.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Hematoloji Derneği (EHA), Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS) işbirliği ile hazırlanmış 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu – Aritmiler, Arteriyel Hipertansiyon ve Pulmoner Hipertansiyon

Dr. Damla Yalçınkaya

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Hematoloji Derneği (EHA), Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS) işbirliği ile hazırlanmış 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu – Aritmiler, Arteriyel Hipertansiyon ve Pulmoner Hipertansiyon

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) – Arrhythmias, Arteiral Hypertension and Pulmonary Hypertension

Dr. Damla Yalçınkaya
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

KANSER HASTALARINDA ARİTMİLER
Atriyal Fibrilasyon

Tüm kanser türleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında atriyal fibrilasyon (AF) riskinde artış ile ilişkilidir. Bu risk, kanser türüne ve evresine bağlıdır. Kanser tedavisi sırasında AF, %2 ila %16 arasında değişen sıklıkta ortaya çıkabilir. Tedaviden kısa bir süre sonra veya tedaviye başladıktan haftalar veya aylar sonra AF görülebilir. Aynı zamanda kanserli yaşlı hastalarda önceden var olan bir aritmik substrat nedeni ile de gelişebilir. Yeni tanı AF veya paroksismal AF'nin tekrarlaması şeklinde kendini gösterebilir. AF gelişme riski, 65 yaş üstü ve/veya önceden kardiyovasküler (KV) hastalığı bulunanlarda daha fazladır. Kanser cerrahisi, kanser invazyonu, inflamasyon, hipoksi, otonom sinir sistemi dengesinin bozulması ve paraneoplastik sendromlar da AF gelişimine sebep olan diğer nedenler arasındadır. Kanserli hastalarda AF, sistemik tromboembolizm ve inme riskini iki kat, kalp yetersizliği (KY) riskini ise altı kat artırmaktadır. Kanser ile iskemik inme arasındaki ilişki kanser türleri arasında farklılık göstermektedir ve bazı türlerde kanama riski, tromboembolik riskten daha fazladır.

Kanserli hastalarda AF' nin akut yönetimi, hemodinamik instabilite durumlarında elektriksel kardiyoversiyon ile yapılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda ise hız veya ritim kontrolü tercihine hasta bazında karar verilmelidir. İlaç ile ritim kontrolünün QT intervalini uzatabileceği ve antiaritmik ilaçların kanser ilaçları ile etkileşebileceği unutulmamalıdır. Hız kontrolünde, özellikle kardiyotoksik bir tedavi öyküsü varsa varsa, beta blokörler tercih edilmelidir. İlaç etkileşimleri ve negatif inotropik etkileri nedeniyle diltiazem ve verapamilden kanser hastalarında mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Özellikle genç, sol atriyum çapı normal olan, ilk AF epizodu olan, taşikardiyomiyopatisi olan ve AF için ateş, elektrolit bozukluğu gibi geçici bir tetikleyici neden olan vakalarda ritim kontrolü ön planda tercih edilmelidir. KY, sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya kontrol edilemeyen semptomları olan seçilmiş hastalar, kanserin evresi ve prognozu dikkate alınarak AF ablasyonu açısından değerlendirilebilir.
Kanser hastalarında yeni gelişen AF ile ilgili kafa karıştırıcı sorun, inme ve sistemik emboli risk sınıflandırmasıdır. AF' li geniş bir hasta kohortunda, CHA2DS2-VASc skorunun prediktif değeri kanserli hastalarda, olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Ancak kanserli AF hastalarında CHA2DS2-VASc skorundaki artış ile iskemik inme riskinde de ilerleyici bir artış gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, yakın zamanda kanser geçirmiş hastalarda 0 ve 1 olan CHA2DS2-VASc skorlarının, yakın zamanda kanser geçirmemiş hastalara kıyasla 2 yıl içinde daha yüksek inme/tromboembolizm riskiyle bağlantılı olduğunu saptanmıştır. Özellikle aktif malignitesi olan hastalarda antikoagülasyon kararı verirken, artmış trombotik risk ve/veya artmış kanama riski hesaba katılmalı ve ek olarak hastalar genel AF popülasyonları için kullanılan diğer risk tahmin skorları ile değerlendirilmelidir.

Öneri	Sınıf	Seviye
CHA2DS2-VASc skoru, kanser hastalarında gerçek tromboembolik riski olduğundan düşük tahmin edebileceği dikkate alınarak, inme ve sistemik tromboemboli riskinin değerlendirilmesi için kullanılmalıdır.	IIa	C

AF’si olan kanser hastalarında, CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde ≥2 veya kadınlarda ≥3 ise, inme ve sistemik tromboembolizmin önlenmesi için uzun süreli antikoagülasyon önerilir.	I	C
AF’si olan kanser hastalarında, CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde ≥1 veya kadınlarda ≥2 ise, inme ve sistemik tromboembolizmin önlenmesi için uzun süreli antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa	C
AF’si olan kanser hastalarının trombotik riski kanser olmayan hastalara göre daha yüksek olabileceği için kanama riski değerlendirildikten sonra, CHA2DS2-VASc skoru 0 olan erkeklerde veya 1 olan kadınlarda terapötik antikoagülasyon düşünülebilir.	IIb	C
AF'li kanser hastalarında, tromboembolik riskin ve kanama riskinin düzenli takipler sırasında yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir.	I	C
Kanama riski yüksek olmayan, önemli ilaç etkileşimi veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda DMAH veya VKA’ya alternatif olarak YOAK ile tedavi düşünülmelidir.	IIa	B
YOAK için uygun olmayan aktif kanserli AF hastalarında DMAH düşünülmelidir.	IIa	C
Yaşam beklentisi >12 ay olup uzun süreli antikoagülasyon için kontrendikasyonu olan AF'li kanser hastalarında, inmenin önlenmesi için sol atriyal apendiks oklüzyonu düşünülebilir.	IIb	C
İnme veya sistemik tromboembolizmin önlenmesi için antiplatelet tedavi veya profilaktik LMWH önerilmez.	III	C
Aktif kanser tedavisi alırken iyi tolere edilen AF gelişen hastalarda tercihen beta-blokörlerle kalp hızı kontrol stratejisi düşünülmelidir.	IIa	C

Kemoterapi, diğer ilaçlar veya elektrolit bozuklukları gibi geçici faktörlere bağlı geliştiği düşünülen AF’de, 3 aylık bir sürenin ardından uzun süreli antikoagülasyon tedavisinin fayda/zarar analizi yeniden yapılmalı ve AF nüks riski değerlendirilmelidir. AF'nin yeni tespit edildiği veya nüksettiği kanser hastalarının tedavisine, kardiyo-onkolojik multidisipliner bir yaklaşım ile karar verilmelidir. AF varlığının veya riskinin, antikanser tedaviye kontrendikasyon oluşturmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun QT ve Ventriküler Aritmiler

Ventriküler aritmiler (VA) kanser hastalarında çok yaygın değildir, ancak ileri evre kanserde ve KV komorbiditesi olan hastalarda görülme sıklığı artar. Kanser ilaçlarının ventriküler aksiyon potansiyeli üzerinden iyonik kanallara olan etkileri, kanserin kendisinin veya kansere bağlı artmış sistemik inflamasyonun oluşturduğu aritmojenik substrat, önceden var olan KV komorbiditeleri veya tedavi ilişkili kardiyak disfonksiyon, sorumlu tutulan mekanizmalar arasındadır.

Asemptomatik, kendi kendine sonlanan VA' lı hastalarda, ek KV risk faktörleri veya kalıcı EKG değişiklikleri olmadığı sürece ilaç kesilmesi gerekmez. Semptomatik VA gelişmesi halinde kanser ilacının dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Tekrarlayan semptomatik VA acil müdahale gerektirir. Beta-blokörlerin ve sınıf IB antiaritmiklerin ilaç etkileşimlerine veya QTc uzamasına neden olma olasılığı daha düşüktür. Özellikle ilaç ilişkili kardiyak disfonksiyon olması durumunda beta blokörler tercih edilmelidir. Yapısal kalp hastalığı ve hemodinamik instabilitesi olan hastalarda amiodaron da tercih edilebilir.

Kanser tedavisinin neden olduğu VA'ların çoğu, *Torsades de Pointese (TdP)* yol açan QTc uzamasıyla ilişkilidir. QTc uzatma riski en yüksek olan ilaçlar; aklarubisin, arsenik trioksit, nilotinib, sunitinib, oksaliplatin, pazopanib, vandetanib, ribosiklib ve toremifendir. QTc ≥500 ms olması iki ila üç kat artmış TdP riski ile ilişkiliyken, QTc <500 ms olduğunda TdP nadiren görülmektedir. Başlangıçta QTc intervali anormal olup, QT intervalini uzatan kanser ilaçları ile tedavi edilen hastalarda, yeni kardiyak semptomlar gelişmesi ve/veya bilinen kalıtsal aritmi bozuklukları olması halinde kardiyoloji konsültasyonu önerilir.

Öneri	**Sınıf**	**Seviye**
Tedavi sırasında TdP veya sürekli (sustained) ventriküler taşikardi gelişen hastalarda QTc uzatan kanser tedavisinin kesilmesi önerilir.	I	C
QTc ≥ 500 ms gelişen asemptomatik hastalarda QTc uzatan kanser tedavisinin geçici olarak kesilmesi ve QTc uzaması düzelene kadar her 24 saatte bir EKG çekilmesi önerilir.	I	C
QTc ≥ 500 ms gelişen kanser hastalarında, ilgili ilacın hemen kesilmesi ve elektrolit bozuklukları ile diğer risk faktörlerinin düzeltilmesi önerilir.	I	C
QTc süresini uzatan kanser tedavisi gören, QTc değeri 480-500 ms olan asemptomatik hastalarda haftalık EKG takibi önerilir.	I	C
QTc uzatan kanser tedavisinde herhangi bir doz artışından sonra 12 derivasyonlu EKG önerilir.	I	C
Önemli QTc uzaması gelişen hastalarda QTc uzatan ilaçlara yeniden başlamadan önce alternatif kanser tedavilerini tartışmak için multidisipliner yaklaşım önerilir.	I	C
Önemli QTc uzaması yaşayan hastalarda, QTc uzamasına neden olan kanser tedavisinin, azaltılmış bir dozda yeniden başlatılması düşünülebilir.	IIb	C
QTc uzatan kanser tedavisine yeniden başlandıktan sonra ilk 4-6 hafta boyunca haftalık ve daha sonra aylık EKG takibi önerilir.	I	C

Bradiaritmiler
İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) atriyoventriküler (AV) ileti defektlerine neden olabilir. ICI ile tedavi edilen hastalarda 1. derece AV blok gelişmesi halinde seri EKG takibi önerilir. Eğer PR intervali 300 ms üzerine çıkarsa hastane yatışı, yakın EKG takibi ve i.v. metilprednizolon önerilir. İmmün modülatör ilaçlar ve anaplastik lenfoma kinaz inhibitörleri sinüs bradikardisine sebep olabilir. Semptomatik hastalarda önemli sinüs duraklamalarını dışlamak için Holter monitörizasyonu önerilir. Sol ventrikül fonksiyonu normal olan asemptomatik hastalarda sinüs bradikardisi genellikle iyi tolere edilir ve kanser tedavisine devam edilebilir.

HİPERTANSİYON
Kanser hastalarında hipertansiyon (HT), kanser tedavileri (örn. Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri [VEGFi], BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri [TKİ], ibrutinib, sisplatin vb.), kanser dışı ilaçlar (örn. Kortikosteroidler, anti-inflamatuar ilaçlar vb.) ve stres, ağrı, aşırı alkol tüketimi, böbrek yetmezliği, uyku apnesi, obezite ve yetersiz fiziksel aktivite gibi diğer faktörler nedeniyle görülebilmektedir. Kanser hastalarında yeni gelişen HT olması halinde, kanser tedavisinin kesilmesinden önce bu diğer faktörlerin düzeltilmesi önerilmektedir.
Özellikle antrasiklin, ibrutinib ve VEGFi tedavisi alanlarda tedavi edilmeyen HT, KY için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. HT' ye neden olan kanser tedavilerinin çoğu kardiyak fonksiyon bozukluğuna da neden olduğu için, bu riski

azaltmak adına kan basıncı (KB) kontrolünde birinci basamak tedavi olarak ACE-I veya ARB'ler önerilmektedir.

Öneri	**Sınıf**	**Seviye**
Genel		
Kanser tedavisinin kesintiye uğramasını ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için HT'nin etkili tedavisi önerilmektedir.	I	C
Tedavisi sırasında sistolik KB <140 mmHg ve diyastolik KB <90 mmHg olması önerilir.	I	C
Tedavinin iyi tolere edilmesi halinde, sistolik KB <130 mmHg ve diyastolik KB <80 mmHg hedeflenmesi düşünülebilir.	IIb	C
Metastatik kanserli seçilmiş asemptomatik hastaların, devamlı KB takibi koşuluyla sistolik KB 140-160 mmHg ve diyastolik KB 90-100 mmHg olacak şekilde izlenmesi düşünülebilir.	IIb	C
Sistolik KB ≥180 mmHg veya diyastolik KB ≥110 mmHg ise, sistolik KB <160 mmHg ve diyastolik KB <100 mmHg olana kadar HT ilişkili kanser tedavilerinin ertelenmesi veya geçici olarak kesilmesi önerilmektedir.	I	C
Kanser tedavisine bağlı HT tedavisi		
ACE-I veya ARB'ler, kanserli hastalarda KB yönetimi için birinci basamakta önerilir.	I	B
Dihidropiridin KKB'leri, kontrolsüz KB olan hastalarda ikinci basamakta önerilir.	I	C
Sistolik KB ≥ 160 mmHg ve diyastolik KB ≥ 100 mmHg olan hastalarda, ACE-I veya ARB ile dihidropiridin KKB kombinasyonu önerilir.	I	C
İlaç etkileşimleri nedeniyle kanser hastalarında HT tedavisi için diltiazem ve verapamil önerilmez.	III	C

Şiddetli HT olan hastalarda (sistolik KB ≥ 180 mmHg veya diyastolik KB ≥ 110 mmHg), kanserin seyri ve kardiyovasküler riskler multidisipliner bir ekip ile değerlendirilmelidir. Sorumlu kanser tedavisi, KB kontrol altına alındıktan sonra yeniden başlatılabilir. Hastalar doz azaltım stratejisi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Kanser tedavisine bağlı dirençli HT olan hastalarda spironolakton, oral veya transdermal nitratlar ve/veya hidralazin tedavileri düşünülmelidir. Yüksek sempatik tonus, stres ve/veya ağrı belirtileri olan kanser hastalarında karvedilol veya nebivolol gibi beta blokörler düşünülmelidir.

PULMONER HİPERTANSİYON

Kanser hastalarında pulmoner hipertansiyonun (PH) beş alt tipi de görülebilmektedir. Dasatinib gibi TKİ'ler, interferon alfa ve alkilleyici ajanlar dahil olmak üzere birçok kanser ilacı grup 1 PH'ye yani pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) neden

olabilmektedir. Sol kalp hastalığıyla ilişkili grup 2 PH, KY'ye neden olan antrasiklin gibi ilaçlarla ilişkilidir. Akciğer hastalığıyla ilişkili grup 3 PH, pulmoner fibrozise neden olan bleomisin gibi ilaçlar veya torasik radyasyon gibi tedavilerle gelişebilmektedir.

Kanser hastalarında en sık görülen pulmoner vasküler hastalık, kronik tromboembolik PH'ye neden olabilen venöz tromboembolidir ve grup 4 PH olarak sınıflandırılmaktadır. Grup 4 PH, santral venöz kateter veya pulmoner arter obstrüksiyonuna neden olan malign tümörler nedeniyle gelişebilmektedir. Son olarak sebebi bilinmeyen ve/veya multifaktöriyel mekanizmalara bağlı gelişen grup 5 PH, pulmoner tümör mikro-embolizmi veya pulmoner tümör trombotik mikroanjiyopatisi gibi kompleks pulmoner vasküler tutulum sonucunda gelişebilir.
PH gelişen hastalarda nefes darlığı ve yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Daha sonraki aşamalarda sağ kalp yetersizliği semptomları gelişebilir. Sağ ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesi için EKG çekilmelidir ancak EKG'nin normal olması PH'yi dışlamaz. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), kanser tedavisi sırasında PH'yi düşündüren semptom ve/veya bulgular gelişen hastaların değerlendirilmesinde ilk tercih olmalıdır. Pik triküspit yetersizlik velositesi (TYV) ≤2,8 m/s olduğunda ve başka PH belirtisi mevcut olmadığında, PH olasılığı düşüktür. TY jeti yoksa, PH'yi destekleyen diğer ekokardiyografi bulgularının varlığı değerlendirilmelidir (örn. RV/LV bazal çap oranının >1 olması, inferior vena kava çapının >21 mm olması ve inspiratuvar kollapsın azalması). PH'ye neden olabilecek kanser tedavisi alan hastalarda bazal TTE değerlendirmesi yapılmalıdır ancak PH'nin kesin tanısı ve PAH tedavi kararının alınabilmesi için sağ kalp kateterizasyonu gerekmektedir. PH gelişen kanser hastalarının, onkoloji ekibiyle birlikte multidisipliner yönetimi için bir PH merkezine sevk edilmesi önerilir.

Öneri	**Sınıf**	**Seviye**
Pik TYV'nin 3,4 m/s üzerine çıktığı semptomatik veya asemptomatik hastalarda, sağ kalp kateterizasyonu ve dasatinib tedavisinin kesilmesi önerilir.	I	C
2,9 ila 3,4 m/s arasında pik TYV gelişen asemptomatik hastalarda, dasatinib dozunun azaltılması ve pik TYV'nin, TTE ile yakın takibi düşünülmelidir.	IIa	C
Dasatinib tedavisine bağlı PAH gelişen veya pik TYV'nin 3,4 m/s üzerine çıktığı asemptomatik hastalarda, takipte pik TYV'nin 2,8 m/s altına düşmesi durumunda, alternatif bir BCR-ABL inhibitörüne geçilmesi önerilir.	I	C

Dasatinib dozu azaltılan kronik miyeloid lösemi hastalarında TTE ile 4 haftada bir yapılan izlemde pik TYV normal veya hafif yüksek kalırsa dasatinib tedavisi TTE takibinin 3 ayda bire düşürülmesiyle devam edilebilir. Pik TYV yükselmeye devam ederse sağ kalp kateterizasyonu yapılmalı, dasatinib tedavisi durdurulmalı ve PAH doğrulanırsa, PAH spesifik tedavinin başlanması düşünülmelidir.