

Kanser İlaçlarının Kardiyovasküler Etkileri

Cardiovascular Effects of Cancer Drugs: Review

Erdal AKTÜRK,^a
Ertuğrul KURTOĞLU,^b
Necip ERMİŞ^c

^aKardiyoloji AD,
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adıyaman

^bKardiyoloji Kliniği,
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Elazığ

^cKardiyoloji AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 05.06.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Erdal AKTÜRK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, Adıyaman,
TÜRKİYE/TURKEY
erdalakturk@hotmail.com

ÖZET Antineoplastik ajanların artmasıyla birlikte kanser hastalarının da yaşam süresinde bir artma meydana gelmiştir, ancak antikanser tedavisinin yan etkilerinin ortaya çıkma riskini de arttırmıştır. Kardiyovasküler etkiler antikanser tedavisinin kısa ve uzun dönemde ortaya çıkan potansiyel bir toksisitesidir. Kanser hastalarındaki belirli kardiyovasküler toksisitelerin mekanizmaları genel popülasyondakilerden farklı olup, kanserin varlığı tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu yüzden kardiyovasküler hastalıklardaki genel tedavi kılavuzları kanser hastalarında uygun olmayabilir. Ek olarak, klinik çalışmalarda bildirilen kardiyovasküler toksisiteler “gerçek dünyada” hastalarındaki her zaman yansımamaktadır. Onkolog ve kardiyologlar arasında dinamik bir iş birliği ve yeni bir “kardiyo-onkolog” araştırmacı neslinin geliştirilmesinden başlayarak, antikanser ajanlarla tedavinin kardiyovasküler güvenliğini değerlendirecek ve yönetecek daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kanser tedavileriyle ilişkili kardiyak toksisite, elektrokardiyografik değişiklikler ve geçici sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma gibi asemptomatik subklinik anormalliklerden akut koroner sendrom veya kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit eden olaylara kadar değişiklik gösterebilmektedir. Bu makalenin amacı, bir dizi kanser ilaçlarının potansiyel yan etkilerini özetlemektir. Onkolojik ihtiyaçlara cevap verecek yeni ilaçların geliştirilme hızı göz önüne alındığında onkologlar ile kardiyologlar arasında iyi organize bir iş birliği ve kardiyak risk tespiti ile yönetimi için ve antikanser ajanlarla tedavi edilen hastaların kardiyovasküler güvenliğini yönetecek ve potansiyel yan etkilerini bertaraf edecek girişimlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik ajanlar; risk faktörleri;
damar oluşturuvcu inhibitörleri; ilaç toksisitesi

ABSTRACT Widening the array of active antineoplastic agents has resulted in a prolongation of life-span of cancer patients, but also increased the possibility of manifestation of adverse effects of anticancer treatment. Cardiovascular toxicity is a potential short- or long-term complication of anticancer therapy. The mechanisms of particular cardiovascular toxicities in cancer patients may differ from those of general population and the presence of cancer may limit the therapeutic options. Therefore, general treatment guidelines in cardiovascular disorders may not be appropriate in cancer patients. Additionally, cardiovascular toxicities reported in clinical trials do not always reflect those of “real world” patients. More research is needed to assess and manage the cardiovascular safety of patients treated with anticancer agents, beginning with a dynamic partnership between oncologists and cardiologists and the development of a new generation of “cardiooncologic” investigators. Cardiac toxicity associated with cancer therapies can range from asymptomatic subclinical abnormalities, including electrocardiographic changes and temporary left ventricular ejection fraction decline, to life-threatening events such as heart failure or acute coronary syndromes. The aim of this review is to summarize potential cardiovascular toxicities for a range of cancer chemotherapeutics. Given the rate of new drug development designed to fulfill unmet oncologic needs, efforts are needed to promote strategies for cardiac risk detection and management and to avoid unintended consequences potentially impeding development of, regulatory approval for, manage the cardiovascular safety of patients treated with anticancer agents, as well as a well-organized collaboration between oncologists and cardiologists.

Key Words: Antineoplastic agents; risk factors;
angiogenesis inhibitors; drug toxicity

Son yıllarda kanser tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ile erken tanı konabilmekte ve adjuvan kemoterapi kullanımının yaygınlaşması ile kanser tedavisinde şifa oranı belirgin olarak artmaktadır, bu artış ile birlikte kemoterapiye bağlı erken ve geç kardiyak yan etkilere maruz kalan kişi sayısı da artmıştır. Kanser hastalarındaki uzun yaşam beklentisine karşın, kanser ilaçlarının yapmış oldukları yan etkiler gittikçe artan bir konu olmuştur. Almış oldukları ilaçların birçoğunun kardiyotoksik olması nedeniyle bu hastalarda kardiyoloji konsültasyonu ve takibi istenilmektedir. Ayrıca kanser vakalarının görülme yaşı dikkate alınır ise bu yaş grubunda koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği (KY) ve diğer kalp hastalıklarının görülme sıklığı da yüksektir. Kanser tedavisi ile takip edilen çoğu hasta, tümör rekürrensinden daha çok kardiyovasküler nedenlerden dolayı ölmektedir.¹

Bu makaledeki amacımız; hangi kanser ilaçları verilirken ne tür bir yan etki gelişebileceğine dikkat edilmesi ve böyle bir yan etki geliştiğinde takip ve tedavi uygulanması konusunda bir görüş oluşturmaktır. Günümüzde onkologlar, giderek daha fazla olmak üzere metastaz yapmış kanser olgularını iyileştirmekten çok, bunu kronik bir hastalık kabul ederek uzun dönem tedaviyi tercih etmektedirler. Yeni ilaçların kullanılmaya başlanmasından sonra antikanser tedavisinin amacı, tümörün bütünüyle ortadan kaldırılmasından ziyade, tümör yükünün kontrol altına alınması şeklinde değişmiştir. Önceki tedavi anlayışının tersine yeni tedavi yaşam boyu tedavi etmek olmuştur. Son yıllarda kanser tedavisinde değişen bir başka nokta ise tümörlerde damar oluşumunu artıran tirozin kinaz uyarı yollarını baskılamak amacıyla üretilmiş monoklonal antikorlar veya tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni kuşak ilaçların kullanılmasının artmasıdır.² Bu yeni hedefli tedavi grubuna en iyi iki örnek meme kanseri tedavisi için kullanılan trastuzumab ve kronik miyelogenöz lösemi tedavisinde kullanılan imatinibdir. Trastuzumab, meme kanseri hastalarında bir yıllık yineleme oranını %52 azaltmanın yanı sıra metastaz yapmış hastalığı olanlarda sağkalım süresini de uzatmıştır.^{3,4} İmatinib oral yolla alındığında lösemi hasta-

larında %87 oranında beş yıllık bir sağkalım sağlamıştır.⁵ Bu grup ilaçlar her ne kadar iyi tolere edilseler de, son zamanlarda bazı hedefli ilaçların kullanımı sırasında aralarında KY, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonlarında bozulma, HT, tromboembolik olaylar ve nadir olarak miyokard infarktüsü (Mİ)'nün de bulunduğu kardiyak yan etkiler bildirilmiştir.^{4,6-8} Trozin kinaz inhibitörlerinin kardiyotoksik yan etkileri daha önce kardiyotoksik yan etkileri, iyi bilinen antrasiklin grubu ilaçlarından farklılık göstermektedir. Antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkilerinin tedaviden onlarca yıl sonra ortaya çıkabilen, genişleyen kardiyomiyopati ve KY'ye yol açan geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir süreç olduğu iyi bilinmektedir.⁹ Buna karşın hedefli tedaviler üzerinde yapılan çalışmalar ventrikül fonksiyon bozukluğunun daha kısa sürede belirdiğine, fakat önemli ölçüde daha düşük evreli bozulmalara yol açan LV fonksiyonlarında kısmen düzelme olasılığı bulunan ve antrasiklin grubu ilaçlarda görülenden daha geniş bir yelpaze içeren kardiyotoksisiteye işaret etmektedir.^{3,8,10,11} Her ne kadar kardiyotoksisitenin doğası farklı olsa da, hastalarda antikanser ilaçların etkinliğini en üst düzeye çıkarırken kalp ve damar hasarını en aza indirmek olan doktorun amacı yine de aynıdır.

Kanser tedavisinde bu değişim göz önüne alındığında, tedaviyi takip eden doktorun geri dönüşürülebilir yan etkilere erken tanı koyabilmesi, kardiyovasküler yan etki oluşabilecek kişilerin ve risk faktörlerini belirleyebilmesi, hastaların antikanser tedavilerini sürdürmelerini sağlamak için yaşam tarzı değişiklikleri de dâhil gerekli düzenlemeleri yapabilmesi gerekmektedir. Ayrıca subklinik olguların tespiti ve tedavisini sağlayarak potansiyel kardiyak etkiyi azaltmaya çalışması da gerekmektedir.

Kanser ilaçlarının bu yan etkileri her ne kadar nadir gözükse de, ancak ortaya çıktığı anda kanser hastalarında daha fazla morbidite ve mortaliteyi neden olmaktadır. Kardiyovasküler yan etkilerin ortaya çıkmaması ve mevcut olan hastalığı daha da kötüleştirmemesi için kardiyologların ve onkologların yakın takip ve işbirliği yapması elzemdir.

ANTİKANSER İLAÇLAR VE KARDİYOTOKSİK YAN ETKİLERİ

Bu ilaçların kardiyovasküler yan etkileri arasında, klinik olarak asemptomatik veya akciğer ödeme kadar değişen KY, perikardit, perikardiyal efüzyon, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardit, Mİ, HT, hipotansiyon, tromboemboli, bradikardi ve aritmiler, ani kardiyak ölüm, QT uzaması, ST ve T değişiklikleri gözlenebilir.

ANTRASİKLIN GRUBU

Etkili bir antikanser ilaç olmasına rağmen kardiyotoksik yan etkisi bu ilacın antitümör etkisinde maksimal düzeyde faydalanılmasını kısıtlamaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesi kümülatif ilaç dozu ile artmaktadır. Geri dönüşümsüz miyozit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenlerini oluşturmaktadır.¹²

Kardiyotoksosite denildiğinde akla ilk gelen ilaç grubu, bu grupta en sık kullanılan ve etkisi en iyi bilinen doksorubisindir. Kardiyotoksosite akut (tedaviden hemen sonraki saatlerde), subakut (tedaviden sonraki günler veya haftalar içinde olup, 30 haftaya kadar uzayabilmektedir) ve geç dönemde (tedavi tamamlandıktan yıllar sonra: 1-30 yıl) ortaya çıkabilir.

Akut toksisite: İlaç infüzyonu esnasında veya hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır, supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopi, KY, perikardit, miyokardit ve elektrokardiyografi (EKG)'de özgün olmayan ST-T değişiklikleri ve QT uzaması gözlenir.¹³ Bu yan etkiler genellikle geri dönüşümlü, doz bağımlı olmayan ve gelecekte antrasiklin kullanımında ortaya çıkacak yan etkiler için ipucu vermez.^{1,14} Ancak nadir olarak akut dilate kardiyomiyopati ve ani kardiyak ölüm rapor edilmiştir.¹⁵

Subakut toksisite: Miyokardit (ödem ve sol ventrikül duvar kalınlığında artma), diyastolik disfonksiyon gibi toksik etkiler görülür ve %60 oranında mortaldır.^{14,16}

Kronik toksisite: Klinikte en önemli yan etkisi toksisitedir, KY ve LV disfonksiyona neden olur. Semptomlar genellikle ilacın uygulandığı ilk yıl içinde ortaya çıkar fakat bu süre 20-30 yıl sonra da olabilir.^{16,17} Oluşan KY prognozu kötüdür, LV dis-

fonksiyonu tedavi edilmez ise 2 yıllık mortalitesi %50 olur. Ancak erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımı son derece önemlidir.^{9,17} Geç kardiyak toksitenin en önemli risk faktörü antrasiklinin kümülatif dozudur ve tekrarlanan her bir doz kardiyak öldürücü etkiye sahiptir.^{9,18} Antrasiklinler ayrıca miyositler de yapısal değişikliğe neden olabilmekte, bu da hücre ölümüne LV fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Doksorubisin toksik etkisi doz bağımlıdır; 400 mg/m² ve üzerindeki dozlarda toksik etki oranı %0,14-5, 500 mg/m² dozunda bu oran %7-16 olur iken 700 mg/m² dozunda bu oran %18-48'e kadar çıkmaktadır, ancak klinik uygulamada kişiler arasında farklılıklar gözlenmektedir.^{8,19} KY semptomları çok küçük dozlarda bile görülebilmektedir. İlaç düşük dozlarda (240 mg/m²) kardiyak yüklenme ve sistolik disfonksiyon yapmakta ve kardiyak hasar zamanla progresyon göstermektedir.¹⁶ Antrasiklinlerle ilişkili semptomatik kardiyak yetersizlik düşük gözükmesine rağmen, %85 gibi büyük bir oranda otonomik bozulma ve %50 oranında diyastolik disfonksiyon izlenebilmektedir, ancak bunun sebebi bilinmemektedir.²⁰ LV disfonksiyonuna bağlı semptomların yanı sıra ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm görülebilir. Ant-rasiklinlerle nadir olarak tedavinin erken döneminde görülen bradikardi bildirilmiştir, semptomatik olmayan ve kendiliğinden düzelme eğiliminde olmasına rağmen monitörizasyon önerilmektedir.²¹

Antrasiklin Toksisitesi İçin Risk Faktörleri

- Mediyastinal radyoterapi,
- HT,
- Diabetes mellitus,
- Kadın cinsiyet
- Karaciğer hastalığı ve Hipertermi,
- Sigara içimi,
- Önceden antrasiklin kullanması,
- Başka kardiyotoksik ilaçların kullanılması,
- Yaş; 70 yaş üzeri ve 4 yaş altı özellikle kız çocukları,
- Önceden kalp hastalığı varlığı (KAH, aort darlığı, KY),
- Genetik faktörler.

Antrasiklinlerin kardiyak yan etkilerinin, demir-antrasiklin kompleksi ile reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonu ve membran hasarı yaparak ortaya çıktığına inanılmaktadır.^{9,13,14,18} Oksidatif stres kinaz yolunu aktive eder, bu da apoptozis ile ilişkili olan antrasiklin cevabını düzenler.²² Reaktif oksijen türlerinin yeniden aktive olması, mitokondriden sitoplazma içine sitokrom-C salınmasına neden olur bu da şelasyona ve apoptoza sebep olur.²² Antrasiklinler ayrıca antioksidan savunma sistemini ve yeniden tamir yolunu da bozar.²³ Katalaz gibi bazı enzimlerin nispeten kalp kaslarında eksik olması nedeni ile kardiyak kaslar serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasarlara daha hassas olmaktadır.

Bir diğer faktör, miyokardiyumda yüksek metabolik aktivite olması ve yüksek konsantrasyonda kardiyolipin içermesi miyokardiyumu antrasikline bağlı kardiyak hasara daha yatkın olmasına neden olabilir.²⁴ Bir başka öneri, antrasiklinlerin membran permeabilitesini artırarak kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi ve kontraktiliteyi bozmasıdır.^{13,14} Bir diğer neden doksorubisinin redüktaza bağlanarak endotelial nitrik oksit sentetazı baskılanması ve nitrik oksit sentezini azaltmasıdır.²⁵ Ayrıca antrasiklinler nükleer DNA'ya ve transkripsiyon faktörlerini baskılayarak hücre yapısına zarar verdiği gösterilmiştir. Tüm bunlar suçlanan mekanizmalardır, ancak henüz mutabık olunan hasar mekanizması net değildir.

Kardiyak korumayı sağlamak için demir bağımlı serbest radikalleri azaltarak etki eden deksrazoksan gibi antioksidan bir ilaç verilebilir.¹⁹ Birkaç çalışmanın katıldığı bir meta-analizde bu ilacın, antrasikline bağlı kardiyak toksisiteyi dört kat azaltıldığı gösterildi.²⁶ Ancak çok pahalı bir ilaç olduğu için yalnızca yüksek doz ilaç alan ve toksisite risk faktörleri bulunan kişilere verilebilir. Alfa-tokoferol ve N-asetilsistein gibi antioksidanların, kardiyak koruma sağladığı gösterilememiştir.²⁷ Fadilloğlu ve ark.nın sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada doksorubisinin indüklediği kardiyotoksitenin kafeik asit fenetil esterinin ile engellenip engellemediğine bakıldı, kafeik asit fenetil esterinin uygulandığı grupta kardiyak hasarında korunduğu gözlemlendi.²⁸

ALKİLLEYİCİ AJANLAR

SİKLOFOSFAMİD

Özellikle yüksek doz siklofosfamid (120-200 mg/kg) kullanımından sonra kardiyak etkiler bildirilmiştir.^{15,16} Bunlar, aritmi (taşikardi, atriyo-ventriküler tam blok), akut fulminant KY ve hemorajik miyoperikardiyum ve bunun neden olduğu perikardiyal efüzyon ve hatta ölüme neden olabilecek kardiyak tamponattır.^{9,15} Diğer yan etkileri, EKG'de düşük QRS voltajı, özgün olmayan ST-T dalga değişiklikleri ve asemptomatik olarak LV sistolik fonksiyonlarında düşümedir.^{13,15,16} Akut semptomlar genellikle ilaç verildikten 1-2 hafta sonra görülmektedir. Eğer yan etki gelişirse %11 oranında ölümcül olabilir.^{9,15,16} Etkisinin toksik metabolitlerinin damar dışına kaçması ile direkt endotelial ve kardiyak miyositlerde hasar, interstisyel kanama ve ödem oluşturur.²⁹ Siklofosfamid ayrıca intrakapiller mikroemboli veya koroner spazm yolu ile miyokardiyal iskemiye neden olabilir.²⁹

Toksisite riskini artıran faktörler şunlardır: verilmiş süresinden ziyade kümülatif doz, ileri yaş, radyoterapi ve antrasiklin kullanılması.^{1,9,15}

İFOSFAMİD

Siklofosfamid ile hemen aynı yan etkiye sahiptir, ancak farklı olarak nefrotoksisiteye neden olmaktadır.²⁹

SİSPLATİN

Akut olarak göğüs ağrısı, supraventriküler taşikardi, bradikardi, ST-T değişiklikleri, sol dal bloğu ve nadir olarak kardiyak enzimleri yükselterek miyokardiyal iskemi gibi yan etkiler yapmaktadır.^{9,13,15} Geç etkisi ise ilaç verildikten 10-20 yıl sonra görülebilen LV hipertrofisi, kardiyak iskemi ve sonrasında iskemik kardiyomiyopati ve Mİ'dir.¹³ Sisplatin ayrıca HT, Raynaud Fenomeni, serebral iskemi ve renal hasara neden olmaktadır, renal hasar hipomagnezemi ve hipotasemi oluşturup kardiyak aritmilere zemin hazırlar.^{9,15} Ayrıca vasküler hasar ve trombosit agregasyonuna da neden olabilir.¹³

MİTOMİSİN C

30 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda, özellikle antrasiklin ile kombine edildiği zaman toksik etkisi oluşmaktadır.^{9,15}

BUSULFAN

600 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda toksik etkisi olmaktadır, genellikle ilaç alımından 4-9 yıl sonra yan etki ortaya çıkar. İlginç olan ise ağızdan alındıktan sonra toksik etki gözlenmemesidir.¹

ANTİMETABOLİTLER**5-FLOROURASİL (5-FU)**

%3-7 oranında kardiyak iskemi, göğüs ağrısı ve Mİ'ye neden olabilir.^{9,28} Sürekli verilen hastaların %68'inde asemptomatik EKG değişiklikleri ve nadir olarak da serum markırlarında yükselme gözlenmektedir.^{15,16} Kardiyak toksisitesi sisplatin ile kombinasyonunda artmaktadır. Semptomlar genellikle sessizdir ve bir sonraki doz verildiği zaman ancak ortaya çıkmaktadır.³⁰ Ayrıca atriyal (atriyal fibrilasyon) ve ventriküler aritmiye (ventriküler taşikardi ve fibrilasyon) neden olabilir.^{13,15,16} Çok nadir olarak akciğer ödeme, LV sistolik disfonksiyonuna, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüme neden olduğu bildirilmiştir.^{15,17,18} 5-FU kullanan hastaların %1-18'inde kardiyak istenmeyen etkiler gelişebilir. Bu yan etkilerin kümülatif dozla ilgisi olmayıp ancak sürekli damardan verilmesi ile risk oluşmaktadır.^{15,18} Toksik etkisini vasküler endotelyuma direkt etki ile nitrik oksit sentezini bozarak koroner spazm ve protein kinaz C yolu ile endotelden bağımsız vazokonstrüksiyona neden olarak göstermektedir.^{15,17,18}

KAPESİTABİN

5-FU derivesidir, benzer yan etkiler göstermesine rağmen daha düşük kardiyak yan etkiler göstermektedir.¹⁵

GEMSİTABİN

Tromboembolik olay ve vasküler toksisite riskini arttırmaktadır, venöz tromboz, arterit, vaskülit, iskemi, nekroz, trombotik mikroanjiyopati, sistemik kapiller sızma sendromu ve geri dönüşümlü posterior lökoensefelopati sendromu yapabilir.³¹

FLUDARABİN

Hipotansiyon, göğüs ağrısı ve melfalan ile kombinasyonunda şiddetli KY yapmaktadır.¹⁵

SİTARABİN

Perikardit, perikardiyal efüzyon ve tamponat yapabilir.¹⁵

MİKROTÜBÜL HEDEFLEYİCİ AJANLAR**PAKLİTAKSEL**

Kardiyak toksisitesi en iyi bilinen ajandır. Sinüs bradikardisi, atriyo-ventriküler ve dal blokları, ventriküler ektopi ve taşikardi ve ayrıca tromboz yapar.^{9,13,17} Nadiren miyokardiyal iskemi ve infarktüs yapabilir.^{9,13} Paklitakselin toksik etkisi antrasiklinle kullanıldığı zaman artış göstermektedir. Paklitaksel doksorubisinin kardiyak yan etkilerini stimüle ediyor olabilir bu yüzden eğer birlikte verilecekse en az 4 saatlik ara ile veya doksorubisinde doz kısıtlaması (380 mg/m² altında tutulacak şekilde) yaparak verilmesi önerilmektedir.^{13,15} Paklitaksel allerjisi, masif histamin salınımı ile sonuçlanan hipotansiyona ve direkt kardiyak hasara neden olmaktadır.¹³

VİNKA ALKALOİDLERİ**(VİNKRİSTİN, VİNBİLASTİN, VİNORELBİN)**

Nörotoksik etki ile otonomik nöropati yaparlar.¹³ Nadir olarak HT'ye, göğüs ağrısına, geri dönüşümlü EKG değişikliklerine, Mİ'ye, prinzmatal anjinaya neden olurlar. Bu etkileri muhtemelen koroner spazm ile gerçekleştirirler.⁹ Toksik etkileri kadın hastalarda ve vinblastinde en sık görülür.^{1,15}

DİĞER SİTOTOKSİKLER**ETOPOSİT**

Sıklıkla hipotansiyon yapar, çok nadir radyoterapiyle ve diğer sitotoksikler ile birleşirse kardiyak iskemi yapabilir.^{1,9}

BLEOMİSİN

Nadir perikardit ve göğüs ağrısına neden olur, çok nadir olarak kardiyak iskemi görülmüştür.¹⁵

ESTRAMUSTİN

Östrojen ve alkileyici ajanlar ile kombine edilirse serebral, kardiyak ve pulmoner iskemilere neden olabilir.¹⁵

HEDEF AJANLARI

Bu ilaç grubu tasarlanırken yalnız kansere özgü mutasyona uğramış ya da aşırı sunulmuş kinaz uyarı yollarını baskılayarak tümörde damar oluşumunu baskılamak üzere tasarlanmıştır.³² Ancak

linik öncesi ve klinik çalışmalarda bu ilaçların normal dokuları da etkileyebileceği gösterilmiştir.^{4,6,33} Damar endoteli büyüme faktörü inhibisyonunun yalnız tümör damar oluşumunu baskılamakla kalmadığı, normal dokuları da etkileyerek KAH ve HT'ye neden olduğu görülmüştür.⁹

Günümüzde kinaz aktivitesini baskılamak için bir düzineden fazla ilaç bulunmakta ve yüzlercesi de geliştirilme aşamasındadır. İnsan vücudunda 90'ın üzerinde tirozin kinaz enzimi bulunduğu göz önüne alındığında, her bir ilacın baskıladığı özgün hedefe bağlı olarak farklı yan etkileri gelişmektedir. Hedef ajanları kardiyotoksik yan etkilerini kardiyak miyositlerin ve damar endotel hücrelerinin sağ kalmaları için elzem olan tirozin kinaz aktivitesini baskılayarak ortaya çıkarmaktadır. Bu ilaç grubunun en sık yan etkisi %22 ile %47 arasında gelişen HT'dir.⁶ Aynı zamanda LV sistolik fonksiyon bozukluğu da gelişir ve klinikte tamamen asemptomatik LV disfonksiyonundan semptomatik KY'ye kadar değişen geniş bir yelpazede olabilir.^{6,10,11,34} Bu ilaç gruplarına kullanılma onayı alındığında sistolik fonksiyon bozukluğu ve KY beklenmiyordu. Kardiyak yan etkileri sınırlı da olsa (çünkü yeterince çalışma yoktur) bu yan etkilerin bildirilmeye başlanması üzerine bu ilaçların ödenme ön koşulu olarak LV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi istenmektedir.

HER2 HEDEFLEYEN AJANLAR

Trastuzumab

Transmembran reseptörü tirozin kinaz HER2'yi hedef alan humanize monoklonal bir antikordur.

Trastuzumabın kardiyak yan etkisi Slamon ve ark.nın yaptığı çalışma ile ortaya çıkmıştır. Antrasiklini, siklofosfamid ve trastuzumab ile birlikte verdikleri tedavi uygulamasında LV sistolik fonksiyon bozukluğu %27 iken, KY %16 oranında görüldü.⁴

Tek ilaç olarak kullanıldığında bu oran %2 olarak gözlemlendi.⁹ Birden fazla randomize çalışma ve vaka kontrol çalışmalarının yapıldığı bir meta-analizde bu oran %10 idi.^{11,35,36} Son bir çalışmada ise yaklaşık %5 oranında asemptomatik ve %1 oranında semptomatik KY bildirildi.³⁷ Bu etki EKG de-

ğişikliği olmaksızın orta düzeyde semptomlara neden olabilir.³⁸

Trastuzumab kardiyak etkileri için risk faktörleri; kardiyovasküler hastalık, HT, diyabet, hiperlipidemi, obezite, ileri yaş ve önceden radyoterapi ve antrasiklin alımı.^{37,39,40} Özellikle sınırda LV sistolik fonksiyonu olan ve önceden ilaç alan hastalar çok etkilenir. Bugüne kadar trastuzumabın kardiyak etkileri bilinmiyordu, şu an devam etmekte olan çalışmalar trastuzumabın kardiyak etkilerini daha net bir şekilde ortaya çıkaracaktır.⁴¹

Lapatinib

Düşük kardiyotoksikite riskine sahiptir, 3700 hastanın tedaviye alındığı bir çalışmada asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) düşme %1,4 ve semptomatik KY ise %0,2 oranında gözlemlendi.⁴² İlginç şekilde, oral yoldan alınabilen, HER1 ve HER2'nin ikili kinaz inhibitörü olan lapatinib kalp üzerinde rölatif olarak az sayıda etkiye yol açması, bu ilaç grubu ile ilgili bilinmeyen çok şey olduğunu göstermektedir. Tamamlanmış lapatinib çalışmalarından yapılan bir meta-analizde, LVEF'de azalma %1,6 ve KY oranında gözlemlendi.⁴²

DAMAR ENDOTELİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) HEDEFLEYEN AJANLAR

Bevacizumab

En sık yan etkisi HT olup, %22-36 arasında görülmektedir ve %5 vakada şiddetli olabilir ayrıca hipertansif kriz de rapor edilmiştir.⁹ Yaklaşık %2-4 oranında KY ve %4-5 oranında arteriyel tromboembolik olay rapor edilmiştir.^{1,16} Bevacizumab kullanılması ile inme, Mİ, KAH ve kardiyak ölüm riski iki kat artmıştır. Risk faktörleri önceden tromboembolik olay varlığı ve yaşı 65 üzeri olmasıdır.¹⁵ KY patogenezinde HT ve anjiogenezin inhibisyonu sonucu miyokardiyal kapiller yoğunlukta azalma, kardiyak fibrozis ve global kasılma kusuru rol oynamaktadır.²⁹ Tromboembolik olaylarda endotelial hücrelerin yeniden yapılanma kapasitesindeki bozulma sorumlu tutulmaktadır.

Sunitinib

Çok hedefli bir tirozin kinaz inhibisyonu yapar, gastrointestinal stroma tümörlerinde ve metastaz yap-

mış böbrek hücreli karsinomda endikasyon almış bir ilaçtır. Kalp metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olan adenozin 5'-trifosfat ile aktifleştirilen protein kinazı baskılayarak etki ettiği düşünülmektedir.⁴³ Yapılan bir derlemede, sunitinib ile %8 oranında KY, %19 oranında LV sistolik fonksiyonlarında bozulma ve %15-47 oranında HT geliştiği görülmüştür.⁶ Ayrıca hipotiroidizm yaparak dolaylı yoldan kardiyovasküler sistemi etkileyebilir.⁴⁴

Sorafenib

HT %17-24 sıklığında görülür.⁶ Sunitinib ile benzer hedefli ve klinik endikasyonları olan birçok kinaz inhibitörü olan sorafenibin ile ilişkili miyokard baskılanma insidansının sunitinib ile görülenden daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Alemtuzumab

Yaklaşık olarak %10 oranında HT ve nadir LV disfonksiyonu gözlenir.⁹

Ritüksimab

%5-6 oranında HT, çok nadir aritmi, iskemi, ventriküler fibrilasyon, ani kardiyak ölüm ve şok gözlenir. Bu semptomların çoğu, monoklonal antikörlerin allerjik olayları tetikleyerek hipotansiyon, anafilaktik şok ve ölüme sebep olmasından dolayı olabilir. Bu allerjik reaksiyonlar en sık alemtuzumab, setuksimab ve ritüksimab ile ortaya çıkmaktadır.¹⁵

SİTOKİNLER

İNERLÖKİN-2

Yüksek doz interlökün-2 (IL-2) oldukça kardiyotoksiktir ve semptomları aynen septik şoka benzer; hipotansiyon, vasküler sızma sendromu, solunum yetersizliği görülür.^{9,15} İlave olarak, mikrosirküler dolaşımında bozulma ile miyokardiyal infarktüs, miyokardit, aritmi (sıklıkla supraventriküler olmak üzere ventriküler aritmi), kardiyak enzimlerde artış da yapabilir, IL-2'nin direkt kardiyotoksik etkisi de vardır.^{15,16}

İNERFERON ALFA

İlaç verildikten 2-8 hafta sonra ortaya çıkan, hipotansiyon veya hipertansiyon ve aritmiler gözlenir. Aritmiler ventriküler veya supraventriküler (atri-

yal fibrilasyon atriyal flutter, atriyo-ventriküler blok, ventriküler taşikardi/fibrilasyon) oluşabilir.^{1,9} Ayrıca ateş ve grip benzeri bir klinik tablo ile miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırarak göğüs ağrısı ve iskemiye neden olur. Bu durum özellikle önceden KAH olanlarda tehlikelidir.^{15,16} Uzun süre kullanımı kardiyomiyopatiye neden olur. İnterferon-alfa uzun süre kullanımı sonucu kardiyomiyopati gelişen ve ilaç bırakıldıktan sonra ventrikül fonksiyonlarının tamamen normale döndüğü olgular bildirilmiştir.⁴⁶

HORMONLAR

TAMOKSİFEN

Kısmen östrojen reseptörlerini etkiler ve serum total ve LDL kolesterolü, apoprotein A1'i ve lipoprotein (a) seviyelerini düşürür.^{47,48} Aterom plağına lipit birikmesini önleyerek koroner arter hastalarında fayda sağlar. Tamoksifen ayrıca nitrik oksit yapımını artırıp, koagülatör ve inflamatuvar markırların serum seviyesini azaltır. Bunlar, C-reaktif protein, homosistein ve fibrinojendir. İlavenen nitrik oksit sentezini arttırıp, vasküler oksidatif stresi azaltır.⁴⁸ Tüm bu faydalı etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler yan etkileri vardır. Antitrobin ve protein S konsantrasyonunu azaltıp, hücre içi kalsiyum seviyesini düşürerek pulmoner emboli, venöz tromboz ve strok gibi tromboembolik olaylara neden olur.⁴⁷

LUTEİNİZAN HORMONU SALGILATAN HORMON (LHRH)

Muhtemelen metabolik sendrom yaparak, KAH, infarktüs ve ani kardiyak ölüm riskini artırır.⁴⁹

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Lipit ve apoproteinlerin serum seviyesini arttırıp koroner olayları tetikler.⁵⁰

DİHİDROSİTİBOSTEROL

Çok nadir kardiyovasküler ölüm riskini artırır.¹⁵

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

ALL-TRANS RETİNOİK ASİT

Yaklaşık %10-25 hastada 'Retinoik Asit sendromuna' neden olur. Kliniği ateş, nefes darlığı, akci-

ğer infiltrasyonu ve ödemi, hipotansiyon, periferik ödem, perikardiyal efüzyon ve renal yetmezliktir.⁹ Semptomlar ilaç aldıktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar ve %17 hastada LVEF azalma, Mİ ve trombozis görülür.¹⁵

ARSENİK TİROKSİN

%50'den fazla hastada önemli düzeyde QT uzaması, yaklaşık üç hastanın birinde "Torsades de pointes" sendromunu da içeren ciddi ventriküler aritmilere neden olur.^{9,51} İlaç alınımından 24 saat sonra ortaya çıkan tam kalp bloğu, ani kardiyak ölüm, sinüs bradikardisi, özgün olmayan ST-T değişikliği ve perikardiyal efüzyon, perikardit gözükabilir.^{9,15,51}

TALİNDOMİN

Bradikardi, ödem ve nadir venöz tromboz olabilir.^{1,9} Bradikardi sıklıkla asemptomatiktir.

Kanser ilaçlarının önemli kardiyak yan etkileri, bu yan etkilerin hangi ilaçta ne kadar sıklıkta görüldüğü Tablo 1'de özetlenmiştir.⁵²

KARDİYAK TOKSİSİTESİNİN TANISI

Kardiyak yan etki olasılığını sürekli göz önünde bulundurmak ve yüksek risk altındaki bireyleri tanımlayarak, ayrıntılı bir kardiyak öykü ve dikkatli bir fizik muayene yapılması kanser ilaçları alan hastalarda zorunludur. Bugüne kadar kardiyak etkileri ortaya çıkarmak için EKO kullanılmıştır, ancak EKO özellikle subklinik vakaları belirlemede yetersiz kalmaktadır. Kardiyak yan etkileri değerlendirmek için yeni yöntemlere ihtiyaç vardır ayrıca bu hastaların takibinin nasıl yapılacağını belirleyen bir kılavuz gereklidir.

Kardiyak Biyomarkırlar: Troponin I ve T.

Kardiyak Biyopsi: Tanıda altın standart.

KARDİYOVASKÜLER YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ

Kalp yetersizliği tedavisine başlanıldığında, anti-kanser ilacın kesilmesi ve standart kalp yetersizliği tedavisi başlanması gerekmektedir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta, her ne kadar beta blokerler kalp yetersizliği tedavisinde birinci basa-

mak ilaçlar ise de, kendilerini bitkin hisseden ve iyi olmadığını düşünen hastalar iyi tolere edemedikleri için beta blokerler başlanırken dikkat edilmelidir.

Miyokardiyal iskeminin medikal tedavisi standart tedavi ile aynıdır: beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, aspirin ve nitratlar. Ancak antikoagülan ve trombolitik tedavi metastaz yapmış ve trombositopenili hastalarda kontrendikedir.¹⁵ İnvaziv kardiyak girişimde, heparin verilmesinde ve özellikle ilaç kaplı stent takılması uzun süre klopidogrel, aspirin kullanılmasını gerektirdiği için kaçınılmalıdır.¹⁹

Kan basıncındaki artış hızlı olabilir, bu hastalarda kan basıncı sık ve yakın takip edilmelidir. Bu hastalarda amlodipin ya da dihidropiridin grubu ilaçlar iyi tolere edilmektedir. Bu antihipertansifler karaciğerde kanser ilaçlarının metabolizmasına etki etmezken, nondihidropiridinler (verepamil, diltiazem) karaciğer enzimlerini etkileyerek kanser ilaçlarının kan düzeyini artırmaktadır. Tüm bu tedavilere rağmen kan basıncı kontrol edilemeyen hastalarda kinaz inhibitörü kullanılıyor ise ara verilmelidir.

Endotelial disfonksiyonu düşünerek bu hastalara tromboembolik olaylara karşın, trombositopeni ve intrakraniyal kanama riski yoksa aspirin tedavisi başlanması gerekmektedir. Ancak bu konuda herhangi bir veri ve çalışma yoktur.

Aritmi ve QT uzamasının tedavisi standart tedavi ile aynıdır, ilaç verilmeden önce elektrolit düzensizlikleri var ise düzeltilmelidir. Arsenik tiroksinin neden olduğu ventriküler aritmi farmakolojik ve elektriksel kardiyoversiyona dirençlidir, bu hastalara potasyum ve magnezyum verilmesi önerilmektedir.¹⁵

Bizim üç merkezin verilerini topladığımız çalışmalarda, kanser hastalarını tedavi ederken karşılaşılan bir başka zorluk, özellikle monoklonal antikorların verilmesinden önce uygulanan steroid premedikasyonu ve yan etkileri idi. Verilen monoklonal antikorlar öncesi uygulanan steroid tedavisi diyabetik olan hastalarda kan şekeri regülasyonunu bozmakta, diyabetik olmayanlarda ise kan şekerini yükselterek diyabetik yapmaktaki-

TABLO 1: Önemli kardiyak yan etkileri olan kanser ilaçları ve yan etkilerin görülme sıklıkları.

Yan Etki	İlaç grupları	Görülme Sıklığı	Yan Etki	İlaç grupları	Görülme Sıklığı		
KY ve LV disfonksiyonu	Antrasiklin	+++	Hipertansiyon	Bevacizumab	+++		
	Mitoksantron	++		Sorafenib	+++		
	Siklofosfamid (yüksek doz)	++		Sunitinib	+++		
	Mitomisin C	++		Sisplatin	++		
	Trastuzumab	++		İnterferon-alfa	++		
	Sisplatin	++		Alemtuzumab	++		
	All-trans retinoik asit	++		Ritüksimab	++		
	Paklitaksel	+		Aritmiler	Talidomid	++	
	Bevacizumab	+			İfosfamid	++	
	Sitarabin	+			Ritüksimab	+	
	Kardiyak iskemi	Alemtuzumab		+	Ödem	İnterlökin-2	++
		İmatinib		+		Paklitaksel	++
		Sorafenib		+		İmatinib	++++
		Sunitinib		+	Talidomid	++	
		İnterferon-alfa		+	QT uzaması veya Torsades de pointes	Arsenik trioksit	++++
5-Flourourasil		++	Sorafenib	++			
İnterferon-alfa		+++	Tromboemboli	Sunitinib	++		
Sisplatin		+		Bevacizumab	++		
Sapeitabin		+		Talidomid	++		
Bevacizumab		+		Estramustin	++		
Paklitaksel		+		Sisplatin	++		
İnterleukin-2		+		Perikardit ve Perikardiyal efüzyon	İmatinib	++	
Vinka alkaloidleri		+	Siklofosfamid		+		
Sorafenib		+	Busulphan		+		
Hipotansiyon		İnterlökin-2	++++	Sitarabin	+		
	Alemtuzumab	+++	All-trans-retinoik asit	+			
	İnterferon-alfa	+++	Bleomisin	+			
	Etoposid	++					
	Ritüksimab	++					
	All-trans-retinoik asit	++					
	Paklitaksel	+					
	Setuksimab	+					
	Talidomid	+					

KY: Kalp yetersizliği, LV: Sol ventrikül, +: nadir, ++: nispeten sık, +++: sık, ++++: çok sık.

dır. Ayrıca hastalarda hipertansiyonun ortaya çıkmasını veya antihipertansif tedavi ile regüle hastalarda kan basıncı kontrolünü güçleştirmektedir. İlk bakışta gözden kaçan bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma ve veri henüz yoktur.

SONUÇ

Artan kanser vakaları, özellikle meme kanserindeki artışı dikkate alarak bu makalemizde, meme kanserinde kullanılan yeni ilaçlara biraz daha vurgu

yapacak şekilde antikanser ilaçların kardiyak yan etkilerini inceledik.

Kinaz inhibitörlerinin kalp ve damarlar üzerine yan etkilerinin sonuçlarını yeni almaya başlıyoruz. Bu ilaçların kardiyovasküler yan etkilerinin geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. Bu ilaçları kullanan hastaların en iyi nasıl takip edileceği, uzun dönem sonuçlarının nasıl olduğunu gösteren çok sayıda hastanın alındığı verilere ihtiyacımız vardır.

Kardiyotoksosite ve risk faktörlerinin erken tanımlanması ve yönetilmesi uzun dönemli sonuçlarda iyileşmeye yol açacak ve kesintisiz daha uzun

süre ve uygun dozda antikanser tedavisi sağlayabilecektir. Bu sonuç onkologların ve kardiyologların birlikte multidisiplinler çalışması ile oluşacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
2. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(9):734-45.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
5. Deremer DL, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther* 2008;30(11):1956-75.
6. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurawski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011-9.
7. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1363-9.
8. Khakoo AY, Yeh ET. Therapy insight: Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(11):655-67.
9. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109(25):3122-31.
10. Perez EA. Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? *Clin Breast Cancer* 2008;8(Suppl 3):S114-20.
11. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):197-203.
12. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem* 2001;8(13): 1649-60.
13. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):181-91.
14. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycin-induced myocardial toxicity: new solutions for an old problem? *Int J Cardiol* 2007;117(1):6-15.
15. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685-96.
16. Størdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29(7):567-86.
17. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):233-43.
18. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95(7):1592-600.
19. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
20. Tjeerdema G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, van Den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJ, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81(4):419-23.
21. Yavaşoğlu İ, Kadiköylü G, Bolaman Z. Anthracyclines and bradycardia. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008;20(1):30-1.
22. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7(2):114-21.
23. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazy N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777-84.
24. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7(2):122-8.
25. Vásquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA Jr, Kalyanaram B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry* 1997;36(38):11293-7.
26. Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. The Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1999;3(2):145-59.
27. Myers C, Bonow R, Palmeri S, Jenkins J, Corden B, Locker G, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983;10(1 Suppl 1):53-5.
28. Fadilloğlu E, Erdoğan H, Söğüt S, Kuku İ. The effects of caffeic acid phenethyl ester on DNA-turnover rates and nitric oxide level in doxorubicin-induced myocardial injury. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(5):366-70.
29. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2231-47.
30. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(2):191-202.
31. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, Filipovic I, Radoje D. Capecitabine cardiotoxicity--case reports and literature review. *Hepatogastroenterology* 2008;55(85):1249-56.
32. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353(2):172-87.
33. Mann DL. Targeted cancer therapeutics: the heartbreak of success. *Nat Med* 2006;12(8): 881-2.
34. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008;19(9):1613-8.
35. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3859-65.
36. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):14-24.
37. Hayes DF, Picard MH. Heart of darkness: the downside of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4056-8.
38. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4(2):77-88.
39. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3525-33.
40. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13(3):173-83.
41. Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, et al. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2231-8.
42. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6): 679-86.
43. Kerkela R, Woulfe KC, Durand JB, Vagnozzi R, Kramer D, Chu TF, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clin Transl Sci* 2009;2(1):15-25.
44. Joensuu H. Cardiac toxicity of sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):1978-80.
45. Lenihan DJ. Tyrosine kinase inhibitors: can promising new therapy associated with cardiac toxicity strengthen the concept of teamwork? *J Clin Oncol* 2008;26(32):5154-5.
46. Vural H, Timurkaynak T, Haznedar R, Dörtlemmez Ö. [Interferon induced cardiomyopathy]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2000;13(2):95-7.
47. Vogelvang TE, van der Mooren MJ, Mijatovic V, Kenemans P. Emerging selective estrogen receptor modulators: special focus on effects on coronary heart disease in postmenopausal women. *Drugs* 2006;66(2):191-221.
48. Nandur R, Kumar K, Villablanca AC. Cardiovascular actions of selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Prev Cardiol* 2004;7(2):73-9.
49. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25(17):2420-5.
50. Lenihan DJ, Esteve FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13(12):1224-34.
51. Strelve EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25(22): 3362-71.
52. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37(4):300-11.