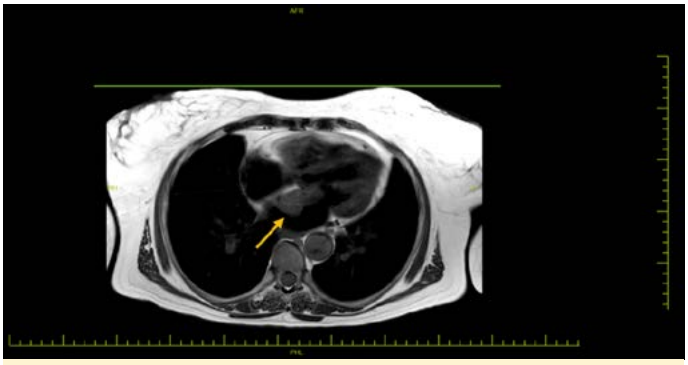


Şekil 45. Kliniğe senkop ile başvuran yetmiş yaşındaki erkek hastaya ait TÖE görüntüsü. Sol atriyal septumdan kaynaklanarak mitral kapak anulusunu infiltre eden ve sol ventriküle uzanan, düzensiz sınırlı kitle lezyonu (sarı ok) izlenmektedir. Histopatolojik inceleme sonucunda lezyon intimal sarkom olarak tanımlanmıştır.

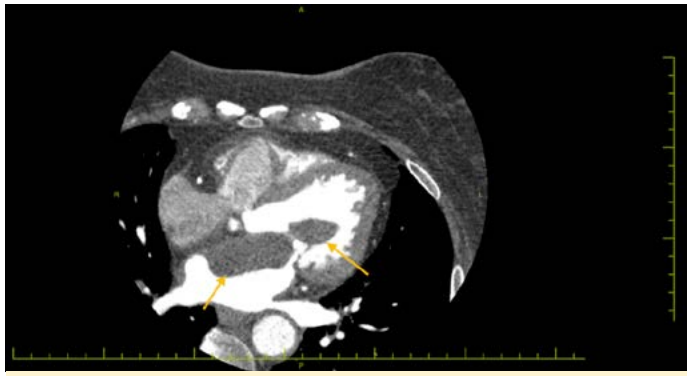
diğer komşu yapılarla ilişkisini ortaya koyarak torasik metastazların saptanmasına katkı sağlar. Cerrahi planlama öncesinde koroner arterlerin değerlendirilmesine olanak sağlaması da önemli bir avantajdır. Bununla birlikte, yöntem iyonizan radyasyon ve kontrast madde maruziyeti nedeniyle bazı kısıtlılıklara sahiptir.[587]

d. Pozitron Emisyon Tomografi

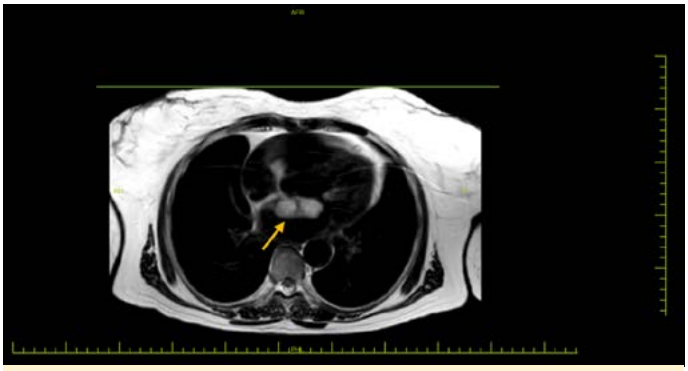
Pozitron emisyon tomografisi, özellikle BT ile kombine edildiğinde (PET/BT), kardiyak kitlelerin metabolik aktivitesini değerlendirerek benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısına katkı sağlar. Malign kitlelerde 18F-florodeoksiglukoz (18F-



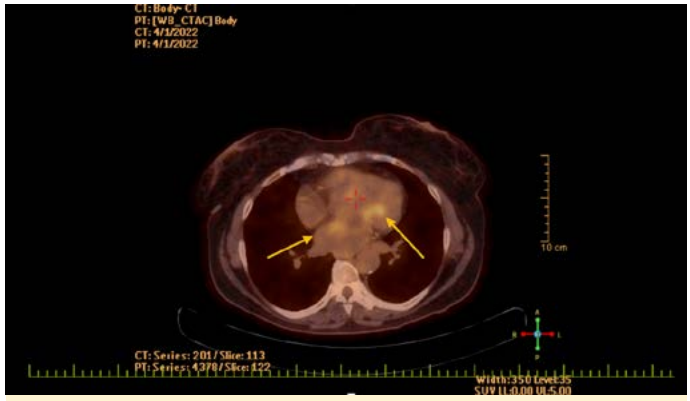
Şekil 46. Sarı okla gösterilen intimal sarkoma ait KMR görünümü (T1 sekansı).



Şekil 48. Sol atriyumdan sol ventriküle uzanan intimal sarkoma ait BT görünümü (sarı ok).



Şekil 47. İntimal sarkoma ait KMR görünümü sarı okla gösterilmektedir (T2 sekansı).

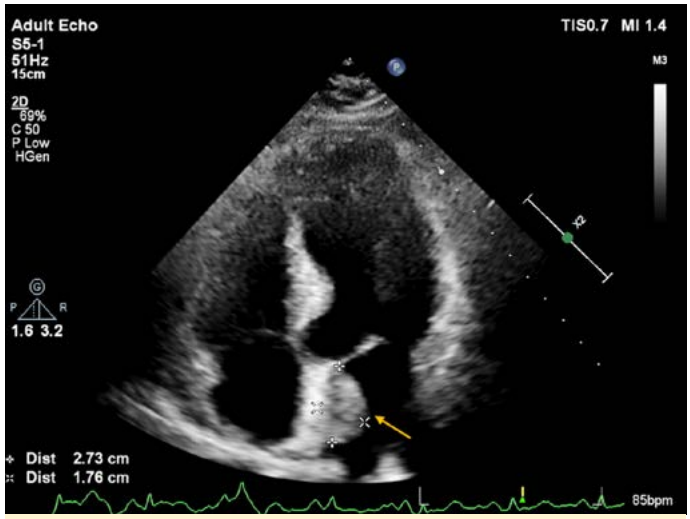


Şekil 49. İntimal sarkomun FDG tutulumuna ait PET görünümü (sarı oklar).

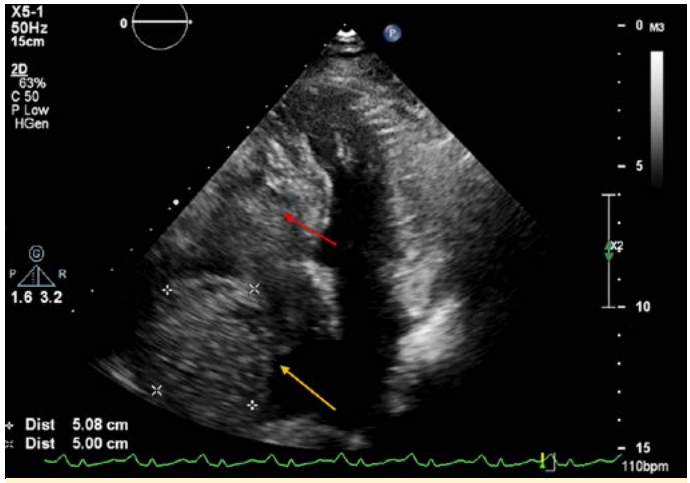
FDG) tutulumu genellikle daha belirgindir; bu nedenle PET/BT, morfolojik görüntüleme yöntemleriyle elde edilen bulguları tamamlayan değerli bir yöntemdir. Bununla birlikte, artmış FDG tutulumu her zaman maligniteyi göstermez; lipomatöz hipertrofi, inflamasyon ve bazı benign lezyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. PET/BT'nin bir diğer önemli avantajı, yalnızca kardiyak kitlenin değerlendirilmesiyle sınırlı kalmayıp primer malignite odağının, ekstrakardiyak yayılımın ve uzak metastazların gösterilmesine de olanak sağlamasıdır. Bu nedenle güncel yaklaşımda PET, özellikle malignite şüphesinin yüksek olduğu, sistemik evreleme gereken veya diğer görüntüleme yöntemleriyle tanının netleştirilemediği olgularda multimodal görüntülemenin tamamlayıcı bir bileşeni olarak kullanılmaktadır.[583,588]

Tablo 58. Primer benign kardiyak tümörler

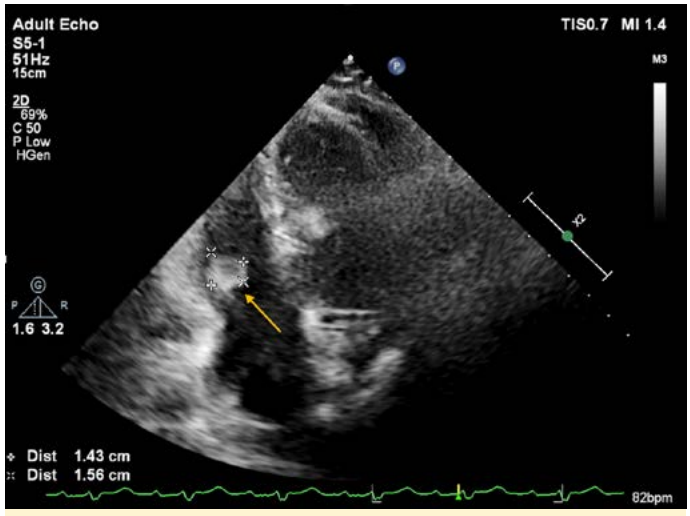
Tümör	Tipik Lokalizasyon	Ekokardiyografi	Kardiyak MR	BT	Histopatoloji
Miksoma	Sol atriyum (fossa ovalis), pedinküllü	Heterojen, mobil; mitral kapaktan prolabe olabilir	T1 izo/hipointens, T2 hiperintens; heterojen kontrast tutulumu	Düşük dansite; kalsifikasyon görülebilir	Miksoid stroma, stellat hücreler
Papiller Fibroelastom	Kapaklar (aort, mitral)	Küçük, çok mobil, frond benzeri kitle	T1 hipointens, T2 hiperintens; kontrast tutulumu mevcut	Milimetrik nodül; kalsifikasyon yok	Kollajen-elastik çekirdekli papiller frondlar
Rabdomyom	Çocuklar; ventrikül miyokardı	Hiperekojen, sıklıkla multipl	T1 izointens, T2 hiperintens; kontrast tutulumu yok	Hipodens intramural nodüller	Vakuolize miyositler (örümcek hücreler)
Fibrom	Sol ventrikül serbest duvarı / septum	Hiperekojen, iyi sınırlı	T1 izointens, T2 hipointens; geç gadolinyum tutulumu	Yüksek dansite; kalsifikasyon sık	Yoğun kollajen
Lipom	Her odacık; endokardiyal / epikardiyal / intramural	Homojen hiperekojen kitle	T1 hiperintens, T2 hiperintens; yağ baskılama ile sinyal kaybı	Yağ dansitesi (-80 ile -120 HU)	Matür adipositler
Hemanjiyom	Ventrikül miyokardı	Hiperekojen; Doppler akım gösterir	T1 hipointens, T2 hiperintens; periferal kontrastlanma	Erken nodüler/periferik kontrastlanma	Kapiller veya kavernöz damar yapıları
Paragangliom	Sol atriyum	Geniş tabanlı, ekojenik kitle	T1 izointens, T2 hiperintens	Heterojen, yoğun kontrast tutulumu	Nöroendokrin hücreler (zellballen paterni)



Şekil 50. Altmış yaşındaki kadın hastada insidental olarak saptanan sol atriyal miksoma (sarı ok). TTE'de, apikal dört boşluk görüntüsünde ovoid, heterojen, sol atriyum duvarına yapışık, çevreye invazyonu olmayan kitle görülmektedir.



Şekil 52. Nefes darlığı ve periferik ödem şikayeti ile başvuran 48 yaşındaki kadın hastaya ait hemanjiyom ve eşlik eden trombüs. TTE'de sağ atriyum serbest duvarını, triküspit anulusu infiltre eden tümör (sarı ok) ve sağ ventriküle uzanan trombüs (kırmızı ok) izlenmektedir.



Şekil 51. Altmış sekiz yaşındaki erkek hastada insidental olarak saptanan, triküspit kapak yerleşimli papiller fibroelastoma. TTE'de apikal dört boşluk görüntüsünde, triküspit kapak yaprakçıklarının ventriküler yüzeyinde, küçük, sınırları düzensiz, valvüler kitle görülmektedir (sarı ok).

e. Endomiyokardiyal Biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi, histopatolojik tanı için altın standart olmakla birlikte, işlemle ilişkili riskler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle sol kalp yerleşimli lezyonlarda genellikle tercih edilmez. Buna karşılık, sağ kalpte görülen sarkom, lenfoma ve metastaz gibi infiltratif veya obstrüktif tümörlerin ayırıcı tanısında yararlı olabilir.[589]

Primer Kardiyak Tümörler

a. Benign Primer Kardiyak Tümörler

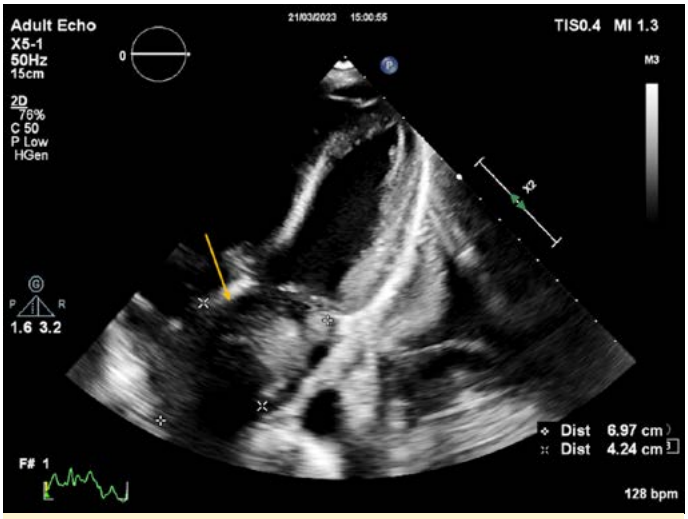
Benign kardiyak tümörler, primer kardiyak tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur ve çoğu zaman asemptomatik seyrederek insidental olarak saptanırlar. Klinik bulgular genellikle tümörün yerleşimi, boyutu ve mobilitesine bağlı olarak gelişir ve obstrüksiyon, embolik olaylar veya aritmiler şeklinde ortaya çıkabilir. Erişkinlerde en sık miksoma ve papiller fibroelastoma görülürken, pediatrik popülasyonda rabdomiyom ve fibrom daha sık izlenmektedir. Lipom, hemanjiyom ve paragangliom ise daha nadir görülen benign kardiyak tümörler arasında yer alır.

Miksoma

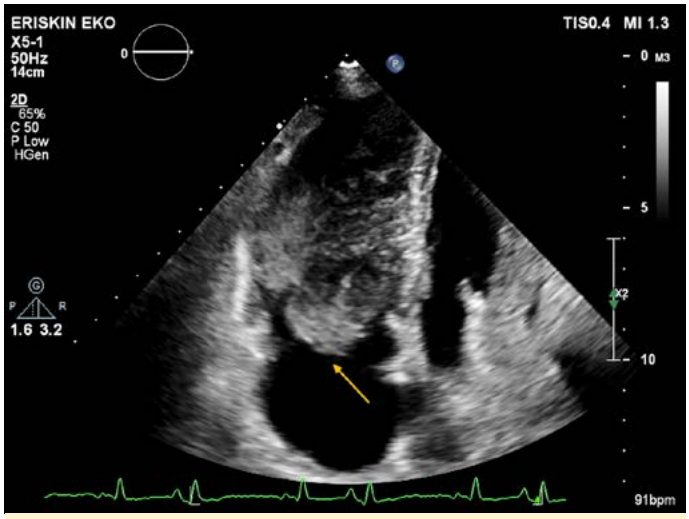
Miksoma, kalbin en sık görülen primer benign tümörüdür. En sık sol atriyumda, interatriyal septumun fossa ovalis bölgesine pedikül aracılığıyla tutunan bir kitle şeklinde izlenir. Daha nadir olarak sağ atriyum, ventriküller ve atriyoventriküler kapaklarda da yerleşim gösterebilir. Pediatrik popülasyonda oldukça nadir olup bu hastalarda sıklıkla sağ atriyum yerleşimi görülür. Miksomalar genellikle polipoid yapıda, yuvarlak veya oval şekilli olup yüzeyleri düz ya da hafif lobüle olabilir. Tümörün mobilitesi ve morfolojisi, kollajen içeriği, tutunduğu alanın genişliği ve pedikül uzunluğu gibi özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Olguların büyük çoğunluğu sporadiktir. Çoklu neoplazi ve lentiginosis ile karakterize Carney kompleksi ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır; kardiyak miksoma ile başvuran hastaların yaklaşık %7'sinde bu sendrom bulunur. Bu hastalarda tümörler sıklıkla çokludur ve rekürrens oranı daha yüksektir. Tanı yaşı genellikle 50'li yaşlardadır ve olguların yaklaşık %70'i kadın hastalardır.[580,590,591]

Miksomalar çoğu zaman asemptomatiktir. Özellikle büyük ve polipoid tümörler intrakardiyak obstrüksiyona bağlı semptomlara yol açabilir. Oskültasyonda bazen erken diyastolde, S3'ten önce duyulan karakteristik "tümör plop" sesi saptanabilir. Ayrıca mitral kapakta fonksiyonel darlık veya yetersizlik oluşturarak diyastolik ya da holosistolik üfürümlere neden olabilir.[578]

Bazı olgularda interlökin-6 salınımına bağlı olarak ateş, kilo kaybı ve artralji gibi sistemik belirtiler gelişebilir. Laboratuvar bulguları arasında C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış ile hipergamaglobulinemi yer alabilir; buna lökositoz, trombositoz ve anemi eşlik edebilir.[578]



Şekil 53. Çarpıntı ve nefes darlığı ile başvuran 63 yaşındaki erkek hastaya ait TTE'de, sol atriyumda geniş yer kaplayan, düzensiz sınırlı ve heterojen ekojenitede kitle lezyonu (sarı ok) izlenmektedir. Bulgular osteosarkom metastazı ile uyumludur.



Şekil 54. Elli üç yaşındaki kadın hastada adenokarsinom metastazına ait görünüm (sarı ok). TTE'de, sağ ventriküle geniş bir alanı kaplayan, düzensiz sınırlı ve heterojen ekojenitede kitle lezyonu izlenmektedir.

Kardiyak BT'de miksoma genellikle düşük dansiteli, yüzeyi düz veya hafif villöz görünümlü intrakaviter kitle olarak izlenir. Olguların yaklaşık %14'ünde kalsifikasyon saptanır ve bu bulgu daha çok sağ kalp yerleşimli lezyonlarda görülür. Arteriyel fazda kontrastlanma genellikle izlenmez; ancak geç fazlarda heterojen kontrast tutulumu görülebilir.[592,593]

Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede miksomalar, içeriklerindeki mukoid, hemorajik, ossifik ve nekrotik komponentler nedeniyle T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen sinyal özellikleri gösterir.[594,595]

Papiller Fibroelastoma

Papiller fibroelastoma (PFE), sıklıkla insidental olarak saptanan, küçük, mobil ve genellikle saplı bir kardiyak tümördür. Merkezden uzanan avasküler papiller uzantıları nedeniyle görünümü sıklıkla "deniz anemonuna" benzetilir. Endokarddan köken alan PFE en sık kalp kapaklarında görülür (aort kapak > mitral kapak > triküspit kapak > pulmoner kapak), ancak nadiren diğer kalp boşluklarında da saptanabilir. En sık aort kapağın aortik yüzeyinde yerleşir; bu özellik vejetasyonlardan ayırt edilmesine yardımcı olur. Tanı çoğunlukla yedinci ve sekizinci dekadlarda konulsa da her yaşta görülebilir. Çoğu olgu asemptomatiktir; ancak inme veya geçici iskemik atak gibi embolik olaylarla klinik olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca kapak disfonksiyonu, aritmi ve nadiren koroner emboliye bağlı göğüs ağrısı gelişebilir.[578]

Kardiyak bilgisayarlı tomografide PFE genellikle kapak yüzeyinden köken alan, küçük ve düşük dansiteli bir kitle olarak izlenir. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede T1 ağırlıklı sekanslarda genellikle izointens görünüm sergilerken, T2 ağırlıklı sekanslarda çoğunlukla hiperintens sinyal özellikleri gösterir; ancak bazı olgularda hipointens sinyal de görülebilir.[585]

Embolik olaylara neden olan veya asemptomatik olsa bile büyük (>1 cm) ve belirgin mobilite gösteren lezyonlarda cerrahi eksizyon önerilmektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda antikoagülasyon tedavisi düşünülebilir. PFE'ler, Lambl ekskresanslarından genellikle kapağın serbest kenarında değil, daha çok orta bölümünde yerleşmeleriyle ayırt edilebilir.[578]

Lipom

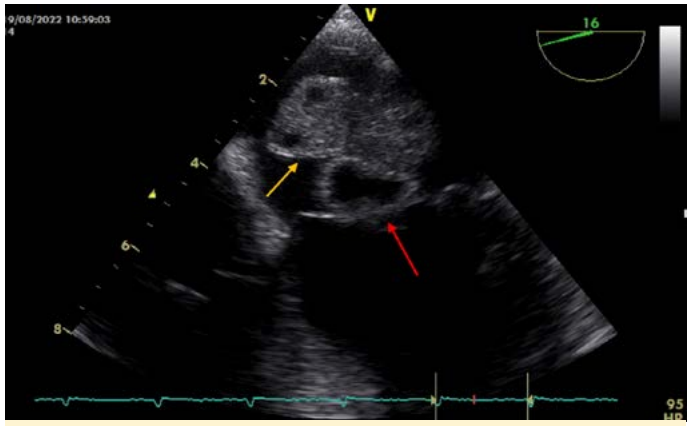
Lipom, tüm yaş gruplarında görülebilen benign bir kardiyak tümördür ve çoğu zaman asemptomatik seyrederek insidental olarak saptanır. Olguların yaklaşık %50'si subendokardiyal yerleşimlidir; geri kalanlar subepikardiyal, intramiyokardiyal, perikardiyal veya nadiren valvüler yerleşim gösterebilir. Subepikardiyal yerleşimli lipomlar koroner arter basısına bağlı göğüs ağrısına yol açabilirken, intramiyokardiyal yerleşimli lezyonlar aritmilere neden olabilir.[578]

KMR'de lipomlar T1-ağırlıklı sekanslarda miyokarda kıyasla karakteristik olarak homojen yüksek sinyal intensitesi gösterir ve bu sinyal yağ baskılama teknikleri ile belirgin şekilde azalır. BT'de ise genellikle iyi sınırlı, homojen ve kalsifikasyon içermeyen bir kitle olarak izlenir. Semptomatik olmadığı sürece cerrahi tedavi genellikle gerekmez.[596,597]

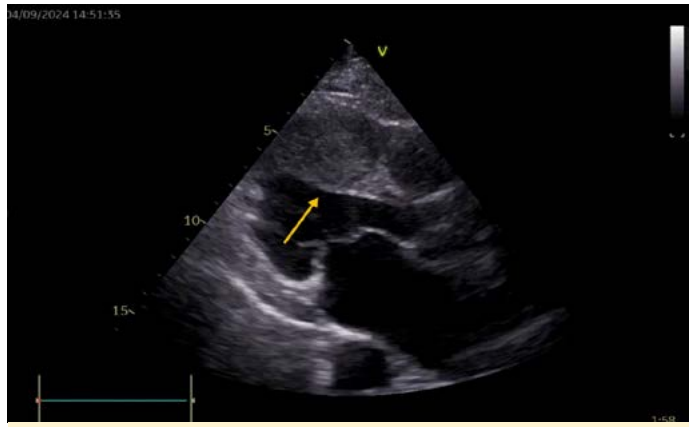
Rabdomiyom

Rabdomiyomlar pediatrik primer kardiyak tümörlerin en sık görülen tipidir ve tüm olguların yaklaşık %50–60'ını oluşturur. Genellikle yaşamın ilk yılında tanı alırlar. Çoğu zaman hem atriyumlarda hem de ventriküllerde yerleşmiş, kalbin sağ ve sol tarafına eşit dağılım gösteren çoklu kitleler şeklinde izlenirler.[598,599] Rabdomiyomlar sporadik olabileceği gibi olguların, %30–50'sinde tüberoskleroz kompleksi ile ilişkilidir. Çoğu hasta asemptomatik olmakla birlikte, aritmi ve kalp yetersizliği semptomları görülebilir.[600]

Ekokardiyografide rabdomiyomlar genellikle parlak, iyi sınırlı kitleler olarak izlenir. KMR görüntülemede T1-ağırlıklı sekanslarda izointens, T2-ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens görünüm sergiler. Rabdomiyomların yaklaşık yarısında spontan regresyon görülebildiğinden, düzenli ekokardiyografik takip önemlidir. Cerrahi tedavi genellikle inatçı aritmi veya hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyon gelişen olgularda düşünülür.



Şekil 55. Altmış üç yaşındaki erkek hastada indiferansiyöz sarkom metastazına ait görünüm. TÖE'de, belirgin kistik komponent (kırmızı ok) içeren, düzensiz sınırlı ve heterojen ekojenitede kitle lezyonunun (sarı ok) sağ atriyal septum ve triküspit kapağa tutunduğu izlenmektedir.



Şekil 56. İnterventriküler septumu infiltre ederek septal kalınlaşmaya sebep olan, doku ekojenitesinde metastatik kitlenin TTE görüntüsü (sarı ok).

Fibrom

Fibrom, çocuklarda rabdomiyomdan sonra ikinci en sık görülen primer kardiyak tümördür, ancak erişkinlerde de görülebilir. En sık ventriküllerde ve özellikle ventriküler septumda yerleşir. Bazı olgularda otozomal dominant Gorlin sendromu ile ilişkili PTCH1 gen mutasyonları ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.[601]

Ekokardiyografide fibrom genellikle kalsifikasyon içerebilen, homojen ve hiperekojen bir kitle olarak izlenir. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede T1-ağırlıklı sekanslarda miyokarda izointens, T2-ağırlıklı sekanslarda ise genellikle hipointens sinyal özellikleri gösterir. Bilgisayarlı tomografide merkezi kalsifikasyon içerebilen homojen bir kitle şeklinde görülür. Avasküler yapısı nedeniyle genellikle kontrast tutulumu göstermez. Klinik olarak göğüs ağrısı, perikardiyal efüzyon, kalp yetersizliği veya aritmiler ile ilişkili olabilir; ancak birçok hasta asemptomatiktir. İletim sistemi tutulumuna bağlı aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski nedeniyle cerrahi rezeksiyon sıklıkla önerilir.[597,602]

Hemanjiyom

Hemanjiyom, benign endotel hücrelerinden oluşan çok nadir görülen bir tümördür. Genellikle intraventriküler septum ya da AV nod yerleşimli olup AV blok, ani kardiyak ölüm ve hemoperikardiyum ile ortaya çıkabilir.[578]

Paragangliom

Kardiyak paragangliom, büyük arterler, koroner arterler veya atriyumlarla ilişkili paraganglionik hücrelerden köken alan son derece nadir bir tümördür. En sık sol atriyumda (%55) yerleşir; bunu interatriyal septum (%16) ve kalbin ön yüzeyi (%10) izler.[603] Paragangliomlar sekretuar veya non-sekretuar olabilir. Sekretuar tümörler aşırı katekolamin üretimine bağlı olarak çarpıntı, flushing ve tremor gibi semptomlara yol açabilir. Ekokardiyografide geniş tabanlı ekojenik kitleler şeklinde izlenir ve PET görüntülemede belirgin tutulum gösterebilirler. Cerrahi rezeksiyon öncesinde katekolamin etkisini kontrol etmek amacıyla önce alfa-bloker, ardından beta-bloker tedavisi ile hastanın hazırlanması önerilir. Yoğun vaskülarizasyon nedeniyle cerrahi tedavisi teknik olarak zor olabilir.[580]

Primer Malign Tümörler

Malign kardiyak tümörler primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %5–6'sını oluşturur ve agresif biyolojik davranışları ile karakte-

Tablo 59. Primer malign kardiyak tümörler

Tümör	Tipik Lokalizasyon	Ekokardiyografi	Kardiyak MR	BT	Histopatoloji
Anjiyosarkom	En sık sağ atriyum; RA serbest duvarı; hızlı infiltratif	Heterojen, düzensiz, hipervasküler kitle; perikardiyal efüzyon sık	T1 izo/hipointens, T2 hiperintens; yoğun kontrast tutulumu, infiltratif sınırlar	Heterojen kitle, nekroz ve hemoraji; pulmoner metastaz sık	Atipik endotelyal proliferasyon, vasküler boşluklar, hemoraji
Rabdomyosarkom	Çocuklarda sık; her odacıkta olabilir; çok odaklı olabilir	İntrakaviter/intramural heterojen kitle	T1 izointens, T2 hiperintens; belirgin infiltrasyon; kontrast sonrası heterojen tutulum	İnfiltratif yumuşak doku kitlesi; metastaz olabilir	Desmin+, myogenin+ yuvarlak hücreli malign mezenkimal tümör
Malign Perikardiyal Mezotelyoma	Perikard; diffüz tutulum	Perikardiyal kalınlaşma, efüzyon, nodüler görünüm	Kontrast tutan düzensiz perikard kalınlaşması	Perikardiyal kalınlaşma, nodüller; efüzyon sık	Mezotelyal hücre atipisi; psammoma cisimcikleri olabilir
Leiomyosarkom	Sol atriyum veya pulmoner ven çıkışı	İnfiltratif, heterojen kitle; atriyal duvar invazyonu	T1 izointens, T2 hiperintens; heterojen kontrastlanma	Düzensiz infiltratif kitle; pulmoner ven obstrüksiyonu	Atipik düz kas hücreleri; yüksek mitoz
Osteosarkom (Kardiyak)	Sol atriyum; nadir	Hiperekojen, kalsifiye görünüm; obstrüksiyon yapabilir	T1 düşük sinyal, T2 değişken; kalsifik alanlar	Belirgin kalsifikasyon içeren kitle	Malign osteoid üretimi, pleomorfik hücreler

Tablo 60. Çocukluk çağı kardiyak tümörleri

Tümör Tipi	Görülme Sıklığı	Klinik Özellikler
Rabdomyom	En sık (%60-80)	SVT, obstrüksiyon
Fibrom	İkinci sık	Ventrikülde kitle, aritmi riski
Miksoma	Nadir çocukta	Obstrüksiyon, emboli
Perikardiyal Teratom	Nadir	Fötal/perinatal dönemde sık belirti
Hemanjiyom	Nadir	Aritmi, kalp yetersizliği

rizedir.[604] Bu tümörler genellikle hızlı büyüme, çevre dokulara invazyon, merkezi nekroz ve eşlik eden perikardiyal efüzyon ile ilişkilidir ve çoğu olguda erken metastaz eğilimi gösterir. Tedavide cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri uygulanabilse de, tanı sıklıkla ileri evrede konulduğundan prognoz genellikle kötüdür ve sağkalım sınırlıdır.

Anjiyosarkom

Anjiyosarkom, sıklıkla sağ atriyumdan köken alan, erken dönemde metastaz yapma eğilimi olan agresif malign bir tümördür. Daha çok erkeklerde ve 40'lı yaşlarda görülür. Klinik olarak genellikle sağ kalp yetersizliği bulguları ve perikard invazyonu görülür. Ekokardiyografide heterojen, nodüler veya lobüle, yüksek vaskülariteli kitle şeklinde izlenir. BT'de merkezi nekroz ve hemoraji yaygındır; perikard tutulumunda kitle sıklıkla tabaka tarzında "sheet-like" kalınlaşma gösterir. KMR'de T1-ağırlıklı sekanslarda genellikle izointens, içinde yüksek sinyal gösteren hemorajik odaklar içeren "karnabahar benzeri" bir morfoloji sergileyebilir. Geç gadolinyum tutulumu heterojen kontrastlanma ile karakterizedir. Heterojen kontrastlanma ve perikard invazyonu durumunda belirgin vaskülariteye bağlı "sunray" görünümü tipiktir.[580]

Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom, çocukluk çağında en sık görülen malign kardiyak tümörlerden biridir ve kardiyak sarkomların yaklaşık %4–7'sini oluşturur. Miyokarddan köken alır ve sıklıkla kapak yapılarını ve miyokardını infiltre eder. Sağ ve sol kalp odacıklarında görülme sıklığı açısından belirgin bir fark yoktur. Agresif biyolojik davranış gösteren bu tümörlerde en sık semptom dispnedir; bunu göğüs ağrısı ve iletim sistemi bozuklukları izler.

BT'de ventriküllerde düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenebilir. KMR'de T1-ağırlıklı sekanslarda genellikle izointens, T2-ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal özellikleri gösterir ve kontrast sonrası belirgin kontrast tutulumu izlenebilir. Tedavi genellikle multidisipliner olup cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunu içerir. Buna ragmen, ortalama sağkalım çoğu olguda bir yılın altındadır.[11]

Leimyosarkom

Leiomyosarkom, kardiyak sarkomların yaklaşık %8–9'unu oluşturur. En sık posterior sol atriyumda yerleşmekle birlikte kalbin diğer odacıklarında da görülebilir. Tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlı olarak ileri evrelere kadar asemptomatik seyredebilir; tanı anındaki en yaygın klinik bulgular genellikle intrakardiyak obstrüksiyona bağlı semptomlardır. BT'de düzensiz konturlu, lobüle ve düşük dansiteli bir kitle olarak izlenir. Prognoz, tam cerrahi rezeksiyonun kemoterapi veya radyoterapi ile desteklenmesi durumunda bir miktar iyileşebilir. Tedavi edilmediğinde ortalama sağkalım yaklaşık altı ay iken, palyatif kemoterapi veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi sağkalımı yaklaşık 10–18 aya kadar uzatabilir.[586]

Malign Perikardiyal Mezotelyoma

Primer kardiyak mezotelyoma genellikle perikarddan köken alır ve sıklıkla perikardit veya hemorajik perikardiyal efüzyon ile klinik bulgu verir. Daha nadir olarak atriyoventriküler nodu infiltre ederek atriyoventriküler blok, kardiyak tamponad veya ani kardiyak ölüme neden olabilir. Miyokard invazyonu sık görüldüğünden cerrahi rezeksiyon çoğu zaman tam olarak gerçekleştirilemez. Tedavi genellikle palyatif olup cerrahi dekompresyon ve perikardiyektomi kardiyak basıyı azaltmak amacıyla uygulanabilir. Ayrıca perikardiyal pencere oluşturulması ve intraperikardiyal kemoterapi uygulamaları semptom kontrolünde yararlı olabilir.[578,605]

Osteosarkom

Primer kardiyak osteosarkom son derece nadirdir ve tüm kardiyak sarkomların yaklaşık %3–9'unu oluşturur. Metastatik osteosarkomlar sıklıkla sağ atriyumu tutarken, primer kardiyak osteosarkomlar çoğunlukla sol atriyumda yerleşir. Yüksek derecede invaziv olan bu tümörler komşu miyokarda yayılabilir ve aritmilere veya ventriküler fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca perikardiyal invazyon ve buna bağlı efüzyon gelişimi sık görülür. BT'de yoğun mineralizasyon içeren kitle görünümü kardiyak osteosarkom için karakteristik bir bulgudur. Cerrahi rezeksiyon çoğu olguda tam olarak gerçekleştirilemediğinden prognoz genellikle kötüdür.[580]

Sekonder Tümörler

Sekonder kardiyak tümörler primer kardiyak tümörlere göre belirgin şekilde daha sık görülür. Otopsi serilerinde kanser hastalarının yaklaşık %10'unda kalp veya perikard metastazı saptandığı bildirilmiştir; bu durum metastatik kardiyak tümörlerin primer kardiyak tümörlerden yaklaşık 20–40 kat daha sık görüldüğünü göstermektedir.[606] Kardiyak metastazlar en sık perikard tutar; bunu epikard ve miyokard izlerken endokard tutulumu daha nadir görülür. Tümörler kalbe doğrudan invazyon, hematolojik veya lenfatik yayılım yoluyla ya da vena kava ve pulmoner venler aracılığıyla intrakaviter uzanım şeklinde ulaşabilir. Klinik olarak en sık perikardiyal efüzyon ve buna bağlı tamponad bulguları ile ortaya çıkar.

Kalbe metastaz yapma potansiyeli en yüksek tümörler arasında malign plevral mezotelyoma ve malign melanom yer alır. Bununla birlikte, akciğer, meme ve özefagus kanserleri gibi toraks kökenli maligniteler daha yüksek insidansları nedeniyle klinik pratikte kardiyak metastazların en sık nedenlerini oluşturur.[606,607]

Sonuç

Kardiyak tümörler nadir görülmekle birlikte, benign, malign ve metastatik lezyonları içeren geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir. Klinik bulguların çoğu zaman nonspesifik olması nedeniyle tanı ve ayırıcı tanıda multimodal görüntüleme temel rol oynar. Primer malign kardiyak tümörler ise agresif biyolojik davranışları ve erken metastaz eğilimleri nedeniyle genellikle kötü prognozla seyreder ve sağkalım çoğu olguda sınırlıdır.

Görüntüler için Prof. Dr. Menekşe Gerede Uludağ, Doç. Dr. Duygu İnan, Doç. Dr. Selda Murat'a teşekkürler.

HAFIZA KUTUSU

1. Kardiyak tümörler nadirdir ancak kardiyak kitlelerin ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir.
2. Primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %90'ı benigndir; erişkinlerde en sık miksoma ve papiller fibroelastom, çocuklarda rabdomyom görülür.
3. Kardiyak metastazlar, primer kardiyak tümörlere göre 20–40 kat daha sık görülür.
4. Klinik bulgular çoğunlukla nonspesifiktir ve genellikle obstrüksiyon, emboli veya aritmiler ile ilişkilidir.
5. Ekokardiyografi ilk basamak görüntüleme yöntemidir; multimodal görüntüleme tanısal doğruluğu artırır.
6. Primer malign kardiyak tümörler çok daha nadirdir ancak agresif seyirlidir ve prognoz genellikle kötüdür.

Kaynaklar

1. Farmakis D. Is cardio-oncology a rapidly growing field of precision medicine? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2310-2313. [CrossRef]
2. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290-2309. [CrossRef]
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(18):1621. [CrossRef]
4. Cheng KH, Wu YW, Hou CJ, Hung CM. An Overview of Cardio-Oncology, a New Frontier to Be Explored. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(5):457-463.
5. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1732-1734. [CrossRef]
6. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-1763. [CrossRef]
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10262):1562. [CrossRef]
8. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-1093. [CrossRef]
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al.; ESC Scientific Document Group. 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. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018;39(10):839. [CrossRef]
10. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):831-841. [CrossRef]
11. Armenian SH, 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. [CrossRef]
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1551. [CrossRef]
13. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960. [CrossRef]
14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(18):1621. [CrossRef]
15. Agunbiade TA, Zaghlol RY, Barac A. Heart Failure in Relation to Anthracyclines and Other Chemotherapies. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15(4):243-249. [CrossRef]
16. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. [CrossRef]
17. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280-299. [CrossRef]
18. Cole SR, Hudgens MG, Brookhart MA, Westreich D. Risk. *Am J Epidemiol*. 2015;181(4):246-250. [CrossRef]
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468. [CrossRef]
20. Fradley MG, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):341-355. [CrossRef]
21. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(6):1447-1453. [CrossRef]
22. Canale ML, Casolo G, Donati S, et al. Baseline Troponin Level and Cardiac Toxicity in HER2-positive Early Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab. *In Vivo*. 2023;37(5):2139-2146. [CrossRef]
23. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. [CrossRef]
24. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):350-361. [CrossRef]
25. Authors/Task Force Members:; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. [CrossRef]
26. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-1018. [CrossRef]
27. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):467-478. [CrossRef]
28. World Health Organization. Cancer: Key facts. Accessed July 16, 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
29. Donisan T, Balanescu DV, Abe JI, Lerman A, Iliescu CA, Herrmann J. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: 2025 Update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2026;46(2):e319867. [CrossRef]
30. Hammond ST, Baumfalk DR, Parr SK, et al. Impaired microvascular reactivity in patients treated with 5-fluorouracil chemotherapy regimens: Potential role of endothelial dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;49:101300. [CrossRef]
31. Gergely TG, Drobni ZD, Sayour NV, Ferdinandy P, Varga ZV. Molecular fingerprints of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Basic Res Cardiol*. 2025;120(1):187-205. [CrossRef]
32. Drobni ZD, Gongora C, Taron J, et al. Impact of immune checkpoint inhibitors on atherosclerosis progression in patients with lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2023;11(7):e007307. [CrossRef]

33. Südhoff T, Enderle MD, Pahlke M, et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasocontractions. *Ann Oncol*. 2004;15(4):661-664. [CrossRef]
34. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer Therapy-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(4):1291-1305. [CrossRef]
35. Herrmann J. Cardiovascular Toxicity With Cisplatin in Patients With Testicular Cancer: Looking for Something Heavier Than Heavy Metal. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):456-459. [CrossRef]
36. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e579-e602. Erratum in: *Circulation*. 2019;139(15):e838-e839. [CrossRef]
37. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologıa intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-E223. [CrossRef]
38. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization in Cancer Patients With Acute Coronary Syndrome and Chronic Thrombocytopenia. *Am J Cardiol*. 2018;122(9):1465-1470. [CrossRef]
39. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-2247. [CrossRef]
40. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(16):1399-1409. [CrossRef]
41. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019;140(3):240-261. [CrossRef]
42. Pasvolsky O, Leader A, Iakobishvili Z, Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardiooncology*. 2015;1(1):5. [CrossRef]
43. Cohen A, Donal E, Delgado V, et al.; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee; chair of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(6):e24-e57. [CrossRef]
44. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;145:27-33. [CrossRef]
45. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404-1413. [CrossRef]
46. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-634. [CrossRef]
47. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336-1349. [CrossRef]
48. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-630. [CrossRef]
49. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-3473. [CrossRef]
50. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4928-4932. [CrossRef]
51. Qdaisat A, Kamal M, Al-Breiki A, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Adv*. 2020;4(8):1606-1614. [CrossRef]
52. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153. [CrossRef]
53. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624. [CrossRef]
54. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-2023. [CrossRef]
55. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607. [CrossRef]
56. Fujisaki T, Sueta D, Yamamoto E, et al. Comparing Anticoagulation Strategies for Venous Thromboembolism Associated With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol*. 2024;6(1):99-113. [CrossRef]
57. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al.; UPE investigators. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1713-1720. [CrossRef]
58. van der Hulle T, den Exter PL, van den Hoven P, et al. Cohort Study on the Management of Cancer-Associated Venous Thromboembolism Aimed at the Safety of Stopping Anticoagulant Therapy in Patients Cured of Cancer. *Chest*. 2016;149(5):1245-1251. [CrossRef]
59. Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al.; ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;148(21):1665-1676. [CrossRef]
60. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(2):173-190. [CrossRef]
61. Writing Committee Members; Creager MA, Barnes GD, Giri J, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN Guideline for the Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026;153(12):e977-e1051. Erratum in: *Circulation*. 2026;154(2):e24. [CrossRef]
62. Fioretti AM, La Forgia D, Scicchitano P, et al. Inferior Vena Cava Filter in Cancer-Associated Thrombosis: A Vade Mecum for the Treating Physicians: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2024;12(10):2230. [CrossRef]
63. Bianchi L, Ghigliotti G, Sarocchi M, et al. Practical considerations about management of pulmonary embolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis*. 2026;59(1):43-54. [CrossRef]
64. Sedhom R, Beshai R, Moussa P, et al. Outcomes With Malignancy-Associated High-Risk Pulmonary Embolism: A Nationwide Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2024;99(1):81-89. [CrossRef]
65. Leiva O, Yuriditsky E, Postelnicu R, et al. Catheter-based therapy for intermediate or high-risk pulmonary embolism is associated with lower in-hospital mortality in patients with cancer: Insights from the National Inpatient Sample. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024;103(2):348-358. [CrossRef]
66. Patel RM, Pal K, Ahmed SH, et al. Mechanical Venous Thrombectomy for Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024;47(5):556-566. [CrossRef]

67. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardiooncology*. 2021;7(1):14. [CrossRef]
68. Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension management in cardio-oncology. *J Hum Hypertens*. 2020;34(10):673-681. [CrossRef]
69. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the Cardio-Oncology Clinic. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):487-495. [CrossRef]
70. Askarinejad A, Alizadehasl A, Jolfayi AG, Adimi S. Hypertension in Cardio-Oncology Clinic: an update on etiology, assessment, and management. *Cardiooncology*. 2023;9(1):46. [CrossRef]
71. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):904-914. [CrossRef]
72. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes. *Hypertension*. 2018;71(4):638-647. [CrossRef]
73. Nishizaki M, Shibutani Y. Impact of vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension on continued cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2026;49(4):1495-1508. [CrossRef]
74. Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):473-483. [CrossRef]
75. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):854-868. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):868. [CrossRef]
76. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. [CrossRef]
77. Addison D, Neilan TG, Barac A, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(16):1271-1286. [CrossRef]
78. Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al.; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2023 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Myocarditis. *Circ J*. 2023;87(5):674-754. [CrossRef]
79. Vasbinder A, Chen Y, Procureur A, et al. Biomarker Trends, Incidence, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *JACC CardioOncol*. 2022;4(5):689-700. [CrossRef]
80. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L, Kitsis RN. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e145186. [CrossRef]
81. Jiménez-Alejandre R, Ruiz-Fernández I, Martín P. Pathophysiology of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4494. [CrossRef]
82. Xu L, Chen Y, Xiong L, et al. A review of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2512645. [CrossRef]
83. Ali A, Caldwell R, Pina G, et al. Elevated IL-6 and Tumor Necrosis Factor-α in Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Diseases*. 2024;12(5):88. [CrossRef]
84. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *Oncologist*. 2021;26(12):1052-1061. [CrossRef]
85. Heymans S, Van Linthout S, Kraus SM, Cooper LT, Ntusi NAB. Clinical Characteristics and Mechanisms of Acute Myocarditis. *Circ Res*. 2024;135(2):397-411. [CrossRef]
86. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, et al.; International ICI-Myocarditis Registry†. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation*. 2021;144(18):1521-1523. Erratum in: *Circulation*. 2021;144(23):e490. [CrossRef]
87. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-3176. [CrossRef]
88. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1725-1735. [CrossRef]
89. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(3):315. [CrossRef]
90. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(4):387-405. [CrossRef]
91. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left Ventricular Dysfunction After Treatment With Ipilimumab for Metastatic Melanoma. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1925-e1928. [CrossRef]
92. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Atezolizumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4534-4539. [CrossRef]
93. Ball S, Ghosh RK, Wongsaengsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1714-1727. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2711-2712. [CrossRef]
94. Keramida K, Filippatos G, Farmakis D. Cancer treatment and atrial fibrillation: use of pharmacovigilance databases to detect cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):321-323. [CrossRef]
95. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of Malignant Cancer Among Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):389-396. [CrossRef]
96. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1105. [CrossRef]
97. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-953. [CrossRef]
98. Davis NE, Prasitlumkum N, Tan NY. Atrial Fibrillation and Cancer-Epidemiology, Mechanisms, and Management. *J Clin Med*. 2024;13(24):7753. [CrossRef]
99. Shrivastava V, Nyawo B, Dunning J, Morritt G. Is there a role for prophylaxis against atrial fibrillation for patients undergoing lung surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3(4):656-662. [CrossRef]
100. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today*. 2014;44(5):839-847. [CrossRef]
101. 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(20):2552-2565. [CrossRef]
102. Nardi E, Santoro C, Prastaro M, et al. Crosslink between atrial fibrillation and cancer: a therapeutic conundrum. *Cardiooncology*. 2024;10(1):48. [CrossRef]
103. Gavazzoni M, Vizzardi E, Gorga E, et al. Mechanism of cardiovascular toxicity by proteasome inhibitors: New paradigm derived from clinical and pre-clinical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2018;828:80-88. [CrossRef]

104. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):e174519. [CrossRef]
105. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):355-357. [CrossRef]
106. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer*. 2021;127(12):2122-2129. [CrossRef]
107. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ; OASIS-Cancer Study Investigators. Cancer-Related Stroke: An Emerging Subtype of Ischemic Stroke with Unique Pathomechanisms. *J Stroke*. 2020;22(1):1-10. [CrossRef]
108. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(6):651-658. [CrossRef]
109. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, et al. Procedural and Short-Term Outcomes of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure in Patients with Cancer. *Am J Cardiol*. 2021;141:154-157. [CrossRef]
110. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, et al.; Expert reviewers. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(9):749-759. Spanish. [CrossRef]
111. Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumonectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(4):385-389. [CrossRef]
112. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194. [CrossRef]
113. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, et al.; ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2019;21(1):7-8. [CrossRef]
114. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2027-2036. [CrossRef]
115. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Int J Cancer. 2020;147(11):3160-3167. [CrossRef]
116. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(7):55. [CrossRef]
117. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al.; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009;119(10):e241-e250. [CrossRef]
118. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e41-e55. [CrossRef]
119. Agarwal MA, Sridharan A, Pimentel RC, et al. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2023;12:e16. [CrossRef]
120. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117-130.
121. Minoia C, Giannoccaro M, Iacobazzi A, et al. Antineoplastic drug-induced bradyarrhythmias. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):739-751. [CrossRef]
122. Khan MA, Masood N, Husain N, Ahmad B, Aziz T, Naeem A. A retrospective study of cardiotoxicities induced by 5-fluouracil (5-FU) and 5-FU based chemotherapy regimens in Pakistani adult cancer patients at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital & Research Center. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(5):430-434.
123. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):974-984. [CrossRef]
124. Rhea I, Burgos PH, Fradley MG. Arrhythmogenic Anticancer Drugs in Cardio-Oncology. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):459-468. [CrossRef]
125. Ou SH, Tang Y, Polli A, Wilner KD, Schnell P. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med*. 2016;5(4):617-622. [CrossRef]
126. Mori S, Bertamino M, Guerisoli L, et al. Pericardial effusion in oncological patients: current knowledge and principles of management. *Cardiooncology*. 2024;10(1):8. [CrossRef]
127. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart*. 2020;106(8):569-574. [CrossRef]
128. MacGee W. Metastatic and invasive tumours involving the heart in a geriatric population: a necropsy study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(3):183-189. [CrossRef]
129. Lorenzo-Esteller L, Ramos-Polo R, Pons Riverola A, et al. Pericardial Disease in Patients with Cancer: Clinical Insights on Diagnosis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2024;16(20):3466. [CrossRef]
130. Hernandez Burgos P, Patel J, Chen A. Ivosidenib induction therapy complicated by myopericarditis and cardiogenic shock: A case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):754-757. [CrossRef]
131. Konstantinidis I, Tsokkou S, Grigoriadis S, Chrysavgi L, Gavriilaki E. Cardiotoxicity in Acute Myeloid Leukemia in Adults: A Scoping Study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(13):2474. [CrossRef]
132. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002771. [CrossRef]
133. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J*. 2025;46(40):3952-4041. [CrossRef]
134. Klein AL, Wang TKM, Cremer PC, et al. Pericardial Diseases: International Position Statement on New Concepts and Advances in Multimodality Cardiac Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(8):937-988. [CrossRef]
135. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Clinical Outcomes in Patients With Malignant Pericardial Effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1551-1561. [CrossRef]
136. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(10):3041-3053. [CrossRef]
137. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(12):156. [CrossRef]

138. Ning MS, Tang L, Gomez DR, et al. Incidence and Predictors of Pericardial Effusion After Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(1):70-79. [CrossRef]
139. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(7):79. [CrossRef]
140. de Almeida DVP, Gomes JR, Haddad FJ, Buzaid AC. Immune-mediated Pericarditis With Pericardial Tamponade During Nivolumab Therapy. *J Immunother*. 2018;41(7):329-331. [CrossRef]
141. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:794842. [CrossRef]
142. Wang TKM, Klein AL. Multi-Modality Cardiac Imaging for Pericardial Diseases: A Contemporary Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(10):336. [CrossRef]
143. Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart*. 2015;101(20):1619-1626. [CrossRef]
144. Numico G, Cristofano A, Occelli M, et al. Prolonged Drainage and Intrapericardial Bleomycin Administration for Cardiac Tamponade Secondary to Cancer-Related Pericardial Effusion. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3273. [CrossRef]
145. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol*. 2011;34(10):593-598. [CrossRef]
146. Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. *Lung Cancer*. 2011;72(3):340-347. [CrossRef]
147. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart*. 2020;106(20):1561-1565. [CrossRef]
148. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(15):1312. [CrossRef]
149. Lichtblau M, Lador F, Lechartier B, et al. Pulmonary Hypertension in the Field of Hematological and Oncological Diseases. *Respiration*. 2025;104(7):466-475. [CrossRef]
150. Leiva O, Beaty W, Soo S, Agarwal MA, Yang EH. Cancer Therapy-Associated Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction: Etiologies and Prognostic Implications. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(3):87. [CrossRef]
151. Gürdoğan M, Demir M, Yalta K, Gülertop Y. Cancer Therapy-Related Pulmonary Hypertension: A Review of Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(6):299-307. [CrossRef]
152. Nations JA, Lin J, Park AB, Shriver CD, Zhu K. Pulmonary Hypertension and Survival among Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study in the U.S. Military Health System. *J Clin Med*. 2024;13(11):3217. [CrossRef]
153. Cekay M, Arndt PF, Franken JK, et al. Non-invasive surrogate markers of pulmonary hypertension are associated with poor survival in patients with cancer. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e001916. [CrossRef]
154. Ciuclan L, Hussey MJ, Burton V, et al. Imatinib attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension pathology via reduction in 5-hydroxytryptamine through inhibition of tryptophan hydroxylase 1 expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):78-89. [CrossRef]
155. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127(10):1128-1138. [CrossRef]
156. Daccord C, Letovanec I, Yerly P, et al. First histopathological evidence of irreversible pulmonary vascular disease in dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701694. [CrossRef]
157. Lee HC, Huang CC. Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Dasatinib. *Acta Cardiol Sin*. 2022;38(5):635-638.
158. Ivan J, Esnaud R, Orvain C, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension induced by bosutinib: a case report. *ERJ Open Res*. 2025;11(3):00943-02024. [CrossRef]
159. Zakrzewski D, Seferynska I, Warzocha K, Hryniewiecki T. Elevation of pulmonary artery pressure as a complication of nilotinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2012;96(1):132-135. [CrossRef]
160. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J*. 2016;47(2):676-679. [CrossRef]
161. Botros L, Van Nieuw Amerongen GP, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Recovery from mitomycin-induced pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):468-470. [CrossRef]
162. Hagenburg J, Savale L, Lechartier B, et al. Pulmonary hypertension associated with busulfan. *Pulm Circ*. 2021;11(4):20458940211030170. [CrossRef]
163. Javed A, Medina Y, Bux A, Sahra S, Rojas-Marte G. Rare Case of Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Cyclophosphamide and Doxorubicin Chemotherapy. *Cureus*. 2022;14(6):e26207. [CrossRef]
164. Gairhe S, Awad KS, Dougherty EJ, et al. Type I interferon activation and endothelial dysfunction in caveolin-1 insufficiency-associated pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(11):e2010206118. [CrossRef]
165. Ko T, Hatano M, Nitta D, et al. A case of interferon-α-induced pulmonary arterial hypertension after living donor liver transplantation. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1206-1208. [CrossRef]
166. Lei Y, Wang W. A case report of severe pulmonary arterial hypertension after nivolumab, an IgG4 anti-PD1 monoclonal antibody. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8(5):ytae222. [CrossRef]
167. Yuan S, Hu X, Zhao Y, Dai H. Case Report: Immune checkpoint inhibitor-associated pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2026;12:1705102. [CrossRef]
168. Szturmowicz M, Kacprzak A, Szołkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kuś J. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm - state of the art. *Adv Respir Med*. 2018;86(3). [CrossRef]
169. Kunadu A, Stalls JS, Labuschagne H, Thayyil A, Falls R, Maddipati V. Mitomycin induced pulmonary veno-occlusive disease. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101437. [CrossRef]
170. Hamada T, Takahashi H, Nakagawa M, et al. Pulmonary Veno-Occlusive Disease after Autologous Stem Cell Transplantation. *Case Rep Oncol*. 2023;16(1):338-346. [CrossRef]
171. Keramida K, Lopez-Fernandez T, Anker MS, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in cancer patients and survivors. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(11):2152-2167. [CrossRef]
172. Zou B, Schuster JP, Niu K, Huang Q, Rühle A, Huber PE. Radiotherapy-induced heart disease: a review of the literature. *Precis Clin Med*. 2019;2(4):270-282. [CrossRef]
173. Zhang H, Zhang Y, Wang X, Wang J. HER2-targeted agents and interstitial lung disease: A real-world pharmacovigilance analysis using FAERS data. *J Oncol Pharm Pract*. 2025:10781552251356906. [CrossRef]
174. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190012. [CrossRef]
175. Catella-Chatron J, Merah A, De Magalhaes E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension suspicion after pulmonary embolism in cancer patients. *Respir Med Res*. 2019;76:34-37. [CrossRef]
176. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-331. [CrossRef]

177. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*. 2003;115(3):228-232. [CrossRef]
178. Luan T, Hao J, Gu Y, et al. A clinical analysis and literature review of eleven cases with primary pulmonary angiosarcoma. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1597. [CrossRef]
179. Adir Y, Elia D, Harari S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):400-410. [CrossRef]
180. Leiva O, Garcia BD, Hobbs G. Pulmonary Hypertension in Myeloproliferative Neoplasms: New Insights and Unexplored Horizons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(5):518-521. [CrossRef]
181. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-337. [CrossRef]
182. Menna P, Salvatorelli E. Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview. *Chemotherapy*. 2017;62(3):159-168. [CrossRef]
183. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. [CrossRef]
184. Liu R, Fan C, Liu X, Li M, Zhang Y, Zhang M. Evaluating cardioprotective strategies for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: insights from a systematic review and network meta-analysis. *Cardiooncology*. 2025;11(1):65. [CrossRef]
185. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-1988. [CrossRef]
186. Qiu Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1242596. [CrossRef]
187. Blaes A, Nohria A, Armenian S, et al. Cardiovascular Considerations After Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations. *JACC CardioOncol*. 2025;7(1):1-19. [CrossRef]
188. Rivero-Santana B, Saldaña-García J, Caro-Codón J, et al. Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: validation of the Heart Failure Association and International Cardio-Oncology Society risk score. *Eur Heart J*. 2025;46(3):273-284. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025;46(3):284. [CrossRef]
189. Gynnild MN, Vinje-Jakobsen V, Holtrop J, et al. Prognostic Performance of a Modified HFA-ICOS Tool for Prediction of Cardiovascular Complications in Cancer Patients. *JACC Adv*. 2025;4(12 Pt 2):102344. [CrossRef]
190. Austin D, Maier RH, Akhter N, et al. Preventing Cardiac Damage in Patients Treated for Breast Cancer and Lymphoma: The PROACT Clinical Trial. *JACC CardioOncol*. 2024;6(5):684-696. [CrossRef]
191. Loganath K, Lee KK, Oikonomidou O, et al. Anthracycline Dose, Myocardial Injury, and Change in Left Ventricular Function in the Cardiac CARE Trial. *JACC CardioOncol*. 2025;7(6):725-735. Erratum in: *JACC CardioOncol*. 2026;8(3):335-337. [CrossRef]
192. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer*. 1990;65(4):870-873. [CrossRef]
193. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V; Dexrazoxane Study Group. 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(4):614-622. [CrossRef]
194. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2314-2320. [CrossRef]
195. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2×2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-2440. [CrossRef]
196. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. *Eur Heart J*. 2023;16(3):269-278.
197. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, et al. Cardio-Oncology and Heart Failure: a Scientific Statement From the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2025;31(2):415-455. [CrossRef]
198. Bonatto MG, Avila MS, Ayub Ferreira SM, et al. Sacubitril-Valsartan for the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients With Elevated Cardiac Troponin I Concentration During Chemotherapy: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial: The SARAH Trial. *Circulation*. 2025;152(25):1742-1755. [CrossRef]
199. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-536. [CrossRef]
200. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;27(1):53-68. [CrossRef]
201. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525-533. [CrossRef]
202. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901.
203. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. Refining the 10-Year Prediction of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):62-72. [CrossRef]
204. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1021-1038. [CrossRef]
205. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-141. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(20):1989. [CrossRef]
206. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer*. 2020;122(10):1453-1460. [CrossRef]
207. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603. [CrossRef]
208. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(13):8880-8885. [CrossRef]
209. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7820-7826. [CrossRef]
210. Nahta R. Molecular Mechanisms of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *ISRN Oncol*. 2012;2012:428062. [CrossRef]
211. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119. [CrossRef]
212. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al.; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1688-1700. [CrossRef]

213. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-1205. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10176):1100. [CrossRef]
214. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, et al. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(5):509-514. [CrossRef]
215. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2159-2165. [CrossRef]
216. Kridis WB, Sghaier S, Charfeddine S, et al. A Prospective Study About Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in HER2-positive Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(7):510-516. [CrossRef]
217. Porter C, Azam TU, Mohananey D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2022;4(3):302-312. [CrossRef]
218. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. [CrossRef]
219. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-2362. [CrossRef]
220. Xu J, Tang Z. Progress on angiogenic and antiangiogenic agents in the tumor microenvironment. *Front Oncol*. 2024;14:1491099. [CrossRef]
221. Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 2010;15(2):130-141. [CrossRef]
222. Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, Sun LP, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):198. [CrossRef]
223. Wang L, Liu WQ, Broussy S, Han B, Fang H. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis. *Front Pharmacol*. 2024;14:1307860. [CrossRef]
224. Tzeng HT, Huang YJ. Tumor Vasculature as an Emerging Pharmacological Target to Promote Anti-Tumor Immunity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4422. [CrossRef]
225. Mäki-Petäjä KM, McGeoch A, Yang LL, et al. Mechanisms Underlying Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition-Induced Hypertension: The HYPAZ Trial. *Hypertension*. 2021;77(5):1591-1599. [CrossRef]
226. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation*. 2011;124(15):1687-1691. [CrossRef]
227. Duco MR, Murdock JL, Reeves DJ. Vascular endothelial growth factor inhibitor induced hypertension: Retrospective analysis of the impact of blood pressure elevations on outcomes. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28(2):265-273. [CrossRef]
228. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(2):228-237. [CrossRef]
229. Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, Touyz RM, Lang NN. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(1):71-100. [CrossRef]
230. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Bevacizumab increases the risk of severe congestive heart failure in cancer patients: an up-to-date meta-analysis with a focus on different subgroups. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):681-690. [CrossRef]
231. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res*. 2015;7:133-143. [CrossRef]
232. Vallerio P, Orenti A, Tosi F, et al. Major adverse cardiovascular events associated with VEGF-targeted anticancer tyrosine kinase inhibitors: a real-life study and proposed algorithm for proactive management. *ESMO Open*. 2022;7(1):100338. [CrossRef]
233. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2017;71(2):e1-e8. [CrossRef]
234. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e30353. [CrossRef]
235. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(2):296-305. [CrossRef]
236. Cheng M, Yang F, Liu J, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors-Induced Arrhythmias: From Molecular Mechanisms, Pharmacokinetics to Therapeutic Strategies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:758010. [CrossRef]
237. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin Inhibitors as Treatment of Sunitinib/Pazopanib-induced Hypertension in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):384-390.e3. [CrossRef]
238. Mihalcea D, Memis H, Mihaila S, Vinereanu D. Cardiovascular Toxicity Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Life (Basel)*. 2023;13(2):366. [CrossRef]
239. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73. [CrossRef]
240. Bhaskar ST, Dholaria B, Savani BN, Sengsayadeth S, Oluwole O. Overview of approved CAR-T products and utility in clinical practice. *Clin Hematol Int*. 2024;6(4):93-99. [CrossRef]
241. Zugasti I, Espinosa-Aroca L, Fidyt K, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):210. [CrossRef]
242. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(6):359-371. [CrossRef]
243. Asnani A. Cardiotoxicity of Immunotherapy: Incidence, Diagnosis, and Management. Curr Oncol Rep. 2018;20(6):44. [CrossRef]
244. Dalal PJ, Patel NP, Feinstein MJ, Akhter N. Adverse Cardiac Effects of CAR T-Cell Therapy: Characteristics, Surveillance, Management, and Future Research Directions. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221132927. [CrossRef]
245. Goldman A, Maor E, Bomze D, et al. Adverse Cardiovascular and Pulmonary Events Associated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(18):1800-1813. [CrossRef]
246. Steiner RE, Banchs J, Koutroumpakis E, et al. Cardiovascular events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy for aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(7):1555-1566. [CrossRef]
247. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3099-3108. [CrossRef]
248. Hu JR, Patel A, Huang S, et al. High Sensitivity Troponin T and NT-proBNP in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. *Clin Hematol Int*. 2021;3(3):96-102. [CrossRef]
249. Ganatra S, Redd R, Hayek S, et al. Cardiovascular effects of chimeric antigen receptor t-cell therapy for refractory or relapsed non-hodgkin lymphoma. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement2):ehaa946.3263. [CrossRef]
250. Shalabi H, Sachdev V, Kulshreshtha A, et al. Impact of cytokine release syndrome on cardiac function following CD19 CAR-T cell therapy in children and young adults with hematological malignancies. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001159. [CrossRef]

251. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(6):e98. [CrossRef]
252. Totzeck M, Michel L, Lin Y, Herrmann J, Rassaf T. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1928-1940. [CrossRef]
253. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448. [CrossRef]
254. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. [CrossRef]
255. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. [CrossRef]
256. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. [CrossRef]
257. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716. [CrossRef]
258. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-324. Erratum in: *Lancet*. 2021;398(10307):1216. [CrossRef]
259. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, et al. Safety and efficacy of obecabtagene autoleucel (obe-cel, AUTO1), a fast-off rate CD19 CAR, in relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL): Top line results of the pivotal FELIX study. *J Clin Oncol*. 2023;41(Supplement 16):7000. [CrossRef]
260. Novartis Pharmaceuticals C. KYMRIAH (tisagenlecleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://www.fda.gov/media/107296/download
261. Kite Pharma I. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta
262. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2023;141(19):2307-2315.
263. Kite Pharma I. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231009160387/anx_160387_en.pdf
264. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, et al. Three-year analysis of adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *Leukemia*. 2025;39(5):1058-1068. [CrossRef]
265. Bristol Myers S. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://www.fda.gov/media/145711/download
266. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024;143(5):404-416. [CrossRef]
267. Bristol Myers S. ABECMA (idecabtagene vicleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://www.fda.gov/media/147055/download
268. Janssen Biotech I. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) prescribing information. 2023. Accessed September 4, 2026. https://www.fda.gov/media/156560/download
269. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1265-1274. [CrossRef]
270. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(10):2055-2076. [CrossRef]
271. Becker RC. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity: immunology, pathophysiology, diagnosis, and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2025;58(8):1021-1044. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2026;59(2):526-530. [CrossRef]
272. De Perna ML, Rigamonti E, Zannoni R, Espeli V, Moschovitis G. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiovascular Adverse Events. *ESC Heart Fail*. 2025;12(4):2404-2416. [CrossRef]
273. European Medicines Agency (EMA). Accessed September 4, 2026. https://www.ema.europa.eu/en/homepage
274. Jayakrishnan B, Al-Moundhri M, Burney I, Al-Hashami Z, Al-Bimani K. Pulmonary toxicities of immune check point inhibitors in the management of cancer: mini review. *Adv Respir Med*. 2022;90(3):219-229. [CrossRef]
275. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1739-1747. [CrossRef]
276. Papanikolopoulou A, Michalopoulou H, Kyriakoulis KG, et al. Cardiovascular Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Interpreting the Discrepancy Between Clinical Trials and Real-World Data. *Cureus*. 2025;17(6):e87049. [CrossRef]
277. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 (MedDRA 28.0).; 2025. Accessed September 4, 2026. https://www.meddra.org/
278. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):35-47. [CrossRef]
279. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4964-4977. [CrossRef]
280. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254-267. [CrossRef]
281. Frascaro F, Bianchi N, Sanguettoli F, et al. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Myocarditis: Diagnosis, Treatment and Current Status on Rechallenge. *J Clin Med*. 2023;12(24):7737. [CrossRef]
282. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447-e458. [CrossRef]
283. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, et al. Targeted Cancer Therapies with Pericardial Effusions Requiring Pericardiocentesis Focusing on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1351-1357. [CrossRef]
284. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589. [CrossRef]
285. Wang F, Wei Q, Wu X. Cardiac arrhythmias associated with immune checkpoint inhibitors: A comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2022;13:986357. [CrossRef]
286. Calabretta R, Hoeller C, Pichler V, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Induces Inflammatory Activity in Large Arteries. *Circulation*. 2020;142(24):2396-2398. [CrossRef]

287. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008-1019. [CrossRef]
288. Liu X, Bao X, Hu M, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. Nature. 2020;588(7839):693-698. [CrossRef]
289. Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG, et al.; ImmunoTTS Collaborative Group. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2637. [CrossRef]
290. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1621-1631. [CrossRef]
291. Andres MS, Ramalingam S, Rosen SD, et al. The spectrum of cardiovascular complications related to immune-checkpoint inhibitor treatment: Including myocarditis and the new entity of non inflammatory left ventricular dysfunction. *Cardiooncology*. 2022;8(1):21. [CrossRef]
292. Boland P, Heath J, Sandigursky S. Immune checkpoint inhibitors and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):53-56. [CrossRef]
293. Lee CM, Wang M, Rajkumar A, Calabrese C, Calabrese L. A scoping review of vasculitis as an immune-related adverse event from checkpoint inhibitor therapy of cancer: Unraveling the complexities at the intersection of immunology and vascular pathology. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;66:152440. [CrossRef]
294. Yousif LI, Screever EM, Versluis D, et al. Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Cardiovascular Toxicities. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(7):753-763. [CrossRef]
295. Chanson N, Galvagni A, Ramos-Casals M, et al.; ICIR. Immune checkpoint inhibitors-associated vasculitis: a heterogeneous condition with possible severe disease course. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(6):3685-3690. [CrossRef]
296. Zhou C, Zhou Y, Ma W, et al. Revisiting Virchow's triad: exploring the cellular and molecular alterations in cerebral venous congestion. *Cell Biosci*. 2024;14(1):131. [CrossRef]
297. Freitas-Dias C, Gonçalves F, Martins F, Lemos I, Gonçalves LG, Serpa J. Interaction between NSCLC Cells, CD8+ T-Cells and Immune Checkpoint Inhibitors Potentiates Coagulation and Promotes Metabolic Remodeling-New Cues on CAT-VTE. *Cells*. 2024;13(4):305. [CrossRef]
298. Schlüter J, Cunningham S, Zimmermann R, et al. Characterization of the impact of immune checkpoint inhibitors on platelet activation and aggregation. *Immunobiology*. 2023;228(1):152311. [CrossRef]
299. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and with Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(15):e205-e223. [CrossRef]
300. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ. Cardiac Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T): A VigiBase Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(19):2521-2523. [CrossRef]
301. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Associated Cardiomyopathy in Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *Circulation*. 2020;142(17):1687-1690. [CrossRef]
302. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001511. [CrossRef]
303. Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Cancer and Heart: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3153-3163. [CrossRef]
304. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, Alomar M, Kip KE, Sarnaik AA. Cardiovascular Toxicity and Mortality Associated with Adoptive Cell Therapy and Tumor-infiltrating Lymphocytes for Advanced Stage Melanoma. *J Immunother*. 2021;44(2):86-89. [CrossRef]
305. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer. 2003;3(5):330-338. [CrossRef]
306. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(4):215-237. [CrossRef]
307. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19(5):453-458. [CrossRef]
308. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. [CrossRef]
309. Shah NR, Shah A, Rather A. Ventricular fibrillation as a likely consequence of capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):132-135. [CrossRef]
310. Alter P, Herzum M, Soufi M, Schaefer JR, Maisch B. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4(1):1-5. [CrossRef]
311. Chong JH, Ghosh AK. Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):89-94. [CrossRef]
312. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc*. 1995;9(2):561-576. [CrossRef]
313. Jensen SA, Sørensen JB. 5-fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(1):57-64. [CrossRef]
314. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardiooncology*. 2019;5:13. [CrossRef]
315. Spasojević I, Maksimović V, Zakrzewska J, Bacić G. Effects of 5-fluorouracil on erythrocytes in relation to its cardiotoxicity: membrane structure and functioning. *J Chem Inf Model*. 2005;45(6):1680-1685. [CrossRef]
316. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B, et al. Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25(6):305-309. [CrossRef]
317. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47. [CrossRef]
318. Lamberti M, Porto S, Marra M, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):60. [CrossRef]
319. Durak I, Karaayvaz M, Kavutcu M, et al. Reduced antioxidant defense capacity in myocardial tissue from guinea pigs treated with 5-fluorouracil. *J Toxicol Environ Health A*. 2000;59(7):585-589. [CrossRef]
320. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology*. 2003;65(2):108-112. [CrossRef]
321. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(2):191-202. [CrossRef]
322. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy -- a survey of 427 patients. *Med Sci Monit*. 2002;8(6):PI51-PI57.
323. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk.

Ann Oncol. 2014;25(5):1059-1064. [CrossRef]
324. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(1):75-82. [CrossRef]
325. Talapatra K, Rajesh I, Rajesh B, Selvamani B, Subhashini J. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil. *J Cancer Res Ther*. 2007;3(3):169-171. [CrossRef]
326. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J*. 2010;40(4):303-307. [CrossRef]
327. Yilmaz U, Oztop I, Ciloglu A, et al. 5-fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):795-801. [CrossRef]
328. Ceyhan C, Meydan N, Barutca S, et al. Influence of high-dose leucovorin and 5-fluorouracil chemotherapy regimen on P wave duration and dispersion. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(3):267-271. [CrossRef]
329. Oztop I, Gencer M, Okan T, et al. Evaluation of cardiotoxicity of a combined bolus plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid treatment by echocardiography, plasma troponin I level, QT interval and dispersion in patients with gastrointestinal system cancers. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34(5):262-268. [CrossRef]
330. Amraotkar AR, Pachika A, Grubb KJ, DeFilippis AP. Rapid Extracorporeal Membrane Oxygenation Overcomes Fulminant Myocarditis Induced by 5-Fluorouracil. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(2):178-182. [CrossRef]
331. Çalık AN, Çeliker E, Velibey Y, Çağdaş M, Güzelburç Ö. Initial dose effect of 5-fluorouracil: rapidly improving severe, acute toxic myopericarditis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):257.e1-257.e3. [CrossRef]
332. Cerny J, Hassan A, Smith C, Piperdi B. Coronary vasospasm with myocardial stunning in a patient with colon cancer receiving adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(1):55-58. [CrossRef]
333. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58(4):487-493. [CrossRef]
334. Mehta A, Bansal M, Vallabhajosyula S. Severe Multivessel Coronary Vasospasm Secondary to 5-Fluorouracil Mimicking ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023;3(5):101264. [CrossRef]
335. Dechant C, Baur M, Böck R, et al. Acute Reversible Heart Failure Caused by Coronary Vasoconstriction due to Continuous 5-Fluorouracil Combination Chemotherapy. *Case Rep Oncol*. 2012;5(2):296-301. [CrossRef]
336. Rateesh S, Shekar K, Naidoo R, Mittal D, Bhaskar B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for mechanical circulatory support in a patient with 5-fluorouracil induced acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):381-383. [CrossRef]
337. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, Filipovic I, Radoje D. Capecitabine cardiotoxicity--case reports and literature review. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1249-1256.
338. Lestuzzi C, Crivellari D, Rigo F, Viel E, Meneguzzo N. Capecitabine cardiac toxicity presenting as effort angina: a case report. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(9):700-703. [CrossRef]
339. Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):650-654. [CrossRef]
340. Kanduri J, More LA, Godishala A, Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):399-405. [CrossRef]
341. Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines. *Ann Oncol*. 2014;25(1):117-121. [CrossRef]
342. Turan T, Agac MT, Aykan AÇ, et al. Usefulness of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Myocardial Performance Index for Early Detection of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity. *Angiology*. 2017;68(1):52-58. [CrossRef]
343. Matsusaka S, Lenz HJ. Pharmacogenomics of fluorouracil -based chemotherapy toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(5):811-821. [CrossRef]
344. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2351-2361. [CrossRef]
345. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-1467. [CrossRef]
346. Binzaid AA, Baqal OJ, Soheib M, Al Nahedh M, Samarkandi HH, Aljurf M. Cardiovascular Toxicity Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy In Chronic Myeloid Leukemia. *Gulf J Oncolog*. 2021;1(37):79-84.
347. Zhao ZX, Yang TY, Wang YH, Zhang L, Li J, Su YW. Cardiovascular events of Bruton's tyrosine kinase inhibitors: A real-world study based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(9):2166-2179. [CrossRef]
348. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666-679. [CrossRef]
349. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(13):1667-1678. [CrossRef]
350. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3453-3462. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(1):109. [CrossRef]
351. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. [CrossRef]
352. Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and Clinical Overview Cardiovascular Toxicity of BRAF and MEK Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022;4(1):1-18. [CrossRef]
353. Garutti M, Bergnach M, Polesel J, Palmero L, Pizzichetta MA, Puglisi F. BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):141. [CrossRef]
354. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198890. [CrossRef]
355. Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2018;192:65-73. [CrossRef]
356. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al.; American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082. [CrossRef]
357. Kim JH. Profiling the Cardiovascular Toxicities of CDK4/6 Inhibitors: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2869. [CrossRef]
358. Zhang C, Shen G, Li S, et al. Cardiovascular Events Associated with CDK4/6 Inhibitors: A Safety Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and a Pharmacovigilance Study of the FAERS Database. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2025;25(3):373-388. [CrossRef]
359. Fradley MG, Nguyen NHK, Madnick D, et al. Adverse Cardiovascular

Events Associated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(12):e029361. [CrossRef]
360. Kiełbowski K, Żychowska J, Becht R. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors-a review of anticancer properties, clinical efficacy, and resistance mechanisms. *Front Pharmacol*. 2023;14:1285374. [CrossRef]
361. Cirne F, Zhou S, Kappel C, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;161:9-17. [CrossRef]
362. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, et al. Clinical Approach to Cardiovascular Toxicity of Oral Antineoplastic Agents: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2693-2716. [CrossRef]
363. Ma Z, Cao F, Liao M, et al. Cardiovascular adverse events associated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2025;390:e082834. [CrossRef]
364. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):172-178. [CrossRef]
365. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, et al. Cardiac Adverse Events in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Osimertinib. *JACC CardioOncol*. 2020;2(1):1-10. [CrossRef]
366. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac Safety of Osimertinib: A Review of Data. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):328-337. [CrossRef]
367. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(9):e543. [CrossRef]
368. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Cardiovascular Disease After Aromatase Inhibitor Use. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1590-1597. [CrossRef]
369. Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, de Azambuja E. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer. *Breast*. 2014;23(4):317-328. [CrossRef]
370. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al.; Italian Tamoxifen Study Group. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation*. 2005;111(5):650-656. [CrossRef]
371. Polter EJ, E Prizment A, Walker RF, et al. Cardiovascular Disease With Hormone Therapy and Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer Survivors. *JACC CardioOncol*. 2024;6(6):907-918. [CrossRef]
372. Matthews AA, Peacock Hinton S, Stanway S, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart*. 2021;107(16):1327-1335. [CrossRef]
373. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448-4456. [CrossRef]
374. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011;306(21):2359-2366. [CrossRef]
375. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al.; American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082. [CrossRef]
376. Gagliano-Jucá T, Travison TG, Kantoff PW, et al. Androgen Deprivation Therapy Is Associated With Prolongation of QTc Interval in Men With Prostate Cancer. *J Endocr Soc*. 2018;2(5):485-496. [CrossRef]
377. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;368(6):584. [CrossRef]
378. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids*. 2000;65(10-11):651-658. [CrossRef]
379. Yang X, Guo N, Gao X, Liang J, Fan X, Zhao Y. Meta-analysis of TSH suppression therapy and the risk of cardiovascular events after thyroid cancer surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:991876. [CrossRef]
380. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299-1309. [CrossRef]
381. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388. [CrossRef]
382. Auger MJ, Mackie MJ. Effects of tamoxifen on blood coagulation. *Cancer*. 1988;61(7):1316-1319. [CrossRef]
383. Murtagh G, Januzzi JL, Scherrer-Crosbie M, et al. Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer Therapeutics-Related Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(21):e029574. [CrossRef]
384. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-1811. [CrossRef]
385. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al.; PRONOUNCE Study Investigators. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1295-1307. Erratum in: *Circulation*. 2021;144(16):e273. [CrossRef]
386. Bhatia N, Hazra S, Thareja S. Selective Estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: An overview. *Eur J Med Chem*. 2023;256:115422. [CrossRef]
387. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al.; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2187-2196. [CrossRef]
388. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):153-163. [CrossRef]
389. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, Tjabbes T, van Veelen H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990;26(3):337-343. [CrossRef]
390. Biondi B, Cooper DS. Thyroid Hormone Suppression Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):227-237. [CrossRef]
391. Verginadis II, Citrin DE, Ky B, et al. Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions. *Lancet*. 2025;405(10475):338-352. [CrossRef]
392. Chin V, Finnegan RN, Keall P, et al. Overview of cardiac toxicity from radiation therapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2024;68(8):987-1000. [CrossRef]
393. Bowen Jones S, Marchant T, Saunderson C, McWilliam A, Banfill K. Moving beyond mean heart dose: The importance of cardiac substructures in radiation therapy toxicity. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2024;68(8):974-986. [CrossRef]
394. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(7):905-927. [CrossRef]
395. Wilson J, Jun Hua C, Aziminia N, Manisty C. Imaging of the acute and chronic cardiovascular complications of radiation therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2025;18(3):e017454. [CrossRef]

396. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. [CrossRef]
397. Lee C, Hahn RT. Valvular heart disease associated with radiation therapy: A Contemporary review. *Struct Heart*. 2023;7(2):100104. [CrossRef]
398. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1171-1178. [CrossRef]
399. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. Cardiol Res Pract. 2011;2011:317659. [CrossRef]
400. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(4):699-728. [CrossRef]
401. Bedi R, Ahmad A, Horbal P, Mar PL. Radiation-associated Arrhythmias: Putative Pathophysiological Mechanisms, Prevalence, Screening and Management Strategies. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023;12:e24. [CrossRef]
402. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke*. 2011;42(9):2410-2418. [CrossRef]
403. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. [CrossRef]
404. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-associated cardiac disease: a practical approach to diagnosis and management. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1132-1149. [CrossRef]
405. Podlesnikar T, Berlot B, Dolenc J, Goričar K, Marinko T. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: the role of multimodality cardiovascular imaging. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:887705. [CrossRef]
406. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury: Assessment and management. *Chest*. 2019;156(1):150-162. [CrossRef]
407. Wiedemann J, Coppes RP, van Luijk P. Radiation-induced cardiac side-effects: The lung as target for interacting damage and intervention. *Front Oncol*. 2022;12:931023. [CrossRef]
408. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35-47. [CrossRef]
409. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705-2715. [CrossRef]
410. Raman HS, Mitchell J, Nohria A, Upshaw JN, LaCasce AS. Cardiovascular and Oncologic Considerations in Adult Hodgkin Lymphoma: JACC: CardioOncology State-of the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2025;7(7):781-799. [CrossRef]
411. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569-2582. [CrossRef]
412. Schindler M, Spycher BD, Ammann RA, Ansari M, Michel G, Kuehni CE. Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139(2):322-333. [CrossRef]
413. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2135-2144. [CrossRef]
414. Wilson J, Jun Hua C, Aziminia N, Manisty C. Imaging of the acute and chronic cardiovascular complications of radiation therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2025;18(3):e017454. [CrossRef]
415. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34489 five-year survivors of childhood cancer in great britain. *Circulation*. 2017;135(10):951-963. [CrossRef]
416. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer*. 2021;156:127-137. [CrossRef]
417. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673-3680. [CrossRef]
418. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):e123-e136. [CrossRef]
419. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3898-3900. [CrossRef]
420. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):2011. [CrossRef]
421. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1447-1453. [CrossRef]
422. Armenian SH, Yang D, Teh JB, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv*. 2018;2(14):1756-1764. [CrossRef]
423. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3808-3815. [CrossRef]
424. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-740. [CrossRef]
425. Dixon SB, Howell CR, Lu L, et al. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer*. 2021;127(3):458-466. [CrossRef]
426. Ryan TD, Bates JE, Kinahan KE, et al. Cardiovascular toxicity in patients treated for childhood cancer: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2025;151(15):E926-E943. [CrossRef]
427. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the international cardio-oncology society. *JACC CardioOncol*. 2021;3(3):360-380. [CrossRef]
428. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998. [CrossRef]
429. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23:vii155-vii166. [CrossRef]
430. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):537-544. [CrossRef]
431. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016;102:269-276. [CrossRef]
432. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(22):2658-2666. [CrossRef]
433. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhawlani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;6:8. [CrossRef]

434. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. Leukemia. 2017;31(11):2388-2397. [CrossRef]
435. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):503-522. [CrossRef]
436. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9):97. [CrossRef]
437. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(12):914-922. [CrossRef]
438. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520. [CrossRef]
439. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart*. 2009;95(3):252-258. [CrossRef]
440. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10(7):523-528. [CrossRef]
441. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118-127. [CrossRef]
442. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol*. 2011;50(2):167-178. [CrossRef]
443. Cancer Data and Statistics. Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Accessed October 21, 2026. https://www.cdc.gov/cancer/data/index.html
444. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, et al. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology*. 2020;2:153-162. [CrossRef]
445. Ríos-Tamayo R, Paiva B, Lahuerta JJ, López JM, Duarte RF. Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance: A Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5247. [CrossRef]
446. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. Erratum in: *Leukemia*. 2023;37(9):1944-1951. [CrossRef]
447. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al.; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011;117(18):4701-4705. [CrossRef]
448. Lee N, Moon SY, Lee JH, et al. Discrepancies between the percentage of plasma cells in bone marrow aspiration and BM biopsy: Impact on the revised IMWG diagnostic criteria of multiple myeloma. *Blood* Cancer J. 2017;7(2):e530. [CrossRef]
449. Minnema MC, Oostvogels R, Raymakers R, Jak M. Differences and Similarities in Treatment Paradigms and Goals between AL Amyloidosis and Multiple Myeloma. *Hemato*. 2021;2(4):680-691. [CrossRef]
450. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-5422. [CrossRef]
451. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107. [CrossRef]
452. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):359. [CrossRef]
453. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33. [CrossRef]
454. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-441. [CrossRef]
455. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. *Multiple Myeloma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
456. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019;141(2):93-106. [CrossRef]
457. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. [CrossRef]
458. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol*. 2016;135(3):172-190. [CrossRef]
459. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):12-18. [CrossRef]
460. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-1053. [CrossRef]
461. Laires PA, Fang S, Evans J, et al. Incidence and prevalence of light chain amyloidosis in the United States in 2019-2021 using Optum EHR data. *Sci Rep*. 2025;15(1):25149. [CrossRef]
462. Mellqvist UH, Cai Q, Hester LL, et al. Epidemiology and clinical outcomes of light-chain amyloidosis in Sweden: A nationwide population-based study. *Eur J Haematol*. 2023;111(5):697-705. [CrossRef]
463. Özpelit E, Çavuşoğlu Y, Babur Güler G, et al. Results of a Screening Program for Diagnosis of Amyloid Cardiomyopathy Among Patients with Left Ventricular Hypertrophy: PAPCAT Cardiac Amyloidosis Türkiye Survey. *Anatol J Cardiol*. 2025;29(10):571-581. [CrossRef]
464. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-1466. [CrossRef]
465. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23):2620-2627. [CrossRef]
466. Desport E, Bridoux F, Sirac C, et al.; Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. Al amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:54. [CrossRef]
467. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-124. [CrossRef]
468. Kholová I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):125-133. [CrossRef]
469. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-2426. Erratum in: *Circulation*. 2008;118(8):e131. [CrossRef]
470. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, O'Hara C, Ruberg FL, Sanchorawala V. Myocardial infarction with "clean coronaries" caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. *Amyloid*. 2011;18(3):160-164. [CrossRef]
471. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2024;99(2):309-324. [CrossRef]
472. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*. 2003;361(9371):1787-1789. [CrossRef]
473. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440-2445. [CrossRef]
474. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-995. [CrossRef]
475. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-2806. [CrossRef]
476. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-1020. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2882. [CrossRef]

477. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-3427. [CrossRef]
478. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient*. 2018;11(2):207-216. [CrossRef]
479. Wechalekar AD, Fontana M, Quarta CC, Liedtke M. AL Amyloidosis for Cardiologists: Awareness, Diagnosis, and Future Prospects: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):427-441. [CrossRef]
480. Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):139. [CrossRef]
481. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-615. [CrossRef]
482. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869. [CrossRef]
483. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-1568. [CrossRef]
484. Ablasser K, Verheyen N, Glantschnig T, Agnetti G, Rainer PP. Unfolding Cardiac Amyloidosis -From Pathophysiology to Cure. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2865-2878. [CrossRef]
485. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-928. [CrossRef]
486. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626. Erratum in: *Eur Heart J*. 2026;47(38):5557. [CrossRef]
487. Writing Committee; Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076-1126. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1135. [CrossRef]
488. Cheng Z, Kang L, Tian Z, et al. Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16(1):25-29. [CrossRef]
489. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. [CrossRef]
490. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, et al. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):458-470. [CrossRef]
491. Martini N, Sinigiani G, De Michieli L, et al. Electrocardiographic features and rhythm disorders in cardiac amyloidosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2024;34(4):257-264. [CrossRef]
492. Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):467-487. [CrossRef]
493. Teresi L, Trimarchi G, Liotta P, et al. Electrocardiographic Patterns and Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: From Diagnosis to Therapeutic Management-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(18):5588. [CrossRef]
494. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, et al. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):506-515. [CrossRef]
495. Vergaro G, Castiglione V, Aimo A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T hold diagnostic value in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(3):335-346. [CrossRef]
496. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009;55(8):1517-1522. [CrossRef]
497. Moody WE, Turvey-Haigh L, Knight D, et al. British Society of Echocardiography guideline for the transthoracic echocardiographic assessment of cardiac amyloidosis. *Echo Res Pract*. 2023;10(1):13. [CrossRef]
498. Barberato SH, Beck ALS, Hotta VT, Rassi DC. A Critical Review of Echocardiographic Findings for Diagnosing Cardiac Amyloidosis. *Int J Cardiovasc Sci*. 2024;37:e20240047. [CrossRef]
499. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-1383. [CrossRef]
500. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(Suppl 2):1-34. [CrossRef]
501. Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, et al. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of apical sparing. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):385-397. [CrossRef]
502. Cotella J, Randazzo M, Maurer MS, et al. Limitations of apical sparing pattern in cardiac amyloidosis: a multicentre echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25(6):754-761. [CrossRef]
503. Maurer MS, Packer M. How Should Physicians Assess Myocardial Contraction?: Redefining Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):873-878. [CrossRef]
504. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):34-39. [CrossRef]
505. Clerc OF, Datar Y, Cuddy SAM, et al. Prognostic Value of Left Ventricular 18F-Florbetapir Uptake in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(8):911-922. [CrossRef]
506. Genovesi D, Vergaro G, Giorgetti A, et al. [18F]-Florbetaben PET/CT for Differential Diagnosis Among Cardiac Immunoglobulin Light Chain, Transthyretin Amyloidosis, and Mimicking Conditions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):246-255. [CrossRef]
507. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spironolactone in Patients With an Echocardiographic HFpEF Phenotype Suggestive of Cardiac Amyloidosis: Results From TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):795-802. [CrossRef]
508. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025;46(41):4349. [CrossRef]
509. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res*. 2019;29(Suppl 1):33-44. [CrossRef]
510. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Merlini G, Palladini G. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood*. 2017;130(5):625-631. [CrossRef]
511. Locke M, Nieto M. AL Amyloidosis: Current Treatment and Outcomes. *Adv Hematol*. 2025;2025:7280805. [CrossRef]
512. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al.; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58. [CrossRef]
513. Valent J, Silowsky J, Kurman MR, et al. Cael-101 Is Well-Tolerated in AL Amyloidosis Patients Receiving Concomitant Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyborD): A Phase 2 Dose-Finding Study (NCT04304144). *Blood*. 2020;136(Supplement 1):26-27. [CrossRef]

514. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2272-2289. [CrossRef]
515. Cuomo A, Paudice F, D'Angelo G, et al. New-Onset Cancer in the HF Population: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):191-199. [CrossRef]
516. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013754. [CrossRef]
517. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1515-1525. [CrossRef]
518. Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1310-1319. [CrossRef]
519. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Andreassi MG, Sicari R, Picano E. Stress Echocardiography Positivity Predicts Cancer Death. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007104. [CrossRef]
520. Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertens Res*. 2017;40(9):831-836. [CrossRef]
521. Golemis EA, Scheet P, Beck TN, et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes Dev*. 2018;32(13-14):868-902. [CrossRef]
522. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798. [CrossRef]
523. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*. 2012;59(4):802-810. [CrossRef]
524. Baek AE, Nelson ER. The Contribution of Cholesterol and Its Metabolites to the Pathophysiology of Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2016;7(4):219-228. [CrossRef]
525. Seuthe K, Picard FSR, Winkels H, Pfister R. Cancer Development and Progression in Patients with Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2024;21(6):515-529. [CrossRef]
526. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):824-829. [CrossRef]
527. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, et al. Cardio-Oncology and Heart Failure: a Scientific Statement From the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2025;31(2):415-455. [CrossRef]
528. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735-742. [CrossRef]
529. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al.; Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):879-887. [CrossRef]
530. Camilli M, Chiabrando JG, Lombardi M, et al. Cancer incidence and mortality in patients diagnosed with heart failure: results from an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023;9(1):8. [CrossRef]
531. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, et al. Cardio-Oncology and Heart Failure: a Scientific Statement From the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2025;31(2):415-455. [CrossRef]
532. Hill L, Delgado B, Lambrinou E, Mannion T, Harbinson M, McCune C. Risk and Management of Patients with Cancer and Heart Disease. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):227-241. [CrossRef]
533. Sayour NV, Paál ÁM, Ameri P, et al. Heart failure pharmacotherapy and cancer: pathways and pre-clinical/clinical evidence. *Eur Heart J*. 2024;45(14):1224-1240. [CrossRef]
534. Sharma AE, Chan S, Komorowski AS, et al. The Impact of Beta Blockers on Survival in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025;17(8):1357. [CrossRef]
535. Xiao Y, Chen X, Li W, Li X, Zhou W. Impact of ACEI/ARB use on the survival of hypertensive patients with cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2024;28(5):534. [CrossRef]
536. Bommareddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA, Wehner M, Tosh T, Barbieri JS. Association of Spironolactone Use With Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(3):275-282. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2023;159(2):227. [CrossRef]
537. Hu WS, Lin CL. Association of Heart Failure Patients With and Without Sacubitril-Valsartan Use With Incident Cancer Risk. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;82(2):157-161. [CrossRef]
538. Xu B, Kang B, Li S, Fan S, Zhou J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(10):2421-2436. [CrossRef]
539. Al-Khatib SM. Cardiac Implantable Electronic Devices. *N Engl J Med*. 2024;390(5):442-454. [CrossRef]
540. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e97-e153. [CrossRef]
541. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(6):e98. [CrossRef]
542. Krishan S, Agarwal S, Munir MB, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients With Cancer Undergoing Cardiac Implantable Electronic Device Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2025;48(11):1309-1319. [CrossRef]
543. Tondato F, Ng DW, Srivathsan K, Altemose GT, Halyard MY, Scott LR. Radiotherapy-induced pacemaker and implantable cardioverter defibrillator malfunction. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(3):243-249. [CrossRef]
544. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health Care Spending, Utilization, and Quality 8 Years into Global Payment. *N Engl J Med*. 2019;381(3):252-263. [CrossRef]
545. Ohno T, Soejima T, Sekiguchi Y, et al. JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res*. 2020;62(1):172-184. [CrossRef]
546. Allali S, Loap P, Shrebati A, et al. Radiotherapy for patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: A review of the recommendations and practical application. *Cancer Radiother*. 2025;29(7-8):104717. [CrossRef]
547. Xu B, Wang Y, Tse G, et al. Radiotherapy-induced malfunctions of cardiac implantable electronic devices: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2023;20(5):689-698. [CrossRef]
548. Malavasi VL, Imberti JF, Tosetti A, et al. A systematic review and meta-analysis on oncological radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device: Prevalence and predictors of device malfunction in 3121 patients. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(1):e13862. [CrossRef]
549. Uzun DD, Salatzki J, Xynogalos P, Frey N, Debus J, Lang K. Effects of Ionizing Radiation on Cardiac Implantable Electronic Devices (CIEDs) in Patients with Esophageal Cancer Undergoing Radiotherapy: A Pilot Study. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):555. [CrossRef]
550. Lisowski D, Lutyj P, Abazari A, et al. Impact of Radiotherapy on Malfunctions and Battery Life of Cardiac Implantable Electronic Devices in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4830. [CrossRef]
551. Azraai M, Miura D, Lin YH, Rodrigues TS, Nadurata V. Incidence and Predictors of Cardiac Implantable Electronic Devices Malfunction with Radiotherapy Treatment. *J Clin Med*. 2022;11(21):6329. [CrossRef]

552. Wilcox NS, Amit U, Reibel JB, Berlin E, Howell K, Ky B. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(9):617-631. [CrossRef]
553. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537. [CrossRef]
554. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. [CrossRef]
555. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104-1114. [CrossRef]
556. Panova-Noeva M, Schulz A, Arnold N, et al. Coagulation and inflammation in long-term cancer survivors: results from the adult population. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):699-708. [CrossRef]
557. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138. [CrossRef]
558. Tichy L, Parry TL. The pathophysiology of cancer-mediated cardiac cachexia and novel treatment strategies: A narrative review. *Cancer Med*. 2023;12(17):17706-17717. [CrossRef]
559. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:13. [CrossRef]
560. Abdelmagid MG, Al-Kali A, Litzow MR, et al. Real-world experience with ponatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia: impact of depth of response on survival and prior exposure to nilotinib on arterial occlusive events. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):122. [CrossRef]
561. Wu MD, Moslehi JJ, Lindner JR. Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):3-10. [CrossRef]
562. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-2311. [CrossRef]
563. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983. [CrossRef]
564. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, et al. A Retrospective Evaluation of Risk of Peripartum Cardiac Dysfunction in Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1046. [CrossRef]
565. Thompson KA, Hildebrandt MA, Ater JL. Cardiac Outcomes With Pregnancy After Cardiotoxic Therapy for Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):594-595. [CrossRef]
566. Hudson MM, Ehrhardt MJ. At the Heart of Safe and Successful Pregnancies in Cancer Survivors. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):163-165. [CrossRef]
567. Bansal N, Hazim CF, Badillo S, et al. Maternal Cardiovascular Outcomes of Pregnancy in Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(11):373. [CrossRef]
568. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al.; ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025;46(43):4462-4568. Erratum in: *Eur Heart J*. 2026;47(7):812. [CrossRef]
569. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, et al. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1356. [CrossRef]
570. Walters B, Midwinter I, Chew-Graham CA, et al. Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024;8(2):188-199. [CrossRef]
571. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2009;27(14):2328-2338. [CrossRef]
572. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart*. 2020;7(2):e001293. [CrossRef]
573. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*. 2018;138(7):678-691. [CrossRef]
574. Pfeffer TJ, Schlothauer S, Pietzsch S, et al. Increased Cancer Prevalence in Peripartum Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):196-205. [CrossRef]
575. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):767-778. [CrossRef]
576. Habertheuer A, Laufer G, Wiedemann D, Andreas M, Ehrlich M, Rath C, Kocher A. Primary cardiac tumors on the verge of oblivion: a European experience over 15 years. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:56. [CrossRef]
577. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S7-S15. [CrossRef]
578. Harb SC, Griffin BP. Cardiac tumors. In: Topol EJ, Teirstein PS, editors. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019:546-554.
579. Sultan I, Bianco V, Habertheuer A, et al. Long-Term Outcomes of Primary Cardiac Malignancies: Multi-Institutional Results From the National Cancer Database. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2338-2347. [CrossRef]
580. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):293-311. [CrossRef]
581. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real-time three-dimensional echocardiographic evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography*. 2012;29:207-219. [CrossRef]
582. Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, et al. Echocardiographic Markers in the Diagnosis of Cardiac Masses. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(5):464-473.e2. [CrossRef]
583. Angeli F, Bodega F, Bergamaschi L, et al. Multimodality Imaging in the Diagnostic Work-Up of Patients With Cardiac Masses: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024;6(6):847-862. [CrossRef]
584. Shenoy C, Grizzard JD, Shah DJ, Kassi M, Reardon MJ, Zagurovskaya M, Kim HW, Parker MA, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging in suspected cardiac tumour: a multicentre outcomes study. *Eur Heart J*. 2021;43(1):71-80. [CrossRef]
585. Li X, Chen Y, Liu J, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of primary cardiac tumors. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(1):294-313. [CrossRef]
586. Imai T, Shimoi T, Kawai A, Yonemori K. Diagnosis and treatment of cardiac tumors. *Med Oncol*. 2025;42(4):110. [CrossRef]
587. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, et al. Cardiac Masses on Cardiac CT: A Review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014;7(8):9281. [CrossRef]
588. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, et al. Diagnostic Accuracy of Cardiac Computed Tomography and 18-F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cardiac Masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2400-2411. [CrossRef]
589. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-274. [CrossRef]
590. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation,

and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc*. 1986;61(3):165-172. [CrossRef]
591. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):159-172. [CrossRef]
592. Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE, Burke AP, Galvin JR. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. *Radiographics*. 2002;22(3):673-689. [CrossRef]
593. Scheffel H, Baumueller S, Stolzmann P, et al. Atrial myxomas and thrombi: comparison of imaging features on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):639-645. [CrossRef]
594. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, Sivananthan MU. MR imaging of cardiac tumors. *Radiographics*. 2005;25(5):1255-1276. [CrossRef]
595. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart. 2011;97(2):151-160. [CrossRef]
596. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract*. 2016;3(4):R65-R77. [CrossRef]
597. Rajiah P, Kanne JP, Kalahasti V, Schoenhagen P. Computed tomography of cardiac and pericardiac masses. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(1):16-29. [CrossRef]
598. Tzani A, Doulamis IP, Mylonas KS, Avgerinos DV, Nasioudis D. Cardiac Tumors in Pediatric Patients: A Systematic Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017;8(5):624-632. [CrossRef]
599. Kocabaş A, Ekici F, Cetin İl, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(2):71-79. [CrossRef]
600. Yıldırım S, Aypar E, Aydın B, et al. Cardiac rhabdomyomas: clinical progression, efficacy and safety of everolimus treatment. *Turk J Pediatr*. 2023;65(3):479-488. [CrossRef]
601. Tao TY, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Singh GK, Bhalla S. Pediatric cardiac tumors: clinical and imaging features. *Radiographics*. 2014;34(4):1031-1046. [CrossRef]
602. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108(5):862-870. [CrossRef]
603. Mandak JS, Benoit CH, Starkey RH, Nassef LA Jr. Echocardiography in the evaluation of cardiac pheochromocytoma. *Am Heart J*. 1996;132(5):1063-1066. [CrossRef]
604. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(1):37-43. [CrossRef]
605. Cao S, Jin S, Cao J, et al. Malignant pericardial mesothelioma : A systematic review of current practice. *Herz*. 2018;43(1):61-68. [CrossRef]
606. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):219-228. [CrossRef]
607. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-810. [CrossRef]