



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ANTRASİKLİN GRUBU KEMOTERAPOTİK ALAN
KEMİK SARKOMLU HASTALARDAKİ
KARDİYOTOKSİSİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Seray Tepeli Aydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ANTRASİKLİN GRUBU KEMOTERAPOTİK ALAN
KEMİK SARKOMLU HASTALARDAKİ
KARDİYOTOKSİSİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Seray Tepeli Aydın

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neriman Sarı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tecrübeleri ve örnek hekimliği ile bana yol gösteren, tüm bu zorlu süreçte beraber çalıştığımız için kendimi çok şanslı hissettiğim kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Neriman SARI'ya;

Uzmanlık tezimin veri toplama süreci boyunca deneyimlerini benimle paylaşan ve ne zaman yardımlarına ihtiyacım olsa yanımda olan sayın hocam Prof. Dr. İlker ÇETİN, Doç. Dr. Avni Merter KEÇELİ ve sevgili uzmanım Dr. Meryem BEYAZAL'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca, iyi bir hekim olma yolunda sonu gelmeyen eğitimime büyük katkısı olan, bu yolda ihtiyaç duyduğumuz deneyimlere ulaşmamıza imkân sunan, sahip oldukları derin tecrübeleri ve bilgileri ile yolumuza ışık tutan, eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Emine DİBEK MISIROĞLU başta olmak üzere, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bünyesindeki tüm hocalarıma ve tüm uzmanlarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistan hekimliği gibi zorlu bir süreci bile keyifle geçirmemi sağlayan, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'ndeki kıymetli çalışma arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, attığım her adımda yanımda olup elimi tutan, verdiğim her kararda arkamda duran, kendimi her gün dünyanın en şanslı evladı hissetmeme neden olan biricik ailem, annem Feray TEPELİ, babam Murat TEPELİ ve kardeşlerim Selin TEPELİ ve Simge TEPELİ'ye;

Sevgisini ve desteğini bana her zaman hissettiren, varlığı ile bana her zaman güç veren canım yol arkadaşım, sevgili eşim Cem AYDIN'a,

Sonsuz teşekkürlerimle... İyi ki varsınız...

Dr. Seray TEPELİ AYDIN

Şubat 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI KEMİK TÜMÖRLERİ	4
2.1.1. Osteosarkom.....	5
2.1.2. Ewing Sarkom.....	10
2.2. ANTRASİKLİNLER	15
2.3. ANTRASİKLİNLERİN YAN ETKİLERİ	19
2.4. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER	22
2.4.1. Hasta ile İlişkili Olan Faktörler.....	22
2.4.2. Antrasiklin İlişkili Faktörler	23
2.4.3. Kombine Tedaviler ile İlişkili Faktörler.....	25
2.4.3.1. Radyoterapi	25
2.4.3.2. HER2 üzerinden etkili ajanlar	26
2.4.3.3. Metotreksat.....	26
2.4.3.4. Vinca alkaloidleri	26
2.4.3.5. Alkilleyici ajanlar	26
2.4.3.6. Topoizomeraz inhibitörleri	27
2.4.4. Diğer Faktörler	27
2.5. DEMİR İLE ANTRASİKLİN KOMPLEKSİ OLUŞUMU	28
2.6. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİ TARAMA VE TANIMA YÖNTEMLERİ.....	29
2.6.1. İlk Değerlendirme	29
2.6.2. Akciğer Grafisi	29

2.6.3. Elektrokardiyografi	29
2.6.4. Ekokardiyografi.....	30
2.6.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme	31
2.6.6. Nükleer Görüntüleme.....	33
2.7. TEDAVİ ÖNCESİNDE KARDİYOVASKÜLER AÇIDAN RİSK SAPTANAN HASTALAR	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKÇA	74
8. ÖZGEÇMİŞ	85
9. EKLER.....	87
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	87
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	91

KISALTMALAR

ADR	: Adriamisin (doxorubisin)
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ASD	: Atriyal Septal Defekt
ATRT	: Atipik Teratoid Rabdoid Tümör
AY	: Aort Yetmezliği
BAV	: Biküspit Aortik Kapak
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBR3	: Myokardiyal Sitolik Karbonil Redüktaz 3
cGy	: Santigray
CİS	: Sisplatin
CMR	: Kardiyovasküler Manyetik Rezonans
CO	: Kardiyak Output
COVID	: Corona Virüs Hastalığı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DOX	: Doxorubisin
EDV	: Diyastol Sonu Volüm
EE-12	: Euro Ewing 2012
EE-99	: Euro Ewing 1999
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Ewing Sarkom
ESV	: Sistol Sonu Volüm
EURAMOS	: Avrupa ve Amerikan Osteosarkom Çalışması (European and American Osteosarcoma Studies)
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
FDG	: Florodeoksiglukoz
Fe	: Demir
FN	: False Negative — Yanlış Negatif

FP	: False Positive — Yanlış Pozitif
Gy	: Gray
HCT	: Hematopoetik Hücre Nakli
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2)
HL	: Hodgkin Lenfoma
ICE	: İfosfamide, Carboplatin, Etoposide
IFO	: İfosamid
IVSd	: İntraventriküler Diyastol Sonu Çapı
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
LGE	: Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance (Geç Gadolinyum Artışı)
LV	: Left Ventricular (Sol Ventrikül)
LVCOI	: Sol Ventrikül Kardiyak Output İndeksi
LVDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
LVEDVI	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volüm İndeksi
LVEF	: Left Ventricular Ejection Fraction (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu)
LVESVI	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Volüm İndeksi
LVSVI	: Sol Ventrikül Stroke Volüm İndeksi
MAP	: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin
MAX	: Maximum
MIN	: Minimum
MIS	: Multisistem İnflamatuar Sendrom
MIS-C	: Covid-19 Sonrasında Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C)
MMR	: Modifiye Malign Rabdoid Tedavi Protokolü
MPA	: Main Pulmonary Artery (Ana Pulmoner Arter)
MR	: Manyetik Rezonans
MTX	: Metotreksat
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu

MY	: Mitral Yetmezlik
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrit
NCI	: The National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü)
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NPV	: Negatif Prediktif Değer
ORT	: Ortalama
PET/BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
PIAV	: Modified Cisplatin/ Ifosfamide/Doxorubicin/Vinkristin
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
Qp	: Pulmoner Dolaşımdaki Akım
Qs	: Sistemik Dolaşımdaki Akım
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
RV	: Sağ Ventrikül
RVEDVI	: Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Volüm İndeksi
RVEF	: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
RVESVI	: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Volüm İndeksi
RVSVI	: Sağ Ventrikül Stroke Volüm İndeksi
SS	: Standart Sapma
SV	: Stroke Volume
SVT	: Supraventriküler Taşikardi
TN	: True Negative (Doğru Negatif)
TP	: True Positive (Doğru Pozitif)
TY	: Triküspit Yetmezlik
VAC	: Vincristine, Dactinomycin (Actinomycin-D), Cyclophosphamide
VCR	: Vincristine
VDC/IE	: Vincristine [V] Doxorubicin [D] Cyclophosphamide [C] / Ifosfamide [I] Etoposide [E]
VIDE	: Vincristine Ifosfamide Doxorubicin Etoposide
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite kümülatif doz limitleri	22
Tablo 2. Antrasiklin türlerinin doksorubisine göre eşdeğerlilik katsayıları	23
Tablo 3. Kemoterapi ajanlarının dozuna göre kalp yetmezliği ve lvef’de düşüş görülme oranları	24
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	38
Tablo 5. Hastalara uygulanan tedavi parametrelerinin dağılımı	40
Tablo 6. Hastaların kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumu	41
Tablo 7. Kardiyotoksisiteyi EKO ve MR ile saptama durumları	41
Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan EKO’larında Patoloji oranları	41
Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKO bulguları karşılaştırılması	42
Tablo 10. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre MR’ın, tedavi kesiminden ne kadar sonra görüldüğünün karşılaştırılması	43
Tablo 11. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite saptanma durumuna göre MR çekim sürelerinin karşılaştırılması	43
Tablo 12. Tedavi sonu EKO bulgularına göre fonksiyonel MR bulguları karşılaştırılması (n:30)	44
Tablo 13. Fonksiyonel MR bulguları dağılımı	44
Tablo 14. Doku MR bulguları dağılımı	45
Tablo 15. Kalp hızı, aorta net akım, MPA net akım, Qp/Qs dağılımı	45
Tablo 16. Hastaların son durum dağılımı	47
Tablo 17. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri	47
Tablo 18. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60’ın altına düşürmesi ile ilişkili potansiyel risk faktörleri	49
Tablo 19. Kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60’ın altına düşürme durumuna göre antrasiklin kümülatif dozunun karşılaştırılması	50
Tablo 20. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre antrasiklin kümülatif dozunun karşılaştırılması	50

Tablo 21. Kardiyak patoloji ve tedavi öncesi EKO bulgularına göre ikili atama tablosu.....	50
Tablo 22. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (tedavi öncesi EKO)	51
Tablo 23. Kardiyak patoloji ve tedavi sonrası EKO bulgularına göre ikili atama tablosu.....	51
Tablo 24. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (tedavi sonrası EKO)	51
Tablo 25. Kardiyak patoloji ve anatomik MR bulgularına göre ikili atama tablosu.....	52
Tablo 26. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (anatomik MR)	52
Tablo 27. Kardiyak patoloji ve fonksiyonel MR bulgularına göre ikili atama tablosu.....	52
Tablo 28. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (fonksiyonel MR)	53
Tablo 29. Kardiyak patoloji ve doku MR bulgularına göre ikili atama tablosu	53
Tablo 30. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (doku MR)	53
Tablo 31. Kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60'ın altına düşürme durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması	55
Tablo 32. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre MR parametrelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 33. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma durumu ile ilişkili potansiyel tanı belirteçleri	57

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** 14 yaşında bir erkek hastanın osteosarkom tanısı sırasında çekilmiş olan a-diz grafisinde ve b-diz MR görüntüsünde, kemik bütünlüğünü bozan, patolojik periost reaksiyonu oluşturan, destrüktif kitle lezyonu..... 7
- Şekil 2.** Metotreksat+Doksorubisin+Sisplatin (MAP) rejimi tedavi şeması..... 8
- Şekil 3.** 17 yaş kız hastaya ait ewing sarkom tanı anında çekilmiş olan a-düz grafisi ve b- MR görüntüsü, fibulada yumuşak doku kitlesi de oluşturan yaygın tutulum 12
- Şekil 4.** Euro Ewing 2012 kemoterapi protokolü..... 14
- Şekil 5.** Doksorubisin moleküler yapısı 17
- Şekil 6.** Daunorubisin moleküler yapısı 18
- Şekil 7.** Epirubisin moleküler yapısı 18
- Şekil 8.** İdarubisin moleküler yapısı..... 19
- Şekil 9.** Dört ve iki odacıklı görünümde, CMR görüntüleri, tabandan tepeye kısa eksen dilimlerinin pozisyonlarını göstermektedir. Sol ventrikül endokardiyal boşluğu, disklerin toplamı yöntemi kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamak için her kısa eksen görünümünde diyastol sonu ve sistol sonu olarak izlenir. 33
- Şekil 10.** Anatomik MR verileri dağılımı 46

ÖZET

Amaç: Kemik tümörleri, pediatrik yaş grubunda nadir görülen tümörler arasında olup sağkalım oranları erişkine kıyasla çok daha yüksektir. Kanseri yenebilen çocuk hastalarda hayat standartlarını etkileyen en önemli konu, almış olduğu kemoterapötiklerin uzun dönem yan etkileridir. Antrasiklinler, kemik tümörlerinin tedavi protokollerinde önemli bir yer tutmakta olup kardiyotoksisite, bu ilaçların iyi bilinen bir yan etkisidir. Biz de çalışmamızda, antrasiklin kardiyotoksisitesini tetikleyebileceğini düşündüğümüz faktörleri inceledik ve kardiyotoksisiteyi saptamada kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin yerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi ve Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniklerinde 1991-2024 yılları arasında antrasiklin grubunu içeren kemoterapi protokolleri almış olan 1-20 yaş aralığındaki kemik sarkomlu hastaların dosyaları, retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası EKO bulguları olan 208 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanın cinsiyeti, tanısı, tanı yaşı, primer lezyon yeri, prematürite öyküsü, daha önce pnömoni ve/veya miyokardit geçirme öyküsü, covid-19 geçirme öyküsü, metastaz varlığı ve varsa yeri, hastalığın risk grubu, hastaya uygulanan kemoterapi protokolü ve bu protokole ait aldığı ilaçların kümülatif dozları, dozlar arası geçen süre, kemoterapötiklerin infüzyon süreleri, hastanın aldığı toplam eritrosit transfüzyon sayısı, son bakılmış olan ferritin düzeyi, toraksa radyoterapi alıp almadığı ve aldıysa kümülatif dozu da hesaplanıp not edildi. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi incelemeleri de retrospektif olarak kaydedildi. Tedavi sonrası hastanın sistolik fonksiyonlarındaki değişiklikler incelendi. Tedavi sonrası kardiyak MR görüntüleri de olan 31 hastadan oluşan bir alt kümenin, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme verileri de tedavi sonrasında çekilmiş olan ekokardiyografi verileri ile kıyaslandı.

Bulgular: Tedavi sonrası ortanca 20 aylık izlemde 15 hastada kardiyotoksisite geliştiği görüldü. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan EKO'larında patolojik olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir

($Q=8.000$, $p=0.005$). Hastaların tedavi sonrası yapılan EKO'larında patoloji oranı daha yüksek çıkmıştır. Hastaların tedavi öncesi EF (%) ortalaması 68.51 ± 4.68 , tedavi sonrası EF (%) ortalaması 64.99 ± 6.89 olduğu belirlenmiştir. EF (%) değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=5.039$, $p<0.001$). Ayrıca hastaların tedavi öncesi LVDD ortalaması 38.31 ± 5.72 mm, tedavi sonrası LVDD ortalaması 40.54 ± 5.81 mm'dir. LVDD değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.794$, $p=0.005$). Hastanın kemoterapi başlama yaşı, prematürite öyküsü, cinsiyeti, geçmişteki pnömoni öyküsü, covid-19 öyküsü, tümör yeri, metastaz varlığı, hastalığın risk grubu, verilen kemoterapötiklerin kümülatif dozları ve infüzyon süreleri, hastanın ferritin düzeyi ve toraksa RT alma öyküsü; antrasiklin kardiyotoksitesi ile ilişkilendirilememiş olup tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişken bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastalara uygulanan tedavi protokollerinden NCI protokolü ile kardiyotoksite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p:0.044$). Hastalardan myokardit öyküsü olanlarda olmayanlara göre kemoterapiye bağlı LVEF'nin %60'ın altına düşme riski 10.953 kat daha yüksek bulunmuş, eritrosit transfuzyon sayısı arttıkça LVEF'de %60'ın altına düşüş gelişmesi 1.061 kat artmıştır. Tedavi sonu ekokardiyografi bulguları ile fonksiyonel MR bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kardiyotoksite gelişme durumuna göre tedavi sonrası bakılan EKO için duyarlılık %53.33, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %96.39 olduğu tespit edilmiştir. Kardiyotoksite gelişen 15 hastadan 8'inin kardiyak MR incelemeleri de mevcut olup kardiyak MR, bu hastaların tamamında kardiyotoksiteyi saptamıştır. Hastaların 31'inin kardiyak MR verileri mevcut olup bu hastalardan 1'inde fonksiyonel MR değerlendirmesi yapılmamıştır. Diğer 30 hastaya ait olan MR görüntülerinin 22'si, kardiyotoksite açısından anlamlı saptanmamış olup gerçekten de bu hastalarda kardiyotoksite gelişmediği görülmüştür. Kardiyotoksite gelişimine göre kardiyak MR için duyarlılık %100.00, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %100.00'dür.

Sonuç: Çalışmamız antrasikin grubu kemoterapi protokolü uygulanan hastalarda tedavi sonrasında ekokardiyografi bulgularında zaman içinde bozulma olduğunu, patolojik sınırlara gerilemese de başlangıçtaki LVEF değerlerine göre anlamlı düşüşlerin olduğunu göstermektedir. Bu kardiyotoksisiteyi tanımda kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin duyarlılık ve seçiciliği, ekokardiyografiye göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmış olup kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin kullanımına daha sık yer verilmesinin kardiyotoksisiteyi erken tanıma ve tedavi etme anlamında faydalı olacağını düşünüyoruz. Çalışmamızda, eritrosit transfüzyon sayısındaki artış ve geçmişte myokardit öyküsü olması, tedavi sonrası LVEF'nin %60'ın altına düşüşünde etkili bulunmuştur. Antrasiklin kardiyotoksisitesini tetikleyeceğini düşündüğümüz diğer faktörlerin etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da bu alanda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Antrasiklin, kardiyak MR görüntüleme, kardiyotoksisite, kemik tümörü

ABSTRACT

Aim: Bone tumors are caught among the rare tumors in the pediatric age group, their survival rates being much higher than in adults. The most important issue affecting the standard of living of pediatric patients who have overcome cancer is the long-term side effects of the chemotherapeutics they receive. Anthracyclines have an important place in the treatment protocols of bone tumors; and cardiotoxicity is a well-known side effect of these drugs. In our study, we examined the factors we think may trigger anthracycline cardiotoxicity as we further evaluated the role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting cardiotoxicity.

Materials and Methods: In our study, the files of 208 bone sarcoma patients, aged 1-20 years, who received chemotherapy protocols containing anthracycline group between 1991-2024 in Ankara Bilkent City Hospital Children's Hospital Pediatric Hematology and Oncology Clinic, Ankara Child Health Diseases Hematology Oncology Education and Research Hospital and Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Education and Research Hospital Pediatric Oncology Clinics and who have pretreatment and post-treatment ECHO evaluations were retrospectively examined. The patient's gender, diagnosis, age at diagnosis, primary lesion location, history of prematurity, history of previous pneumonia and/or myocarditis, history of COVID-19, presence of metastasis and location if any, risk group of the disease, chemotherapy protocol applied to the patient and cumulative doses of drugs received under this protocol, time between doses, infusion times of chemotherapeutics, total number of erythrocyte transfusions received by the patient, last ferritin level, whether or not thoracic radiotherapy was received and cumulative dose if received were also calculated and noted. Pre- and post-treatment echocardiographic examinations were also recorded retrospectively. Changes in patient systolic function after treatment were examined. Cardiac magnetic resonance imaging data were compared with posttreatment echocardiographic data for a subset of 31 patients with posttreatment cardiac MRI images.

Results: Cardiotoxicity was observed in 15 patients during a median follow-up of 20 months after treatment. A statistically significant difference was found

between the pathological rates in the patients' pre-treatment and post-treatment ECHOs ($Q=8.000$, $p=0.005$). The pathology rate was higher in the patients' ECHOs after treatment. The mean EF (%) of the individuals before treatment was determined as 68.51 ± 4.68 , and the mean EF (%) after treatment was determined as 64.99 ± 6.89 . A statistically significant difference was found between two measurements of EF (%) values (pre-treatment, post-treatment) over time ($z=5.039$, $p<0.001$). In addition, the mean LVDD of individuals before treatment was 38.31 ± 5.72 mm, and the mean LVDD after treatment was 40.54 ± 5.81 mm. A statistically significant difference was found between two time-dependent measurements of LVDD values (pre-treatment, post-treatment) ($z=2.794$, $p=0.005$). The patient's age at diagnosis, age at which chemotherapy started, history of prematurity, gender, history of pneumonia in the past, history of covid-19, tumor location, presence of metastasis, risk group of the disease, cumulative doses and infusion times of the given chemotherapeutics, patient's ferritin level and history of thoracic RT, could not be associated with anthracycline cardiotoxicity, and no statistically significant variable was found according to the results of univariate logistic regression analysis ($p>0.05$). A significant relationship was found between the NCI protocol and cardiotoxicity among the treatment protocols applied to the patients ($p:0.044$). When the rates of decreases below 60% in patients' LVEF values due to chemotherapy are examined, the risk of decreases below 60% in patients with a history of myocarditis is 10.953 times higher than those without a history of myocarditis according to the results of univariate logistic regression analysis of possible risk factors. As the number of erythrocyte transfusions increases, the risk of a decrease below 60% in LVEF increases 1.061 times. No statistically significant difference was found in the comparison of chemotherapy-induced cardiotoxicity status according to the presence of cardiac symptoms ($p>0.05$). According to the echocardiography findings at the end of treatment, no statistically significant difference was found in terms of functional MR findings ($p>0.05$). According to the development of cardiotoxicity, the sensitivity of the ECHO after treatment was determined to be 53.33%, selectivity 100.00%, positive predictive value (PPV) 100.00%, and negative predictive value (NPV) 96.39%. Cardiac MRI examinations were also available for 8 of the 15 patients who developed cardiotoxicity, and CMR detected cardiotoxicity in all of these patients. CMR data were available for 31

patients, and functional MR evaluation was not performed for 1 of these patients. 22 of the MR images belonging to the other 30 patients were not found to be significant in terms of cardiotoxicity and it was observed that these patients did not develop cardiotoxicity. According to the development of cardiotoxicity, sensitivity for CMR is 100.00%, selectivity is 100.00%, positive predictive value (PPV) is 100.00%, and negative predictive value (NPV) is 100.00%.

Conclusion: The results of our study show that in patients who received anthracycline group chemotherapy protocol, pathology occurred over time according to echocardiography findings after treatment; and although it did not regress to pathological limits, there were still significant decreases compared to the initial LVEF values after treatment. The sensitivity and selectivity of cardiac magnetic resonance imaging in recognizing this cardiotoxicity were found to be significantly higher than echocardiography; and we conclude that using cardiac magnetic resonance imaging more frequently will be beneficial in terms of early recognition and treatment of cardiotoxicity. In our study, an increase in the number of erythrocyte transfusions and a history of myocarditis were found to be effective in the decrease of LVEF below 60% after treatment. Although the effects of other factors that we think will trigger anthracycline cardiotoxicity were not found to be statistically significant, we believe that more comprehensive studies are needed in this area.

Keywords: Anthracycline, bone tumor, cardiac MR imaging, cardiotoxicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pediyatrik yaş grubu kanserleri, erişkin yaş grubu ile karşılaştırıldığında çok daha nadir görülmekle beraber, %70'in üzerinde sağ kalım yanıtları mevcuttur. Bu anlamda mortalite ve morbidite oranlarını en aza indirebilmek, çocukların yaşam kalitesini en iyi şekilde devam ettirebilip sekel bırakmadan iyileşebilmeleri ve sağ kalım oranlarının artırılabilmesi için erken tanı ve doğru tedavi çok önemlidir.

Ülkemizde ve dünyada çocukluk çağı kanserleri sıklığına baktığımızda; ilk sırada lösemiler yer almaktadır. Bunu, Avrupa ve Amerika'da 2. sırada merkezi sinir sistemi tümörleri, sonrasında da lenfomalar izlemektedir (1). Ülkemiz için ise, 2. sırada lenfomalar yer alırken bunu, merkezi sinir sistemi tümörleri takip etmektedir. Kemik tümörleri, pediyatrik yaş grubunda nadir görülen tümörler arasında yer alıp %6 gibi bir sıklığa sahiptir (2).

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde temeli, kemoterapötikler oluşturmaktadır. Kemoterapötikler dışında bazı hasta gruplarında radyoterapi, hematopoetik kök hücre nakli, immunoterapiler de kullanılmakta; hastanın izlemi boyunca gerekli olması durumunda kan ürünlerine, total paranteral beslenmeye, yoğun antimikrobiyal tedavilere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanser hastaları için geliştirilmiş kemoterapi protokollerinin tedavi yanıtları oldukça başarılı olsa da kemoterapötiklerin ciddi yan etkilerinin de mevcut olduğu unutulmamalıdır. Bunun yanında, tedavi süreci boyunca almış olduğu radyoterapiler, yoğun kan transfüzyonları gibi diğer çok sayıda faktörün de hasta için birçok olumsuz yan etkilerinin olabileceği bilinmektedir.

Kanseri yenmeyi başarabilen, uzun dönem hastalık olmadan hayatını sürdürebilen çocukların yaşadığı en temel sağlık problemi, almış olduğu kemoterapilere bağlı uzun dönem yan etkilerdir. Bu yan etkiler sadece tedavi tamamlanıp kanser yenildikten sonra değil, tedavi süreci boyunca da ciddi problemlere yol açabilir. Bunlar arasında, hastanın kemoterapötiklerin yan etkilerine bağlı ciddi organ fonksiyon kayıplarının gelişmesi veya ciddi immun yetmezlikleri ile mücadele

etmesi, buna bağlı ağır enfeksiyonlar, sepsis tablosu gibi durumlar gelişmesi, bu nedenle tedavisine devam edememesi, hastalığın progresif seyretmesine hatta exitus ile sonuçlanmasına neden olabilir.

Bu nedenle, hastalara verilen temel ve yardımcı her türlü tedavinin yan etkileri bakımından farkındalık düzeyinin yüksek olması gerekmektedir. Verilen kemoterapötiklerinin yan etkileri bilinmeli, buna göre tedavi öncesi, sonrası ve protokol aralarında gerekli değerlendirmeler yapılmalı, hastada gelişebilecek toksisite semptomları açısından son derece uyanık olmalı, bu anlamda hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmeli ve koordine hareket edilmelidir.

Malignite hastaları için geliştirilmiş olan kemoterapi protokolleri içerisinde antrasiklin grubu kemoterapötik ilaçlar hem hematolojik hem de solid kanserlerin tedavilerinde uzun süredir başarılı şekilde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) temel ilaç model listesinde de yer alan antrasiklinler, çocukluk çağı kanserlerinin tedavi rejimleri içerisinde önemli bir role sahiptir (3). Ancak antrasiklin grubu kemoterapötikler, ciddi kardiyotoksik yan etkilere neden olmaktadır (4). Bu yan etkisi, bazı durumlarda tedaviye ara verilmesine hatta sonlandırılmasına ya da yeni protokollerin uygulanmasına ve/veya yoğun bakım yatışlarına neden olabilmektedir.

Antrasiklin grubu kemoterapötiklerin kümülatif dozla ilişkili kardiyotoksisitesi, yirmi yıldan fazla bir zamandır bilinmekte olup bu özelliği, bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Doza bağımlı kardiyotoksisite, tedavi kesiminden yıllar sonra bile ortaya çıkabilmektedir (5). Bu nedenle bu hastaların, tedavi sonrasında da takiplerine kardiyak açıdan da devam edilmektedir. Bunun için günümüzde en sık olarak ekokardiyografi kullanılmaktadır.

Antrasiklin grubu kemoterapötiklerin oluşturduğu bu kardiyotoksisite; tedavi edilen popülasyonun yaş grubuna, uygulanan antrasiklin kümülatif dozuna, malignite türüne, hastanın taşıdığı kardiyovasküler risk faktörü varlığına, hastanın kemoterapiye başlamadan önce eşlik eden kardiyak hastalığının olmasına (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüklükler dahil), beraberinde almış olduğu diğer kardiyotoksisite

riski taşıyan kemoterapötiklere ve bunların kümülatif dozlarına bağlı olarak değişmektedir (4,6).

Antrasiklin maruziyetinin kümülatif dozu beraberinde, kardiyotoksisite gelişimini tetikleyen başka faktörler de mevcuttur. Bunlar arasında antrasiklinin uygulanma şekli, uygulanma sıklığı, beraberinde verilen diğer kemoterapötikler, zeminde olan kardiyak hastalık öyküsü sayılabilir. Biz de çalışmamızda, uzun yıllardır bilinen antrasiklin grubu kemoterapötiklerin kardiyotoksisitesini tetikleyeceğini düşündüğümüz ek risk faktörlerini incelemeyi ve bu kardiyotoksisiteyi daha erken saptayabilmek için EKO yanında kardiyak MRI'ın (CMR) etkinliğini araştırmayı planladık.

Antrasiklin grubu kemoterapötiklerin, diğer kanser tedavileri ile kombine kullanımı da kardiyotoksisite riskini arttırabilmekte. Buna; radyoterapi veya siklofosfamid, ifosfamid gibi ajanlar örnek verilebilir. Kalp silüetini içeren radyoterapi uygulanan hastalarda da kardiyotoksisite gelişimi ile ilgili incelemeler de mevcuttur (7). Biz de çalışmamızda, toraksa radyoterapi alan hastalarda, antrasiklin grubu kemoterapötiklerin geliştirdiği kardiyotoksisitenin etkilenip etkilenmediğini de inceledik.

Çalışmamızda, antrasiklin grubu kemoterapötikler ile tedavi edilen hastalarda gelişen kardiyotoksisiteyi; başka hangi faktörlerin tetikleyebildiğini ve bu faktörlerin, kardiyak fonksiyonları nasıl etkilediğini; kardiyotoksisiteyi daha erken saptaman için uygun hasta gruplarında kardiyak MR değerlendirmesinin daha sık ve/veya erken kullanmanın daha faydalı olup olmayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI KEMİK TÜMÖRLERİ

Kemik tümörlerinin büyük çoğunluğu aslında iyi huyludur ve asemptomatik seyreder. Genelde tesadüfen saptanır. Bu nedenle de insidansı hakkında net veriler mevcut değildir. Primer kemik kaynaklı malign tümörler ise pediatrik yaş grubunda nispeten nadir görülen tümör grubunda olup, çocuklarda en sık görülen neoplazmlar arasında 6. sırada iken, adolesan ve genç erişkin yaş grubunda ise 3. sırada yer almaktadırlar (8).

Primer kemik tümörleri, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerine ve tümörün ürettiği matris türüne göre sınıflandırılmaktadır.

Kemik tümörü açısından klinik bir şüphemiz olması durumunda; tanı konması, hastalık yaygınlığı ve evrelemesinin yapılması, cerrahi rezeksiyon açısından doğru adımların atılabilmesi için görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekir. Bu anlamda düz film radyografileri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) bizlere yardımcıdır.

İlk basamak olarak kullandığımız direkt grafiler ile hastalığın muhtemel tanısı ile ilgili fikir yürütebiliriz ancak lezyonun boyutu, intra veya ekstraosseöz olarak yayılımı hakkında fikir vermez. Bu konuda, MR bulguları çok daha anlamlıdır. MR bulguları, biyopsi açısından da klinikte bizlere yardımcı olmaktadır. BT, primer lezyon ile ilgili fikir vermesinden çok, torakstaki metastatik lezyonlar hakkında daha faydalı veriler sağlamaktadır (9).

Tüm bu incelemeler sonrası hastanın ilgili lezyonundan uygun şekilde biyopsi alınarak hastanın patolojik tanısı netleşmiş olur. Çocukluk çağı kemik tümörlerine baktığımız zaman lezyonun morfolojisine, ürettiği matris türüne göre Osteosarkom ve Ewing Sarkom olmak üzere iki önemli tanı dikkati çekmektedir. Biz de çalışmamıza, bu tanılarla izlenen hastaları dahil ettik.

2.1.1. Osteosarkom

Osteosarkom, kemiğin primer malign tümörlerinden biri olup, her ne kadar nadir bir tümör olarak bilirse de pediatrik yaş grubunun en sık malign kemik tümörüdür (10). Osteosarkomun yaş olarak dağılımına baktığımızda özellikle 13-18 yaş arasındaki hasta grubunda sıklığın arttığını görmekteyiz. Bu da aslında çocukların puberte ile girdikleri büyüme atağı ile ilişkili olabilir (11). Osteosarkomun kız çocuklarında, erkeklere göre daha erken yaşta görülmesi de yine puberte ile girdikleri bu büyüme atağını, kız çocuklarının daha erken yapması ile açıklanabilir. Cinsiyet olarak dağılımına baktığımızda osteosarkom, hem pediatrik hem de erişkin yaş grubu için erkeklerde daha sık görülmekte (1.3:1) (12).

Patogenezine baktığımız zaman osteosarkomun, osteoblastik aktiviteye sahip olan kök hücrelerden veya progennitör hücrelerden kaynaklanmakta olduğunu söyleyebiliriz. Hızlı kemik büyümesi, hücre düzeyindeki bazı moleküler değişiklikler bu patogeneze rol oynamaktadır. Onkogeneze sorumlu olan spesifik bir translokasyon henüz tanımlanmamış olsa da bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bazı kromozoma bölgelerde tekrarlayan delesyonlar, amplifikasyonlar saptanmış olup bu konuda aktif olarak çalışmaların devam etmesi, hedefe yönelik tedavi protokolleri hazırlanabilmesi açısından oldukça kıymetlidir (13,14).

Hastalığın, hızlı kemik büyümesi ile ilişkili olduğu patogenezi kanıtlayan bulgulara baktığımız zaman; puberte ile girilen büyüme atağının olduğu dönemde insidansının pik yapması, bu büyüme atağını daha erken yaşta yapan kız çocuklarında insidans pikinin de daha erken yaşlarda görülmesi, distal femur-proksimal tibia veya humerus proksimalinin metafiz kısımları gibi kemiğin boyut ve uzunluğunda en çok artışın gerçekleştiği bölümlerinde hastalığın daha sık görülmesi gibi veriler sayılabilir. Kemiğin hızlı büyüme döneminde iken çoğalma hızı artmış olan bu hücrelerin; onkojenik ajanlara ve neoplastik değişimlere sebep olan olaylara karşı duyarlılığının fazla olması, bu patogenezi açıklamaktadır (11,15).

Morfolojisine, osteoid oluşumuna sebep olan malign hücre varlığına göre hastalık, sınıflara ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2020 kemik tümörleri sınırlaması şu şekildedir;

- Düşük dereceli santral osteosarkom
- Osteosarkom (non-otherwise specified) (NOS)
- Konvansiyonel osteosarkom
- Telenjektatik osteosarkom
- Küçük hücreli osteosarkom
- Parosteal osteosarkom
- Periosteal osteosarkom
- Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu
- İkincil osteosarkom

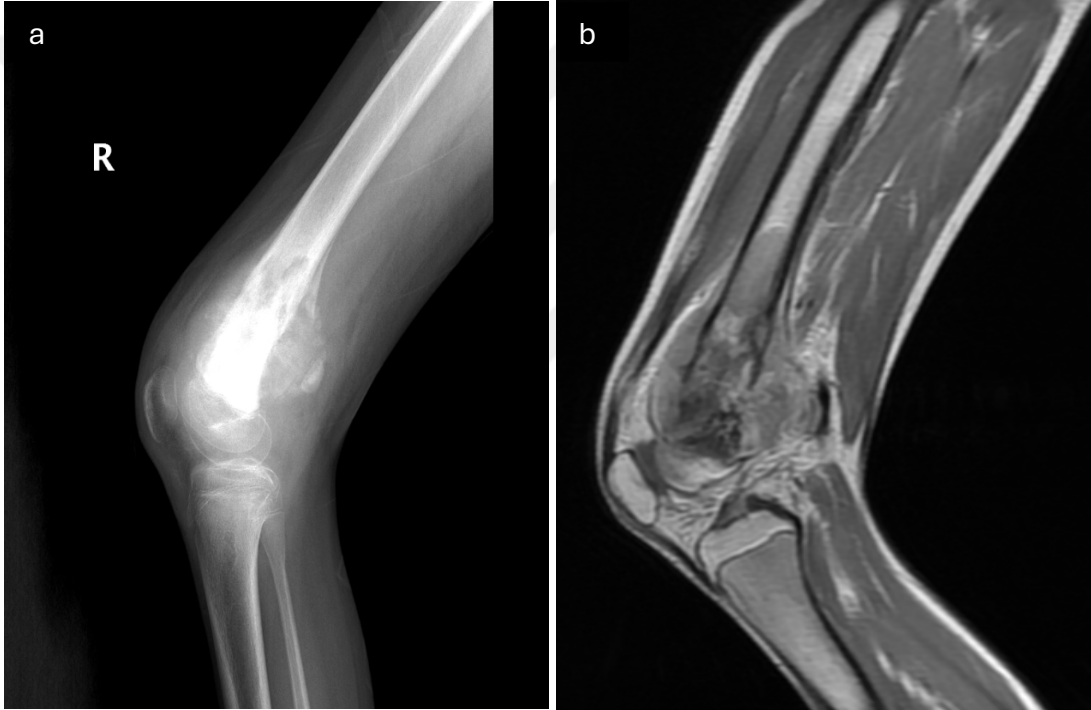
Lokasyon olarak baktığımız zaman pediatrik yaş grubunda osteosarkom, en sık olarak uzun kemik metafizlerini tutar. Distal femur, %32 gibi bir oranla lokasyon olarak sıklık sıralamasında en başta iken bunu, %19 ile proksimal tibia izlemektedir. Bunları, proksimal humerus (%10), orta ve proksimal femur (%10), mandibula (%8) ve pelvis (%8) izlemektedir (11).

Hastalar genelde, primer lezyon bölgesinde birkaç haftadır olan ağrı ile başvururlar. Halsizlik, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi genellikle başlangıç semptomları arasında yoktur. Başvuru sırasında tariflenen ağrı, %12 gibi bir oranla, tümöre eşlik eden kemik kırıkları ile de ilişkili olabilir (16).

Fizik muayenede, primer lezyon bölgesinde palpasyonda hassasiyetin eşlik ettiği büyük bir yumuşak doku kitlesi dikkat çeker. Lezyonun yerine bağlı olarak

hareketlerde azalma, aksayarak yürüme de eşlik edebilir. Lenfadenopatiler saptanabilir.

Tüm bunlar doğrultusunda hastada primer kemik tümöründen şüphelenip gerekli görüntülemeler ile takibinde biyopsi yapıp, osteosarkom tanısı konduktan sonra, metastaz açısından da gerekli incelemeler yapılmalıdır. Osteosarkom evrelemesinde en önemli nokta, uzak metastaz varlığıdır. Hastalığın tüm bu basamaklar sonrasında evresi ve risk grubu belirlenir ve uygun protokoller ile tedaviye başlanır.



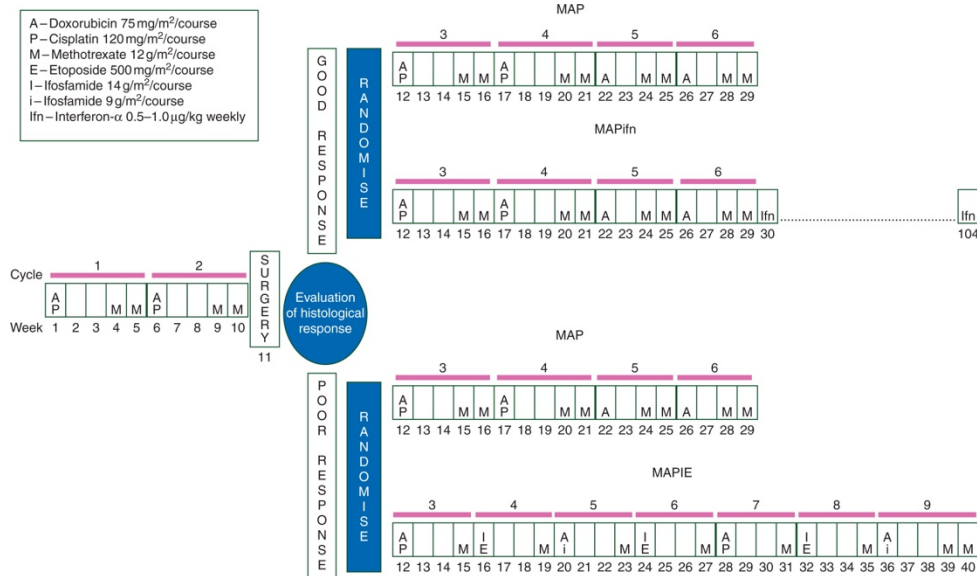
Şekil 1. 14 yaşında bir erkek hastanın osteosarkom tanısı sırasında çekilmiş olan a-diz grafisinde ve b-diz MR görüntüsünde, kemik bütünlüğünü bozan, patolojik periost reaksiyonu oluşturan, destrüktif kitle lezyonu

Kitlenin lokal olarak eksizyonu, tedavinin ameliyatla ilgili basamağını oluşturmaktadır. Ekstremitte koruyucu cerrahi, birçok hasta için amputasyon kadar etkilidir. Kemoterapi, neoadjuvan tedavi olarak, genellikle operasyondan önce verilmektedir. Ameliyat ile hastalığın lokal kontrolü %80'leri bulan oranlarda sağlansa da tarihsel olarak baktığımızda, sadece ameliyat ile tedavi edilen hastaların izlemde metastatik hastalık ile tekrar başvurduklarını görmekteyiz. Gelişen cerrahi tekniklerin

yanısıra, kemoterapi protokollerindeki önemli gelişmeler sayesinde, malign kemik tümörlü hastaların sağ kalımlarında son yıllarda önemli ölçüde düzeltilmeler mevcuttur. Adjuvan kemoterapi (KT), bu nedenle tek başına cerrahiye kıyasla sağ kalımda çok daha etkili bir tedavi stratejisidir. Neoadjuvan KT ile adjuvan KT sağkalımları kıyaslandığında, birbirlerine belirgin bir üstünlüğü henüz görülmemiştir. Ancak klinik pratikte birçok merkezde genellikle, operasyon öncesi kemoterapi verilmesi, tercih edilen bir yaklaşımdır (17).

Kemoterapi rejimlerine baktığımızda ise her ne kadar optimal bir rejim henüz belirlenmemiş olsa da eldeki veriler, üç ilaçlı kemoterapi rejimlerinin iki ilaçlı rejimlere kıyasla daha faydalı olduğu yönündedir (18).

Pediyatrik onkolojide, osteosarkom hastaları için Avrupa ve Amerikan Osteosarkom Çalışması (European and American Osteosarcoma Studies) (EURAMOS) protokolünün kontrol koluna ait olan Metotreksat + Doksorubisin + Sisplatin (MAP) rejimi, sık tercih edilen protokollerden biridir. Bu protokol ile toplamda 6 kür adriamisin verilmekte olup kümülatif doz, 450 mg/m²'dir. Bu protokol ile bildirilen sol ventrikül disfoksiyon oranları %14-%20 şeklindedir. (19).



Şekil 2. Metotreksat+Doksorubisin+Sisplatin (MAP) rejimi tedavi şeması

Neoadjuvan kemoterapi planlanırsa, operasyon öncesinde on haftalık bir KT uygulanır. Adjuvan KT ise operasyonun bir hafta sonrasında başlar ve 29 haftaya kadar devam eder. Tümörün, operasyondan önce vermiş olduğumuz neoadjuvan kemoterapiye yanıtı, hastalık progresyonu için önemli bir belirteçtir. Birçok çalışma, neoadjuvan KT yanıtı iyi olan tümörlere sağkalımın da daha iyi olduğu yönünde veriler sunmaktadır (20,21). Bunun yanında neoadjuvan tedaviye tümör yanıtı ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi gösteremeyen ve bu nedenle neoadjuvan KT'ye tümör yanıtının prognostik faktör olarak kullanımı konusunda bazı soru işaretleri uyandıran yayınlar da mevcuttur (22).

Birçok merkezde osteosarkom tedavisinde MAP protokolünün yaygın olarak kullanıldığından bahsetmiştik. Neoadjuvan olarak uygulanan MAP protokolüne histolojik yanıtı nispeten zayıf olan hastalarda, ifosfomid ve etoposide geçiş de çalışılan konular arasında olup postoperatif ifosfomid ve etoposide geçişin belirgin bir fayda yaratmadığını gösteren veriler mevcuttur (23).

Osteosarkom tedavi protokolleri içerisinde, yüksek doz metotreksatın da yeri vardır. Bu konudaki veriler daha çok erişkin yaş grubuna aittir. Yüksek doz metotreksat ile orta doz metotreksatın kıyaslandığı bir çalışmanın verilerine baktığımızda, sağkalım anlamında yüksek doz metotreksatın orta doza göre bir avantajı gösterilememiştir (24). Ancak bunun aksine, yapılan birçok çalışma, serum metotreksat düzeyleri ile tümör yanıtı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir (25).

Yüksek doz metotreksat tedavisini tolere edemeyen ve bu tedaviyi farmakokinetik olarak monitörize edemeyen merkezler için karboplatin, ifosfamid ve doksorubisin kombinasyonu da iyi bir alternatif olarak düşünülebilir (26).

Osteosarkomda radyoterapinin yeri, ewing sarkoma kıyasla çok daha kısıtlıdır. Osteosarkomun, radyoterapiye nispeten dirençli olduğu düşünülmektedir. RT, osteosarkomda lokal kontrol sağlama konusunda yetersiz kalmaktadır (27). Cerrahi rezeksiyon açısından zorlu yerleşimi olan tümörlerde (kafatası tabanı gibi) radyoterapi, lokal kontrol açısından bir diğer seçenek olabilir. Yapılan bir çalışmada,

bu ve benzer vakalara, 68.4 Gray (Gy) dozda ışınlama yapılmış ve hastaların %72'sinde lokal kontrol sağlandığı saptanmıştır (28).

Tanı anında metastazı olan osteosarkom vakalarında ise sağkalım oranları %10-50 arasındadır. Metastazın yeri de hastalık progresyonu açısından önemlidir. Yalnızca akciğerde metastazı olan hastaların sağkalım oranları %20-%30 civarında iken kemik metastazı olan hastalar için hastalık prognozunun daha kötü gittiğine dair veriler mevcuttur (29,30).

Metastatik osteosarkomda tedavi seçeneklerine baktığımızda, yine optimal tek bir protokolden bahsetmek mümkün değildir. Ancak yine çoklu ajan rejimlerinde, tek ajan kullanımına kıyasla daha iyi tedavi yanıtlarının olduğunu söylemek mümkündür (25,31,32). Pediatrik Onkoloji Grubu, yapılan incelemeler sonucunda, özellikle de metastatik osteosarkom tedavisinde, ifosfomid ile etoposid kombinasyonunu bir seçenek olarak tanımlamıştır.

2.1.2. Ewing Sarkom

Ewing Sarkom (ES); farklılaşmamış primer kemik tümörü veya daha nadiren de yumuşak doku kaynaklı olarak karşımıza çıkan, nadir görülen bir malignitedir. Daha çok; femur, tibia, fibula, humerus gibi ekstremitenin uzun kemiklerinde ve ilium gibi pelvis düz kemiklerinde ortaya çıkar. Kafatası kemikleri vertebralar, el ve ayaklarda ortaya çıkması daha nadirdir. Bazen, spinal kanalda ortaya çıkıp kemiği içermeyebilir (33,34).

Genelde birkaç haftadır devam eden, lokalize olan bir ağrı ve şişlik ile polikliniğe başvururlar. Bu ağrı genelde; hızlı şekilde yoğunlaşan, geceleri daha da artan, hareketle şiddetlenen bir ağrıdır. Tümörün yerine göre hastalar; eklemlerde hareket kısıtlılığı, sırt ve bel ağrıları, radikülpatiler, mesane kontrol kaybı gibi omurilik sıkışmasına bağlı semptomlar ile başvurabilirler. Ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi semptomlar da başvuru esnasında olabilir. Tümör yerinde şişlik ve buna eşlik eden kızarıklık da görülebilir. Bu nedenle başvuru anında, enfeksiyöz süreçler de ayırıcı tanıda yer almaktadır (35).

Primer lezyonu pelviste olan hastaların, başvuruda metastatik olma olasılığı, diğer bölgelerle kıyaslandığında daha yüksektir (33). Laktik dehidrogenaz(LDH) yüksekliği, başvuru sırasında ateş eşlik etmesi, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin üç aydan daha kısa olması, hastanın yaşının 12'den büyük olması da tanı anında metastazın eşlik edebileceği ile ilgili diğer önemli klinik ipuçlarıdır (36). Metastaz bölgelerine baktığımızda ise en sık akciğer ve kemik görülmektedir (37).

İlk değerlendirmede, hastanın anamnezi detaylı şekilde alınıp sistemik muayenesi de yapıldıktan sonra, evreleme ve prognozu öngörebilmek adına laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine başvurulur. Görüntülemeye ilk olarak direkt grafi çekilir. Burada, "güve yeniği" olarak da tanımlanan yıkıcı kemik lezyonuna rastlanır. O bölgede kortekste genişleme olur. Zemindeki kitle nedeniyle periosteum, yerinden oynar. Bu durum, Codman üçgeni klinik belirtisi ile sonuçlanır. Periosttaki reaksiyon sonucunda reaktif kemik katmanları üretilir ve bunlar birikerek "soğan kabuğu" görünümünü oluşturur. Tanı sırasında %10-15 oranında kırıkların da eşlik ettiğini görmekteyiz (35,38).



Şekil 3. 17 yaş kız hastaya ait ewing sarkom tanısında çekilmiş olan a-düz grafisi ve b- MR görüntüsü, fibulada yumuşak doku kitlesi de oluşturan yaygın tutulum

Tıpkı osteosarkomda olduğu gibi, ewing sarkomda da BT, direkt grafiden daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Kortikal yıkımı, yumuşak doku hastalığının kapsamını; BT ile daha iyi değerlendirebiliriz. BT ile MRG verilerini kıyaslamak gerekirse, 387 hastayı içeren bir çalışmada, hem erişkin hem de pediatrik hasta popülasyonu çalışmaya dahil edilmiş olup, bu hastaların tümör evrelemeleri için BT ve MRG verilerinin doğruluğu eşit saptanmıştır (39). Klinik pratikte ise tümör boyutu, intraosseöz ve/veya ekstraosseöz içeriği, tümörün çevredeki damarlar, sinirler, fasyal planlar ile ilişkisi açısından MRG daha kıymetli veriler sunduğu için, MRG tercih etmekteyiz.

Bu hastalığın ayırıcı tanısında, primer kemik tümörleri haricinde enfeksiyöz süreçler de yer almaktadır. Eozinofilik granülom, kemiğin dev hücreli tümörü gibi iyi huylu kemik lezyonları da litik lezyonlar olarak karşımıza çıkabileceği için yine ayırıcı tanıya girerler. Primer litik osteosarkomun Ewing Sarkomdan ayrımı görüntülemelerde nispeten zor olsa da osteosarkomun genelde metafizde yer alması bir ipucu olabilir. Primer kemik lenfoması da ayırıcı tanıdaki bir diğer başlık olup, daha çok erişkin yaşta görülmesi ve ewing sarkoma göre kemik yıkımı ile daha az ilişkili olması ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalardandır.

Metastaz açısından yapılan incelemelere baktığımızda, toraks değerlendirmesi için BT, akciğer dışı bölgelerin değerlendirilmesi için ise 18F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET/BT) önerilmektedir (40).

Hastanın tüm bu değerlendirmeler sonucunda uygun girişimler ile biyopsisi alınıp patolojik tanısı ewing sarkom lehine sonuçlandıktan sonra, hastaya uygun olan tedavi protokollerine karar verilerek vakit kaybetmeden tedavisine başlanmalıdır. Tedavideki en önemli nokta, hastalığın metastatik mi yoksa lokalize mi olduğu ile ilgilidir. Lokalize hastalık tanımı; uzak metastaz belirtisi olmamasını, hastalığın köken aldığı bölge ile sınırlı oluşunu ifade eder. Metastatik hastalık ise hastalığın primer

bölge dışında da var olması demektir. Kemik iliği, akciğer, uzak lenf nodları, atlanmış (skip) metastaz dediğimiz primer tümörden kopuk lezyonlar gibi bölgeleri içerebilir.

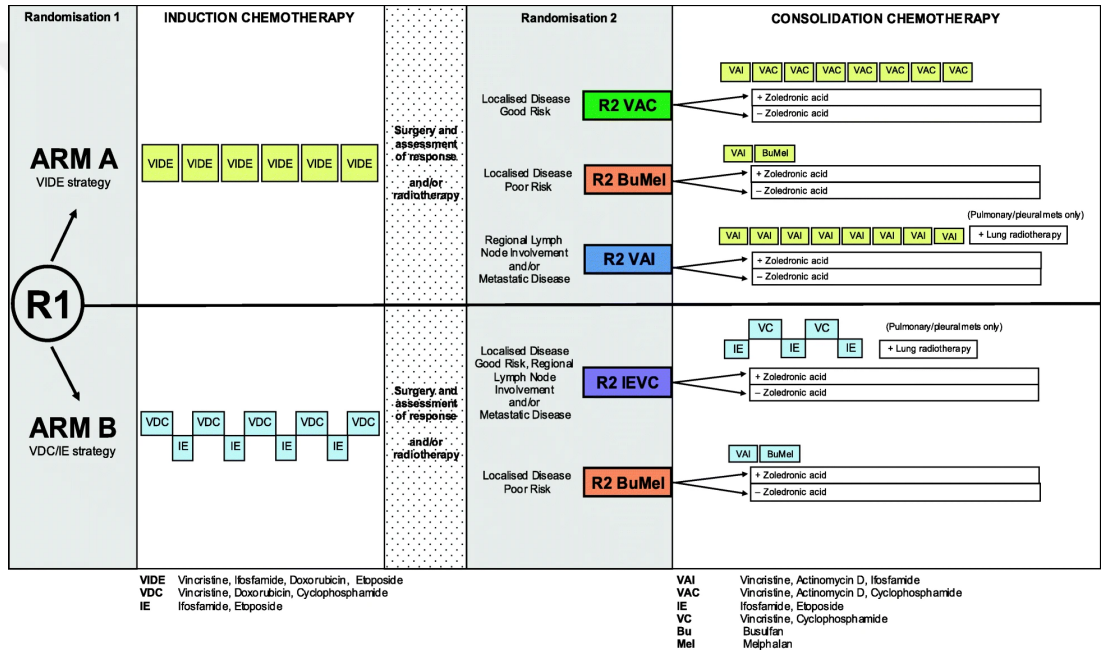
Lokalize hastalığın tedavisinde multimodal tedavi yöntemi yani kemoterapi ile beraber cerrahi ve/veya radyoterapi kullanılmaktadır. Yalnızca lokal tedavi alan ewing sarkomlu hastalarda %80-90 gibi yüksek bir oranda nüks saptanmış olup bu da aslında birçok hastanın tanı sırasında subklinik bir metastazı olduğunu göstermektedir. KT ile bu birikintiler ortadan kaldırılabilir. Zaten modern tedavi stratejileri de lokal tedavinin hem öncesinde hem de sonrasında yani neoadjuvan ve adjuvan olarak KT uygulanmasını içermektedir. Lokal tedaviye ek olarak verilen yoğun kemoterapi ile bildirilen sağkalım oranları %70 civarındadır (41,42).

Neoadjuvan kemoterapi, ewing sarkom tedavi protokollerinde önemli bir basamak olup tümör hacmini azaltmak ve tümör eksizyonu kolaylaştırmak, mevcut olan mikrometastatik hastalığı tedavi etmek amacı ile verilir.

Pediyatrik yaş grubunda, VIDE (vinkristin/ifosfamid/doksorubisin/etoposid) veya VDC/IE (vinkristin/doksorubisin/siklofosfamid ve ifosfamid/etoposid) protokolü, neoadjuvan tedavide önerilen rejimlerdir. Operasyon öncesinde hastalara toplamda 18 hafta olacak şekilde 9 kürlük bir tedavi protokolü uygulanır. Bunun yanında VIDE ile kıyaslandığında, sağkalım, tedavi süreleri ve toksisite açısından VDC/IE protokolü, daha başarılı bulunmuştur. Klinik pratiğimizde EE tedavisi için, 2005-2015 yılları arasında kullandığımız protokol, NCI protokolü olup bu protokol ile verilen kümülatif adriamisin dozu 420-450 mg/m²'dir. Bu protokol ile bildirilen kardiyotoksisite oranları, %44 olup yine kardiyotoksisite nedeni ek olarak bir transplantasyon ve bir exitus vakası da bildirilmiştir (43). Bu protokol ile raporlanan kardiyotoksisite oranlarındaki yükseklik üzerine birtakım revizyonlara gidilerek Euro Ewing 1999 (EE-99) (VIDE) protokolü oluşturulmuş. Kliniğimizde EE-99 protokolü, 2015-2020 yılları arasında kullanılmış idi. Bu protokol verilen total adriamisin dozu 360 mg/m² olup, %15 oranında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş (LVEF<%50) oranı bildirilmiştir. Kliniğimizde, 2020 yılından beri aktif olarak kullanmakta olduğumuz protokol olan Euro Ewing 2012 (EE-12) (VDC-IE) protokolünün ise total adriamisin dozu 375 mg/m² olup tedavi yanıtları diğerlerine

göre daha başarılı bulunmuştur. Bu protokol ile henüz kronik kardiyotoksisite oranları bildirilmemiş olup sadece akut toksisite vakaları bildirilmiştir (44).

Metastatik hastalığı mevcut olan hasta grubunun tedavisinde de lokal hastalık için yapılan çalışmaların verilerine dayanarak, VDC/IE ile başlamak önerilmektedir. Ancak lokal hastalığın aksine metastatik hastalık için yapılan çalışmalarda VDC tedavisine IE eklenmesinin belirgin bir yararı olduğu gösterilmemiş olup bu nedenle bazı merkezler, metastatik hastalık olduğu kesinse tedaviye VDC ile devam etmektedirler (37,45).



Şekil 4. Euro Ewing 2012 kemoterapi protokolü

Neoadjuvan tedavi sonrasında multidisipliner olarak hasta yeniden değerlendirilip, cerrahi ve/veya radyoterapi kararı alınır. Radyoterapide büyük tümörler için genelde 45 Gy uygun bir doz olup 30-36 Gy ile izlenen hasta serileri de mevcuttur. Bu konuda yapılan bir incelemede 35 Gy RT ile tedavi alan 8 cm ve altında lezyonu olan hastalarda lokal kontrol %90 oranında sağlanmışken lezyon boyutu daha fazla olan grupta bu oran %52'lere kadar düşmekte idi (46,47).

Operasyon sonrası ewing sarkom tedavisine, adjuvan KT ile devam etmekteyiz. VDC/IE başlanmış olan hastalarda, neoadjuvan KT döngüleri de dahil

olmak üzere toplamda 14-17 döngü verilmektedir (48). Postoperatif yapılan değerlendirmelerde rezidüel hastalık kalıntısı saptanması veya lokal kontrolü iyileştirebilmek adına, adjuvan RT de verilebilir.

2.2. ANTRASİKLİNLER

Antrasiklinler, Adriyatik Denizi yakınlarında streptomycetes türlerinden elde edilen ve akut lösemi ve lenfomalar, yumuşak doku tümörleri, kemik tümörleri, nöroblastom, wilms tümörü, hepatoblastom gibi birçok çocukluk çağı kanserinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir polikistik, aromatik, kinon içeren antitümör antibiyotiklerdir. İlk kez 1939 yılında Krassilnikov ve Korenyako tarafından tanımlanmıştır. Keşfedilen ilk antrasikin, streptomycetes peucetius tarafından doğal olarak üretilen daunorubisindir.

Antrasiklinler, bugüne kadar geliştirilmiş olan kanser tedavileri arasında, en etkililerinden biridir. Kullanımını sınırlandıran başlıca olumsuz etkileri ise kardiyotoksitesidir. Bunun yanında nötropeni ve febril nötropeniye de sebep olmaktadır.

Antrasiklinler, tümörosidal etkilerini, çift sarmallı deoksiribonükleik asit (DNA) ile etkileşerek göstermektedirler. Sitotoksitesi; enzimin DNA üzerinde bir kopmaya sebep olması, kopmanın yeniden bağlanmasını engellemesi, hücre ölümüne neden olması ve topoizomeraz-2 inhibisyonu ile ilişkilidir.

Antrasiklinler; hücreler tarafından kolaylıkla içeri alınır ve çekirdeğe yerleşirler. Bu ilaçların kromofob bölümü, araya girebilme özelliğine sahip olduğu için DNA'nın baz çiftlerinin arasına yerleşir. Ardışık bazlar arasında kovalent bağlar oluşturur, DNA'da yapısal değişikliklere sebep olur ve böylelikle DNA ile ribonükleik asit (RNA) sentezini bozarlar (49,50).

Antrasiklinlerin bir diğer hedefi, topoizomeraz-2 enzimidir. Antrasiklinlerin etki mekanizmaları içerisinde en çok kabul gören mekanizma, budur. Topoizomeraz-2 enzimi, DNA üzerinde geçici çift zincir kırıkları oluşturarak DNA'nın kendi üzerine

katlanmasını engellemektedir. Normalde bu enzim, DNA replikasyonu esnasında, her iki zincirde de DNA kırığı oluşturur, sonraki DNA parçasına atladıktan sonra da bu kırığı tamir eder. Antrasiklinler de işte bu topoizomeraz-2 enzimini inhibe eder ve replikasyon ile transkripsiyonun durmasına sebep olur (51).

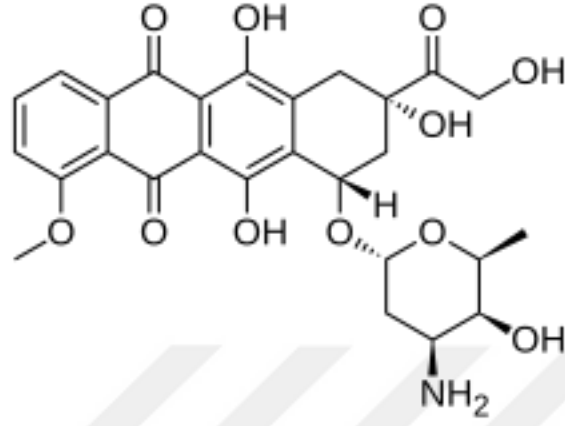
Bunun yanında antrasiklinler; sitokrom P450 redüktaz, ksantin oksidaz, Nikotinamid adenin dinükleotid hidrit (NADH) dehidrogenaz gibi oksidoreduktif enzimlerin varlığında, redoks reaksiyonlarına girerek reaktif oksijen radikalleri oluşturabilirler. Hücre içinde serbest oksijen radikalleri, hidrojen radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumuna da yol açar. Ortaya çıkan bu serbest radikaller; oksidatif strese, DNA hasarına, protein ve lipitlerin peroksidasyonuna neden olur ve sitotoksik etkiden sorumlu tutulur (52).

Dokсорubisin

Adriamisin olarak da bilinen bu ilaç, 1974'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kanser tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Bu ilaç, Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde yer almakta olup çocukluk çağı kanserlerinin tedavi protokollerinde önemli bir yere sahiptir. Akut lösemi, sarkomlar, over kanseri, meme kanseri, Hodgkin ve/veya non-Hodgkin lenfomalar, küçük hücreli akciğer kanseri, mezotelyoma, tiroid kanseri, atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) gibi kanserlerin tedavi protokollerinde bulunmaktadır. Dokсорubisinin %50-85 kadarı plazma proteinine bağlanır. Eliminasyonu esas olarak bilier olmakla beraber az da olsa böbrekten de elimine olduğu bilinmektedir. Hidrofilik olması nedeni ile plazmadan hızlıca temizlenir ve dokularda, dakikalar içerisinde ortaya çıkar (53).

Dokсорubisinin kardiyotoksitesisi ve myokard hasarı ile ilişkilendirilen etkisi, yukarıda anlatılanlara ek olarak; dokсорubisinin hücre içinde iyonik demire bağlanması ile de ilgilidir. Dokсорubisin; +2 değerlikli olan demiri, +3 değerlikli demire yükseltir ve böylelikle bir radikal kompleksi oluşturur. Bunun sonucunda karmaşık yapıları bir molekül meydana gelir ve bu molekül, hücre içi proteinlerine ve membran lipitlerine karşı, tıpkı bir serbest radikal gibi toksiktir (54).

Bunun yanında ayrıca antrasiklinler, sarkoplazmadaki kalsiyum salınımını da artırır. Hücre içi artan kalsiyum, bilindiği üzere apoptozu uyarır. Böylece kaspaz yolağı tetiklenmiş olur ve apoptoz başlar (55).

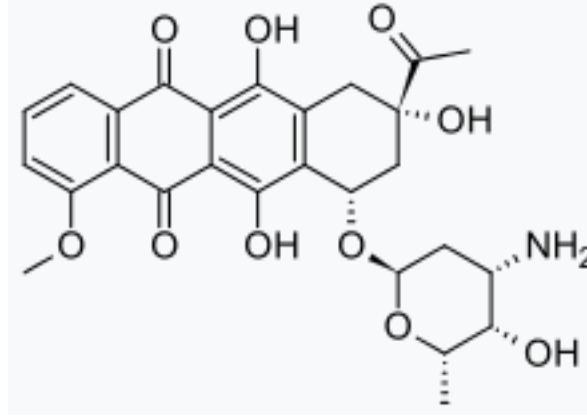


Şekil 5. Doksorubisin moleküler yapısı

Daunorubisin

Özellikle akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Kaposi Sarkomu başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan diğer önemli antrasiklinlerden biridir. 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbben kullanımı için onaylanmış olup Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaçlar Listesi içerisindeki bir diğer ajandır. Doksorubisinden moleküler olarak farkı; doksorubisin yan zinciri alkol ile sonlanırken daunorubisinin ise metil ile sonlanmasıdır. Böylece daunorubisin, daha lipofilik bir özellik kazanır. Lipofilik olması, hücre içi daunorubisinol denen metabolitlerinde de artış olmasını sağlar. Metabolitlerinin hücre içinde birikimi, önemli problemler doğurabilir.

Etki mekanizması, doksorubisine benzerdir. Yine DNA ile etkileşime girer, topoizomerez-2 üzerinden benzer şekilde etki gösterir (56).

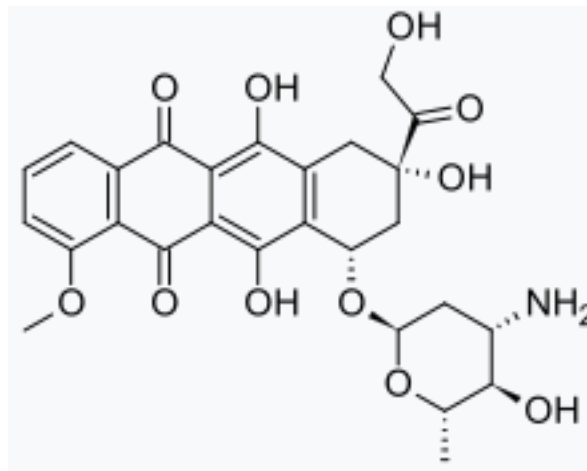


Şekil 6. Daunorubisin moleküler yapısı

Epirubisin

Epirubisin, yine DNA ve topoizomeraz-2 üzerinden, diğer antrasiklinler ile benzer mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir. Epirubisin de serbest radikal üretimine neden olabilir. Hücre zarına, plazma proteinlerine bağlanması; sitotoksik etkisinde rol oynayabilmektedir. Doksorubisine kıyasla, yan etkisi daha az olduğu için bazı kemoterapi rejimlerinde, daha popüler olan doksorubisine tercih edilebilir.

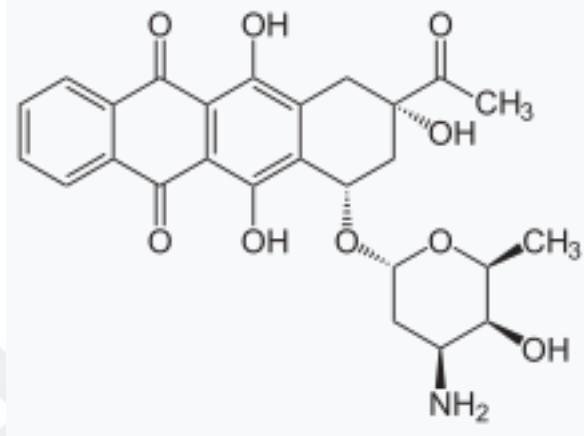
Epirubisinin moleküler yapısına baktığımızda, şekerin 4' karbonundaki hidroksil grubunun mekânsal yönetiminin farklı olduğunu görmekteyiz. Bu özelliği, onun eliminasyonunun daha hızlı olması ve toksisitesinin daha az olması ile ilişkilidir (57).



Şekil 7. Epirubisin moleküler yapısı

İdarubisin

İdarubisin, daunorubisinin bir analogudur. Fakat bir metoksi grubunun olmaması nedeni ile lipofilik özelliği artar ve bu da hücreye alınımını kolaylaştırır. Etki mekanizması, diğer antrasiklinlere benzerdir (57).



Şekil 8. İdarubisin moleküler yapısı

2.3. ANTRASİKLİNLERİN YAN ETKİLERİ

Birçok kemoterapi ajanında olduğu gibi antrasiklinlerde de kemik iliği baskılanması, mukozit, saçlarda dökülme, bulantı kusma, deri pigmentasyonunda artış gibi yan etkileri görülmektedir. Bunların yanında antrasiklinlerin iyi bilinen ve morbidite-mortalite açısından çok önemli olan yan etkisi ise kardiyotoksitesidir (58). Bu etkisi hem kanser süresi boyunca hem de kanseri yenen ve uzun dönem hastalısız yaşam şansı elde eden hastalarda önemli bir konu olduğu için farkındalığının yüksek olması ve takibinin iyi yapılması, hasta açısından hayati önem arz etmektedir. Kardiyotoksisite nedeniyle hastaların kemoterapilerine ara verilmekte, bazen protokol değişikliklerine gidilmekte olduğunu biliyoruz. Kür sağlandıktan yıllar sonra bile kardiyotoksisite gelişeceği için hastaların takibine kür sonrası da devam edilmektedir.

Antrasiklin grubu kemoterapotiklerin kardiyotoksitesine çocuklar, erişkinlere göre çok daha duyarlıdır. Bunun nedenlerinden biri, çocukların büyümesine paralel olarak gerçekleşmesi beklenen miyokardın büyüme potansiyelini gerçekleştirememesidir. Bu tablo günümüzde, miyositlerin hasarının sonucunda

ventrikül duvarlarında görülen incelmeye ve kontraktilitede azalmaya ile ilişkilendirilmektedir (59).

Erişkinlerde, antrasiklin maruziyetinden sonraki birkaç yıl içinde kardiyotoksikite saptanmasının aksine; pediatrik yaş grubunda kardiyotoksikite, maruziyetten çok daha geç dönemde saptanabilmektedir. Pediatrik yaş grubu için bu süre, maruziyetten sonra 30 yıla kadar uzayabilmektedir (60).

Antrasiklinlerin kardiyotoksikitesinin mekanizması nasıldır? Antrasiklin tedavisi ile gelişen kardiyotoksikite temel olarak, miyosit hasarı ve fibröz doku ile yer değiştirmesi sonucu gelişen sol ventrikül (LV) disfonksiyonu ile ilişkilidir (61). Kanseri yenebilen hasta grubunda, antrasikline bağlı gelişen kardiyotoksikite ve kalp yetmezliği, önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Antrasiklinler; reaktif oksijen türlerini oluşturarak, apoptozisi indükleyerek, topoizomeraaz 2 ile etkileşerek DNA hasarı ve protein sentezinin inhibisyonu gibi mekanizmalar üzerinden kalp fonksiyonlarında olumsuz etkiler yaratmaktadır (62). Bu temel mekanizmaların haricinde antrasiklinler; mitokondriyal demir birikimine neden olarak ve kardiyomyosit otofajisini etkileyerek de kardiyotoksikite yaratmaktadır (63).

Antrasiklinlerin hem akut hem subakut hem de kronik kardiyotoksikite olduklarını bilmekteyiz.

Akut kardiyotoksikite, antrasiklin tedavisi sırasında veya hemen sonrasında görülmekte olup daha nadirdir. Genelde, tedavi kesilince düzelir. Genelde kendini sınırlayan hipotansiyon, taşikardi, aritmi, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri (ST-T değişiklikleri, QT uzaması gibi) şeklinde bulgular verir. Burada gelişen akut kardiyotoksikite, miyositlerde oluşan hasara veya ölüme bağlıdır (64). Bu tablo akut geliştiği gibi, genelde geri dönüşümlüdür. Ancak bazen konjesif kalp yetmezliği ile de sonuçlanabilir. Nadir görülmekte olup, hastalarda %1'den az bir oranda saptanmıştır (65).

Subakut kardiyotoksikite, genelde tedavi bitiminden sonraki 1 yıl içerisinde görülür. Genelde miyokardit veya perikardit şeklinde karşımıza çıkar. Dilate

kardiyomiyopati ve hipokinetik kardiyomiyopati şeklinde görülür ve bu tablolar, kalp yetmezliğine ilerleyebilir. İlaç kesildikten sonra genellikle, sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme görülür. (66) Erken başlangıçlı, kronik ve ilerleyici bir kardiyotoksisite olup, sık görülen bir kardiyotoksisite şeklidir.

Kronik komplikasyonlar ise genelde ilaç kullanımından en az bir yıl kadar sonra gelişir. Ancak erişkin yaş grubunun aksine, pediatrik yaş grubunda gelişen kardiyotoksisite antrasiklin maruziyetinden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu süre, 30 yıla kadar uzayabilmektedir (60).

Doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda, statin tedavisinin etkisini değerlendiren randomize bir çalışmada, başlangıç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 63 ± 6 ve 24 aylık gözlemden sonra LVEF 57 ± 6 olarak saptanmıştır (67). Ayrıca hastaların, asemptomatik LV disfonksiyonunun yaygınlığının, semptomatik hastalığa kıyasla çok daha fazla olduğunu bildirilmiştir (68).

Çocukluk çağı kanserinden sağ kurtulan, medyan yaşı 31 olan 1853 yetişkinle yapılan bir ekokardiyografi çalışmasında, hastaların %7'sinde LVEF'de %50'nin altına düştüğü ve bu hastaların neredeyse tamamının asemptomatik olduğu görüldü (69). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kurtulan 114 yetişkinde yapılan kardiyak MR görüntüleme çalışmasında da yaygınlık oranı %14 olarak bulunmuştu (70).

Antrasiklinlerin yan etkisi olarak gelişen kardiyotoksisite, kümülatif doz ile ilişkilidir. Bu konuda da çeşitli çalışmalar mevcut olup, mevcut veriler, doksorubisin ve daunorubisin kümülatif dozunun, 400 ila 550 mg/m²'yi aşması durumunda kardiyotoksisite riskinin ciddi anlamda arttığı yönünde olup bununla ilgili veriler Tablo-1'de mevcuttur (4,71).

Tablo 1. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite kümülatif doz limitleri

İLAC	TOPLAM ÖMÜR BOYU LİMİTİ (MG/M2)
Daunorubisin	400-550
Doksorubisin	400-450
Epirubisin	900
İdarubisin	150
Mitoksantron	140

Kronik dönemde gelişen kardiyotoksisiteyi, esas olarak sol ventrikül disfonksiyonu şeklinde görmekteyiz. Kür sonrası da uzun süre izlenen bu hastalarda, semptom vermeyen sessiz ventrikül disfonksiyonları veya aritmiler ya da kalp yetmezlikleri saptanabilmektedir.

Antrasiklinlerin miyositler üzerindeki etkisine göre, gelişen bu kardiyotoksisiteyi, tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayırmaktayız (72). Nekroz ya da apoptoz ile miyositlerin ölümü şeklinde gelişen ve irreversible kabul edilen kardiyotoksisite, Tip-1 olarak kabul edilirken; kardiyomiyositlerin ölümü yerine disfonksiyonu şeklinde kendini gösteren kardiyotoksisiteye ise, Tip-2 kardiyotoksisite denmekte olup Tip-2 kardiyotoksisite, reversible olabilir.

2.4. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER

Antrasiklinlerin iyi bilinen bu yan etkisini tetikleyen risk faktörleri de çeşitli çalışmalara konu olmuş olup anlamlı veriler de mevcuttur. Yapılan incelemelere baktığımızda, antrasiklinlerin kümülatif dozu dışında da toksisitesini etkileyen birtakım faktörler saptanmıştır. Bu risk faktörleri ilaçlarla ilgili olabileceği gibi hasta ile de ilişkili olabilir.

2.4.1. Hasta ile İlişkili Olan Faktörler

Yaş: Dört yaşından küçük veya 50 yaşından büyük olan hasta grubunda, antrasiklin toksisitesinin arttığına dair veriler mevcuttur (71).

Cinsiyet: Kadın cinsiyetin, antrasiklinin neden olduğu kardiyotoksisteyi arttırıp arttırmadığına dair de bir takım çalışmalar mevcut olup; pediatrik yaş grubunda yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyetin kardiyotoksiste riskini arttırdığı saptanmışken bazı çalışmalarda da kadın cinsiyetin bir risk faktörü sayılamayacağı yönünde veriler mevcuttur (73,74).

Vücut kitle indeksi: Vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde olan, obezitesi olan hasta grubunda da kardiyotoksiste riski daha fazla bulunmuştur (75). Yüzey alanı hesaplanarak verilen bu ilaçlar için, obez hasta grubunda hesaplanan yüzey alanının da fazla olmasına bağlı olarak toksisteyi tetiklediği düşünülmektedir.

Eşlik eden diğer hastalıklar: Diabetes mellitus varlığı, tedavi öncesi hipertansiyon varlığı da antrasiklin kardiyotoksistesi için bir risk faktörüdür (75,76). Bunun haricinde, antrasiklin maruziyeti sonrasında hipertansiyonu gelişen hastaların da hipertansiyonu olmayan hastalara göre kalp yetmezliği için 12 kat daha fazla risk taşıdığı görülmüştür (76).

2.4.2. Antrasiklin İlişkili Faktörler

Hasta ile ilgili olan bu faktörlerin dışında, verilen antrasiklin türü de kardiyotoksiste açısından bir risk faktörüdür. Kardiyotoksiste oranları, mitoksantron ve idarubisinde, doksorubisine kıyasla daha yüksektir. Ancak klinikte en yaygın kullanılan antrasiklin, doksorubisin olduğu için genelde çalışmalar, doksorubisin ile ilgilidir. Epirubisinin kardiyotoksistesi, doksorubisin ile benzer kabul edilir. Daunorubisinin pediatrik yaş grubunda uzun vadeli kardiyotoksiste riski daha düşüktür (77,78). Doksorubiisine kıyasla diğer antrasiklinlerin eşdeğerlilik oranları Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Antrasiklin türlerinin doksorubisine göre eşdeğerlilik katsayıları

Antrasiklin Türleri	Doksorubisine göre eşdeğerlilik oranları
Doksorubisin	1
Daunorubisin	0.6
Epirubisin	0.8
İdarubisin	5
Mitoksantron	4

Antrasiklin grubunun doza bağımlı kardiyotoksitesinin yanında, kemoterapi protokolleri içerisinde farklı ajanların da kardiyotoksikite etkisi olduğunu bilmekteyiz. Çalışmamızda, kemoterapi rejimleri içerisinde yer alan diğer kardiyotoksik etkileri olan kemoterapötiklerin kümülatif dozlarını da inceledik. Aşağıdaki Tablo-3’de bu ilaçlardan bazılarını ve bunların, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda yarattığı düşüş ile kalp yetmezliği yapma oranlarını görmekteyiz.

Tablo 3. Kemoterapi ajanlarının dozuna göre kalp yetmezliği ve lvef’de düşüş görülme oranları

KEMOTERAPİ AJANLARI	KALP YETMEZLİĞİ YAPMA ORANLARI (%)	LVEF’DE DÜŞÜŞ GÖRÜLME ORANI (%)
DOKSORUBİSİN (ADRIAMİSİN)		
100 mg/m ²	0	0.5
150 mg/m ²	0.2	7
300 mg/m ²	0.6	16
400 mg/m ²	3-5	32
550 mg/m ²	7-26	65
700 mg/m ²	18-48	86
İDARUBİSİN (>90 mg/m ²)	5-18	
EPİRUBİSİN (>900 mg/m ²)	0.9-11.4	
MİTOKSANTRON (120 mg/m ²)	2.6	
LİPOZOMAL ANTRASİKLİNLER (>900 mg/m ²)	2	

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Bu tablodaki veriler için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş; LVEF’de başlangıç değerine göre en az %10’luk bir düşüş veya kurumun normal alt sınırının altına düşmesi olarak ele alınmış iken; kalp yetmezliği ise LVEF’de başlangıç sonrası mutlak değerde kurumun normal alt sınırının altında en az %5lik bir düşüş veya kalp yetmezliğinin ortaya çıkması şeklinde tanımlanmıştır (79,80).

Antrasiklinlerin türü ve dozu dışında, nasıl verildiği de ayrı bir risk faktörüdür. Bolus verilmesi yerine infüzyon şeklinde verilmesinin, kardiyotoksisiteyi azalttığına dair veriler mevcuttur. Yetişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada, antrasiklinlerin bolus yerine daha yavaş infüzyon ile verilmesinin, toksisite ile ilişkili olan pik plazma düzeyini düşürdüğünü ve antitümör aktivitesi ile ilişkilendirilen eğri altı alanı etkilemediğini göstermiştir (81). Yapılan incelemelerde, endomyokardiyal biyopsilere bakıldığında, 48-96 saat süren infüzyonların daha az myokard hasarına neden olduğu

saptanmış olup antitümör yanıtlarda da herhangi bir azalma saptanmamıştır (82). Bolus uygulama yerine infüzyonel uygulamanın kardiyoprotektif etkisine dair kanıtlar, farklı infüzyon sürelerine sahip yedi adet çalışmayı içeren bir metaanaliz ile gösterilmiştir. Toplamda 803 katılımcı arasında, kalp yetmezliği riski ve subklinik kardiyotoksosite oranı, daha hızlı infüzyona kıyasla daha uzun süreli infüzyonlarda azalmıştır (83). Yanıt oranlarını inceleyen 2 çalışmanın analizinde, kanser yanıt oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Antrasiklinlerin bolus uygulanmasındansa infüzyon şeklinde verilmesinin kardiyoprotektif bir yaklaşım olduğu bu verilere dayanılarak söylenebilir.

2.4.3. Kombine Tedaviler ile İlişkili Faktörler

Antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkisi, başka tedaviler ile kombine uygulanması durumunda da tetiklenebilmektedir. Bunlara örnek olarak; kalbi de içine alan bir bölgeye uygulanmış olan radyoterapiler, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) hedefli ajanlar ile uygulanan tedaviler, alkille edici ajanlar ile verilen tedaviler örnek verilebilir.

2.4.3.1. Radyoterapi: Radyoterapi (RT), Hodgkin lenfoma (HL) ve torasik bölge ile ilgili olan birçok malignitede önemli bir tedavi basamağı olup, RT'nin geç etkileri arasında kardiyovasküler etkiler ve sekonder kanserler mevcuttur. Bu kardiyotoksitenin klinik bulgularına baktığımızda; akut veya geçirilmiş perikardiyal hastalıklar, miyokardiyal iskemi veya infarktüs, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, iletim kusurları, kapak anomalileri sayılabilir. Pediatrik yaş grubunda kanser tanısı alıp kür sağlanan hastalarda, yetişkin dönemde gelişen kardiyak mortalitede, düşük dozlarda da olsa kalbe almış olduğu radyasyonun etkisinin olduğu ve pediatrik dönemde kalbe yönelik RT'nin azalmış olmasının yetişkin dönemdeki koroner arter hastalığı riskini de azalttığını bilmekteyiz (69,84).

Yapılan başka bir çalışmada da 15 yaş altı solid tümör tanısı almış olan (lösemi dahil edilmemiş) 4122 sağ kalan incelenmiş olup, kardiyak ölümlerin radyoterapi ve antrasiklinlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (85).

Radyasyona bağlı olan kardiyotoksisitenin histolojik belirtilerine baktığımızda; myokard interstisyumunda yaygın fibröz ve kılcal ve arter lümeninde daralma görülmektedir (86). Sitoplazmada şişme, endotelin hücre zarında düzensizlik, tromboz, duvar yırtılması olur. Kılcal damarların miyositlere oranında %50 civarında bir azalma olur ve bu da miyokardın hücre ölümüne iskemi ve fibrozuna yol açar. Kalp dış tabakasında normalde var olan yağ dokunun yerini, yoğun kollajen ve fibrin alır ve böylece perikardiyal fibröz, efüzyon, bazen de tamponat görülebilir (87).

2.4.3.2. HER2 üzerinden etkili ajanlar: İnsan epidermal büyüme faktörü 2 üzerinden etki eden transtuzumabın da kardiyotoksik etkileri bilinmektedir. Sol ventrikül EF'si üzerinde azalmaya neden olur, bazen de kalp yetmezliği kliniği ile karşılaşabiliriz. Daha çok meme kanseri tedavisinde kullanılan ve pediatrik yaş grubu kanser tedavilerinde pek de sık görmediğimiz bu ajanın kardiyotoksitesinin mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır (88).

2.4.3.3. Metotreksat: Yine pediatrik yaş grubu kanser tedavisinde sık kullanılan bir ajan olan metotreksat kullanımına bağlı olarak da, nadiren de olsa myokard enfarktüsü, senkop, aritmiler bildirilmiş olup; bu ilaç ile kardiyotoksitesite arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek güçtür (89).

2.4.3.4. Vinca alkaloidleri: Mikrotübül hedefli ajanlardan olan vinca alkaloidlerinden vinblastin, vinkristin, vinorelbin gibi ilaçlar da çocukluk çağı kanser tedavi protokolleri içerisinde önemli bir yere sahip olup; hipertansiyon, myokard iskemisi ve miyokard enfarktusu, bazı vazookluziv komplikasyonlar bildirilmiştir (90).

2.4.3.5. Alkilleyici ajanlar: Alkilleyici ajanlardan olan siklofosamid, ifosfamid, sisplatin gibi ilaçlar da kardiyotoksitesite ile ilişkilendirilmiştir.

Siklofosamid; erken gelişen, kümülatif doz ile ilişkili olmayan ve yüksek doz protokolleri ile ilişkili olarak akut kardiyomiyopatiye neden olabilir (91). Siklofosamidin kalp üzerindeki bu toksik etkisi, yüksek doz kullanımı için bir engel

oluşturmakta olup son yıllarda dozlarda azaltmalara gidilmiş ve böylece akut kardiyak komplikasyon sıklığında da azalmalar saptanmıştır (92).

Yapılan bir çalışmada, allojenik hematopoetik hücre nakli (HCT) planlanan 811 hastadan oluşan bir seride, hazırlık tedavisi olarak yüksek doz siklofosamid verilmiş olup, toplam dozu 100 mg/kg üzerinde idi. Bu hastaların %1.5'inde ilk uygulamadan 4 gün sonra ölümcül kalp yetmezliği gelişti. Bu gelişen kalp yetmezliğinin insidansı, doza bağlı idi. Kalp yetmezliği; toplam siklofosamid dozları sırasıyla 200 mg/kg, 120 mg/kg ve 100mg/kg olan hastalar için %8.5, %1.2 ve %0 oranında saptanmıştı (93).

İfosfamid; yine çocukluk çağı kanserlerinin tedavi protokollerinde kullanılan önemli bir ajan olup, kardiyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Doza bağlı olarak kalp yetmezliği, aritmiler, ST-T değişikliklerine sebep olmaktadır. Bu toksisitesi semptomatikse, tıbbi tedavilere genelde yanıt verir. İfosfamidin antrasiklinler ile beraber kullanımı da kanser tedavi protokollerinde mevcut olup bu kombinasyonun kardiyotoksisiteye olan etkisi ile ilgili de çeşitli tartışmalar mevcuttur (94,95).

Sisplatin; bir diğer alkilleyici ajan olup, kardiyotoksisite yan etkisini; supraventriküler taşikardi (SVT), bradikardi, sol dal bloğu, ST-T değişiklikleri, akut iskemik olaylar, iskemik kardiyomiyopati, miyokard enfaktusu şeklinde gösterebilmektedir (96). Sisplatinin kardiyotoksisite etkisi, diğer bir yan etkisi olan nefrotoksik etkisine bağlı gelişen elektrolit bozuklukları ile de ilişkili olabilir.

2.4.3.6. Topoizomeraz inhibitörleri: Etoposid, bir topoizomeraz inhibitörü olup, çocukluk çağı kanser tedavisinde önemli bir ajandır. Miyokard enfarktüsü ve vazospastik anjin gelişimi ile ilişkilendirildiği birkaç vaka raporu mevcuttur (97).

2.4.4. Diğer Faktörler

Antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkisini tetikleyebilecek ancak tedavi öncesinde rutin olarak risk analizinde kullanılmayan bazı faktörler de mevcuttur.

Genetik yatkınlık bu faktörlerden biridir. Genetik yatkınlık hem kardiyotoksisiteyi tetikleyebilir hem de antrasiklin dozu ile kardiyotoksisite arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Ancak bu tür genetik testleri rutin klinik pratiğimizde kullanmıyoruz.

Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, bazı genlerdeki kalıtsal polimorfizimler ile antrasiklin aracılı kardiyotoksisite arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Kanserden sağ kalan 487 kişilik bir hasta grubunun 170 tanesinde kardiyomyopati olup 317 tanesinde kardiyomyopati yok idi. Bu iki grubun karşılaştırıldığı bu çalışmada, myokardiyal sitozolik karbonil redüktaz 3 (CBR3) homozigot GG genotipli hastalarda kardiyomyopati riski artmış saptanmıştır (98).

2.5. DEMİR İLE ANTRASİKLİN KOMPLEKSİ OLUŞUMU

Demir (Fe) iyonları ile antrasiklinler arasındaki ilişki, kardiyomyosit hasarı üzerinde önemli mekanizmalardan biridir. Antrasiklinler, demire direkt olarak bağlanabilirler. Oksijen varlığında demir+2 ile demir+3 arasında bir döngü oluşur. Demir+3 ile antrasiklin arasında oluşan kompleks, NADPH-sitokrom-P50-redüktaz, sistein ve glutatyon varlığında, demir iyonu ile antrasiklinin keton ve hidroksi grubu ile enzimatik olmayan reaksiyonu sonucunda, demir+2-antrasiklin kompleksine indirgenir. Demir ile antrasiklin arasında oluşan bu kompleks, fenton reaksiyonunu katalize eder ve serbest radikal oluşumu gerçekleştirir. Ayrıca demir kompleksi, negatif yüklü olan membran ile etkileşime girer ve lipit peroksidasyonu gerçekleştirir. Dolayısıyla bu kompleks lipit peroksidasyonunu, reaktif oksijen radikalleri olmadan da başlatma özelliğine sahiptir. Ayrıca demir iyonlarının DNA ve hücre zarı lipitleri üzerinde de direkt olarak hasar verici etkileri vardır. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini önlemek için demir şelatörlerinin kullanıldığı ve yüz güldürücü sonuçlar verdiği çalışmalar da mevcuttur. Dekstrazoksan, deferipron, deferoksamin, deferasiroks gibi demir şelatörleri; demirin mitokondriden dışarı salınımını bozar ve mitokondride demir birikimine neden olur (99,100).

2.6. ANTRASİKLİN KARDİYOTOKSİSİTESİNİ TARAMA VE TANIMA YÖNTEMLERİ

2.6.1. İlk Değerlendirme

Tüm kanser hastalarında, tedavi öncesinde hastanın bazal durumunu görmek için birtakım incelemeler yapılır. Planlanan protokoldeki ilaçların olası yan etkilerine yönelik, tedavi öncesi değerlendirmeler de bu incelemeler içerisinde yer almaktadır.

Antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri başlanacak olan hastalarda da tedavi öncesi kardiyak açıdan değerlendirme de rutin olarak yapılmaktadır.

Bütün hastalar için detaylı bir anamnez alınıp detaylı sistemik muayenesi yapıldıktan sonra, EKG görülmelidir. Hastanın anamnezinde ve sistemik muayenesinde kalp yetmezliği, aritmiler, kapak patolojileri, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları gibi kardiyovasküler ipuçlarına odaklanılmalıdır.

2.6.2. Akciğer Grafisi

Bazal değerlendirme testleri arasında sayılan akciğer grafisinin, kardiyak açıdan uyarıcı olduğu birtakım noktalar mevcuttur. Konjestif kalp yetmezliğinin ileri dönem bulguları arasında olan akciğer ödemi, kardiomegali gibi veriler sunabilmektedir. Hastaların bu anlamda, bazal akciğer grafilerinin de elimizde olması önemlidir. Yine de antrasikline bağlı kardiyotoksistide akciğer grafisinin yeri sınırlıdır.

2.6.3. Elektrokardiyografi

Antrasiklin tedavisi sonrası %30'ları bulan oranda hastalarda EKG bozuklukları saptanır. Bunlardan en sık görüleni, sinüs taşikardisi başta olmak üzere çeşitli aritmilerdir. Kronik kardiyotoksistite tanısı için QRS genişlemesi, anlamlıdır. QT uzaması, T dalgasının düzleşmesi, QRS voltajının azalması da diğer patolojik bulgulardandır. Bu nedenle hastaların bazal EKG'lernin olması çok önemlidir. EKG'de meydana gelen bu ve benzeri bozukluklar saptandığında, kardiyotoksisteden

şüphelenilmeli ve ileri kardiyak değerlendirmeler planlanmalıdır. Çünkü EKG'nin, antrasiklin kardiyotoksisitesine spesifik olarak bir yanıtı olmamakta, EKG bozuklukları nonspesifik olup duyarlılık ve özgüllüğü düşük sayılmaktadır. Ancak kardiyak fonksiyonlarda bozulma açısından alarm verici olduğu söylenebilir (101).

2.6.4. Ekokardiyografi

Bu değerlendirmeden sonra, hastaların bazal sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bunu günümüzde, ekokardiyografi ile değerlendirmekteyiz. Ekokardiyografi; noninvaziv oluşu, kardiyovasküler hastalıkların saptanmasında güvenilir oluşu, hastaya zarar vermeyen, nispeten kolay uygulanabilen, sık tekrarlanabilen ve böylece kardiyak fonksiyonlar arasındaki değişiklikleri saptayabilen bir test olması nedeni yaygın kullanılmaktadır.

Ekokardiyografide ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, iki boyutlu (2D) görüntülerle ölçülmektedir. Anormal EF için 2015 Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği klavuzları, kadınlarda %54'den az veya erkeklerde %52'den az olan iki boyutlu ekokardiyografik LVEF'yi anormal kabul etmektedir (102). Bunun dışında EKO ile, atriyum veya ventriküllerdeki genişlemeleri, kapak anormalliklerini, duvar kalınlaşmalarını, LV sistolik basınç tahmininin, perikardiyal hastalıkları da saptayabilmekteyiz.

Herhangi bir kardiyovasküler patolojisi olan veya sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bir anormallik olan hastaların antrasiklin uygulaması öncesinde, bu uygulamanın faydasının zararına ağır basıp basmayacağını değerlendirmede EKO'nun önemli bir yer tuttuğunu söyleyebiliriz. Hastanın bazal kardiyak değerlendirmesine göre, antrasiklin uygulama planında değişikliklere gidilebilir veya tedavi boyunca kardiyak değerlendirme ve kontrol aralıkları sıklaştırılabilir.

Genel popülasyonda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu oranı %3 civarında iken bu oran, yaşla beraber artar ve maligniteli hastalarda daha da yüksek saptanabilir (103).

Ekokardiyografinin, antrasiklin bulunan protokoller uygulanan hastalardaki prognostik değeri hakkındaki veriler sınırlıdır. 2285 kişi ile yapılmış bir çalışmada, 45 hastanın bazal sol ventrikül EF'si normalin alt sınırında ya da altında, 112 hastanın sol ventrikül EF'si normalin alt sınırının %5'i içinde idi. Bu normalleri, erkekler için %52 ve kadınlar için de %54 olarak almışlardı. Bu çalışmanın verilerine göre, bazal LVEF'nin anormal olması veya normalin alt sınırının %5'i içinde olması; kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm açısından öngörücü idi. Ayrıca sol ventrikül EF'sinde görülen her %5'lik düşüşün, kalp yetmezliği ve/veya kardiyak ölüm gelişim riskinin %40'dan fazla olduğunu da öngörmekte idi (6).

EKO'nun tüm bu avantajlarının yanında, bazı dezavantajları da mevcuttur. Ölüm hatası ile ilişkili sorunlar bunlardan biridir. Sol ventrikül EF'nin iki boyutlu standart lc için güven aralığında geniş bir değişkenlik söz konusu olup bu değer, çalışmalarda %8 ila %10 civarındadır (104,105).

2.6.5. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme

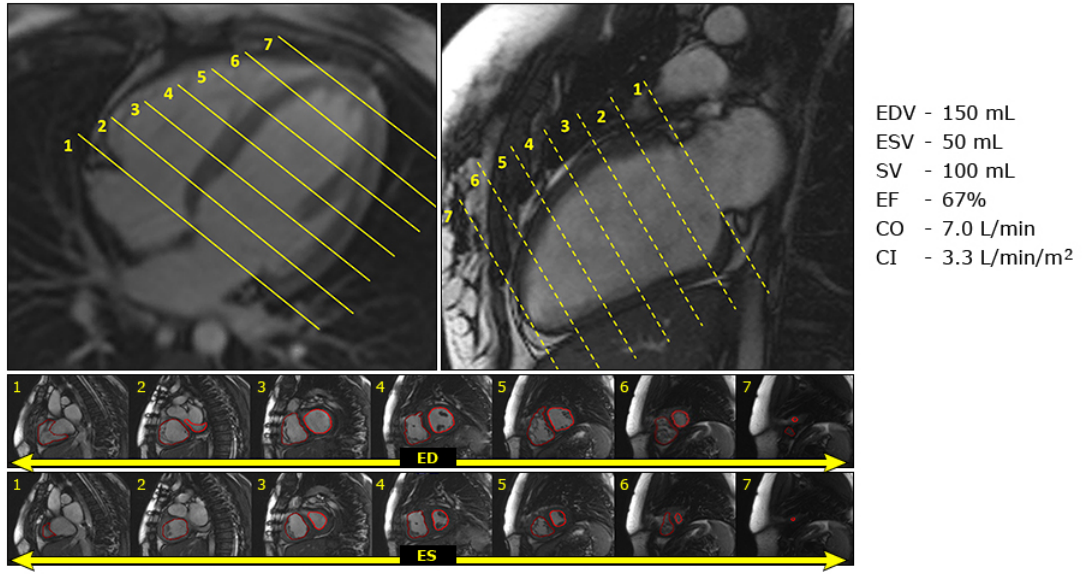
Sol ventrikül hacimlerinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesinde altın standart görüntüleme tekniği, kardiyovasküler manyetik rezonans görüntülemedir (CMR). Kardiyak MR ile LV hacmi ve LVEF dışında kapak hastalıkları, infiltrasyonlar, miyokardit gibi bulgular da saptanabilmektedir. Kardiyak MR, kardiyovasküler sisteme ait anatomik ve işlevsel görüntüler verir. Ayrıca kardiyak MR görüntülemede, iyonlaştırıcı radyasyon veya iyotlu kontrasta da gerek yoktur. Godolinyum bazlı kontrast madde, miyokard enfarktusu veya fibrozis gibi seçilmiş kardiyak MR incelemelerinde kullanılır fakat sol ventrikülün hacmini veya ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmede gerekli değildir. Ekokardiyografiye göre daha hassas bir sol ventrikül disfonksiyonu görüntüleme tekniğidir (70). Sol ventrikül kütlesindeki düşüşü saptamak için de kullanılır ki bu bulgu, kalp yetmezliği açısından da anlamlıdır (106).

Tüm bu avantajlarının yanında, kardiyak MR görüntülemenin ileri merkezlerde bulunması, yorumlanması için uzmanlaşmış kişilere gereksinim duyulması, küçük yaş hasta grubunda bu görüntülemenin yapılamaması da dezavantajları olarak sayılabilir.

Sürelerine baktığımızda, kardiyak BT'ye kıyasla çok daha uzun olduğunu görmekteyiz ancak yeni teknikler, tanısal anlamda bir fark olmadan standart protokollere göre daha kısa sürelerle olanak tanımaktadır (107,108). Ayrıca kardiyak MR'da, sol ventrikül hacmini ve EF değerlendirmesini yapmak için, çekim sırasında hastanın nefesini tutması gerekmektedir. Buna uyum sağlayamayan hastalar da olabileceği ve bu durumun hacim ölçümlerini etkileyebileceği unutulmamalıdır. Bu da kardiyak MR için dezavantaj olarak sayılabilir.

Hastaların uyumsuz ya da net bulgu vermeyen ekokardiyografik inceleme sonuçları olduğu durumlarda, genelde kardiyovasküler manyetik rezonans görüntülemeye başvurmaktaız.

Kardiyak MR görüntülemede sol ventrikül sistolik fonksiyonu değerlendirmesi, genelde tüm sol ventrikülü kapsayan kısa eksenli görüntü yığınları kullanılarak yapılır ve sonrasında, geometrik varsayımlara gerek kalmadan; ventriküler hacimlerin, kütlelerin ve ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi için analiz edilir. Bu incelemelerin verilerine baktığımızda; sol ventrikül fonksiyonu için normal, hiperdinamik veya depresif şeklinde yorumlandığını görüyoruz. Disfonksiyon derecesini hafif, orta veya şiddetli; yerini de global, bölgesel veya sol ventrikül segmentinin belirtilmesi şeklinde görmekteyiz. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise her ne kadar görsel değerlendirmelerle için uzmanları tarafından tahmin edilebilir olsa da daha yaygın olarak kullanılan yöntem, manuel veya otomatik ya da yarı otomatik yöntemler ile EF'nin hesaplanmasıdır. Kardiyak MR'da LVEF'yi, hacim hesapları kullanarak saptamaktayız. Sol ventriküle ait kısa eksenli sine görüntülerini kullanan disklerin toplandığı yöntem, en sık kullanılan yöntemdir. Sol ventrikül endokardiyal sınırları diyastol ve sistol sonlarında çizilir, sol ventrikül boşluk alanı belirlenir, her dilim için bir hacim belirlemek üzere dilim aralığı ile çarpılır. Dilim hacimleri toplanır ve böylece, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamak için gerekli olan sol ventrikül hacmi belirlenir. Yani kardiyak MR'da EF, hacim üzerinden hesaplanır.



Şekil 9. Dört ve iki odacıklı görünümünde, CMR görüntüleri, tabandan tepeye kısa eksen dilimlerinin pozisyonlarını göstermektedir. Sol ventrikül endokardiyal boşluğu, disklerin toplamı yöntemi kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu hesaplamak için her kısa eksen görünümünde diyastol sonu ve sistol sonu olarak izlenir.

2.6.6. Nükleer Görüntüleme

Bu yöntem, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesinde ilk tercih değildir. Yüksek derecede tekrarlanabilirliğe sahip olsa bile, radyasyon maruziyeti gerektirir. Kardiyak yapının veya işlevinin değerlendirmesine de yardımcı olmaz. Bu nedenle pratikte sık başvurduğumuz bir görüntüleme yöntemi sayılmaz.

2.7. TEDAVİ ÖNCESİNDE KARDİOVASKÜLER AÇIDAN RİSK SAPTANAN HASTALAR

Antrasiklin grubu kemoterapi içeren tedavi protokolü uygulanacak olan hastalarda, tedavi öncesi yapılan kardiyak değerlendirmede, hastanın bazal kardiyak fonksiyonlarında bozukluk saptanması durumunda, hastanın çocuk kardiyoloji ve çocuk onkoloji ile beraber takibi gereklidir. Bu hasta grubunda, kâr zarar hesabı iyi yapılmalıdır. Hastanın, antrasiklin içeren ve içermeyen protokoller ile tedavisi sonrası prognozu, antrasiklinin yaratacağı kardiyotoksitenin boyutu açısından hastaya ve

hastalığına göre en uygun tedavi seçilmelidir. Bu hasta grubunda kardiyolojik ara değerlendirmeler de duruma göre sıklaştırılabilir. Bu hastalarda antrasiklin verip vermeme kararı, planlanan alternatif rejime göre antrasiklinin faydası ile riskinin bireyselleştirilmiş şekilde değerlendirilmesine dayanır.

Sol ventrikül EF değeri %50 veya altında olan hasta grubunda genel olarak antrasiklinlerden kaçınılması gerekmektedir. Ancak eğer ki alternatif bir tedavi seçeneği mümkün değil veya bir şekilde tedaviye antrasiklinlerle devam edilmesi uygun görüldü ise bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunu iyi yönetmek gerekir. Kardiyotoksisite riski daha az olan antrasiklinlerin seçilmesi, mümkünse doz azaltılması, bolus uygulamalar yerine infüzyon şeklinde verilmesi, eş zamanlı başka kardiyotoksik ajan uygulanmaması gibi uygulamalarla kardiyotoksisite riski mümkün olan en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Bu hastaların ara kardiyak değerlendirmeleri de duruma göre sıklaştırılabilir. Endikasyon olması halinde, çocuk kardiyoloji önerisi ile medikal tedaviye de başvurulabilir.

Tüm bu bilgiler ışığında biz de hastalarımızın kardiyak fonksiyonlarını, kemoterapi öncesinde ekokardiyografi ile değerlendiriyor ve bazal kardiyak fonksiyonları öğrenip hasta özelinde uygun tedavi rejimlerini seçerek ilerliyoruz. Hastaların tedavi protokolleri arasında rutin olarak aralıklı ekokardiyografi değerlendirmeleri yapmaktayız. Bunun haricinde hastanın izlemi boyunca alarm veren herhangi bir durum geliştiğinde, daha erken kardiyak değerlendirmeler (EKO ve/veya CMR ile) yapmaktayız. Endikasyon olması durumunda bazı hastalarımızın kardiyak fonksiyonlarını, kardiyak MR ile de değerlendiriyoruz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 07/02/2024 tarih ve E2-24-6187 sayılı karar ile onaylanmıştır ve Helsinki ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda; Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Hastanesi ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde 1991-2024 yılları arasında antrasiklin grubunu içeren kemoterapi protokolleri almış olan kemik sarkomlu hastalar incelenmiştir. Çalışma, Ocak 2024 ile Aralık 2024 tarihleri arasında retrospektif dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Etik Kurul onayı alındı.

1991-2024 yılları arasında kemik sarkomu tanısı almış olan, Çocuk Onkoloji kliniğinde takip edilen ve antrasiklin grubu kemoterapileri içeren protokoller ile tedavi almış olan 0-25 yaş aralığındaki hastalar, çalışmaya dahil edilmiştir.

Kemoterapi öncesinde kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalar, takibinde dış merkezde devam eden veya takibi bırakan hastalar, kemoterapiyi reddeden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastanın cinsiyeti, tanısı, tanı yaşı, primer lezyon yeri, prematürite öyküsü, daha önce pnömoni ve/veya miyokardit geçirme öyküsü, covid-19 geçirme öyküsü, metastaz varlığı ve varsa yeri, hastalığın risk grubu tek tek incelenmiştir. Hastaya uygulanan kemoterapi protokolü ve bu protokole ait aldığı ilaçların kümülatif dozları, dozlar arası geçen süre, kemoterapötiklerin infüzyon süresi retrospektif olarak hesaplandı. Ek olarak hastanın aldığı toplam eritrosit transfüzyon sayısı, son bakılmış olan ferritin düzeyi, toraksa radyoterapi alıp almadığı ve aldıysa kümülatif dozu da hesaplanıp not edildi.

Hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası ekokardiyografi incelemeleri de retrospektif olarak kaydedildi. Tedavi sonrası hastanın sistolik fonksiyonlarındaki

değişiklikler incelendi. Ayrıca hastanın izlemi sırasında çekilmiş olan kardiyak MR verileri de tedavi sonrasında çekilmiş olan ekokardiyografi verileri ile kıyaslandı.

Hastaların kardiyak fonksiyonlarını, tedaviden ve tanıdan ne kadar sonra değerlendirdiğimiz hesaplandı.

Kardiyak MR verilerine göre sistolik fonksiyonlarda bozulma saptanan hastaların ne kadarında kardiyak semptom olduğu, retrospektif dosya taraması şeklinde incelendi.

Hastaların kardiyak MR verileri; anatomik veriler, fonksiyonel veriler ve doku verileri olarak kategorize edilip incelendi. Saptanan lezyonların kardiyotoksisite açısından uyarıcı olup olmadığı incelendi.

Hastaların son klinik durumları (tam remisyon, parsiyel remisyon, stabil hastalık, progresif hastalık, nüks hastalık, exitus) ve tedaviye bağlı kardiyotoksisite geliştirip geliştirmediği yine retrospektif dosya taraması ile not edildi.

Çalışmamızda kardiyotoksisite, LVEF üzerinden değerlendirildi. Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre EKO ve MR verilerindeki LVEF değerlerini ve LVEF'deki tedavi öncesi ile sonrası değişimler incelendi. Bu değerlendirmede, ekokardiyografi verileri için Díaz A ve ark (109) yapmış olduğu çalışmaya ait sonuçları referans alındı. Bu verilere göre EKO'da LVEF için sınır değerimiz her iki cinsiyette de %57 kabul edildi. Kardiyak MR ile ilgili değerlerdeki referans aralığımız ise Kawel-Boehm ve ark (110) tarafından yapılan bir analize dayanarak belirlendi. Kardiyak MR görüntüleme LVEF içinse sınır değer kız hastalarda %51, erkek hastalarda %52 kabul edildi. Çalışmamızdaki kardiyak MR verileri, hastaların vücut ağırlıkları ile hesaplanan yüzey alanlarına göre indekslenmiştir. Hem sağ kalp hem de sol kalp için MR referans değerleri, aynı kaynaktan seçilmiştir.

Demografik bilgilerde hastaların dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin

gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı. Zamana bağlı (tedavi öncesi, tedavi sonrası) EKO bulgularının karşılaştırılmasında Cochran's Q testi kullanıldı. Tedavi öncesi-tedavi sonrası EF, Sol ventrikül diastol sonu çapı (LVDD), intraventriküler septum diastol sonu çapı (IVSD) değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre görüntüleme süresi değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi sonu EKO bulgularına göre MR bulguları karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar Odds oranı (Exp(B)) ve %95 güven aralığı olarak verildi. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın %61.5'i (n=128) erkek, %38.5'i (n=80) kadındır. Hastaların %56.7'sinin (n=118) tanısı osteosarkom, %43.3'ü (n=90) ewing sarkomdur. Tümör yerleşim yerlerine baktığımızda hastaların %3.4'ünde (n=7) baş-boyun, %4.8'inde (n=10) toraks mediasten, %14.4'ünde (n=30) abdomen-pelvis, %2.9'unda (n=6) omurga, %74.5'inde (n=155) ekstremitte olduğu belirlenmiştir. Prematürite öyküsü olan beş hasta (%2.4), pnömoni öyküsü olan 18 hasta (%8.7), myokardit öyküsü olan sekiz hasta (%3.8), covid-19 öyküsü olan 16 hasta (%7.7), metastazı olan 89 hasta (%42.8) bulunmaktadır. Metastazı olan hastaların 45'inde (%50.6) akciğerde, 44'ünde (%49.4) diğer yerlerde dir. Hastaların tanı yaşı ortalamasının 12.49±4.08 yıl olduğu belirlenmiştir. Hastaların %55.3'ünde (n=115) hastalık standart risk, %44.7'sinde (n=93) yüksek risk grubundadır (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		TÜM HASTALAR (N=208)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek		128 (61.5)
Kadın		80 (38.5)
Tanı, n (%)		
Osteosarkom		118 (56.7)
Ewing sarkomu		90 (43.3)
Tümör Yerleşim Yeri, n (%)		
Baş-boyun		7 (3.4)
Toraks mediasten		10 (4.8)
Abdomen-pelvis		30 (14.4)
Omurga		6 (2.9)
Ekstremitte		155 (74.5)
Prematürite Öyküsü, n (%)		
Yok		203 (97.6)
Var		5 (2.4)
Pnömoni Öyküsü, n (%)		
Yok		190 (91.3)
Var		18 (8.7)
Myokardit Öyküsü, n (%)		
Yok		200 (96.2)
Var		8 (3.8)
Tanı Yaşı (yıl)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	12.49±4.08 13.0 (1-20)
Covid-19 Öyküsü, n (%)		
Yok		192 (92.3)
Var		16 (7.7)
Metastaz Varlığı, n (%)		
Yok		119 (57.2)
Var		89 (42.8)
Hastalığın Risk Grubu, n (%)		
Standart risk		115 (55.3)
Yüksek risk		93 (44.7)

Hastaların %40.4'üne (n=84) MAP (Metotreksat-adriamisin-sisplatin, 6 kür, total adriamisin dozu 450 mg/m²), %21.2'sine (n=44) EE-99 VIDE (vinkristin-ifosfamid-adriamisin-etoposid, 6 kür, total adriamisin dozu 360 mg/m²), %7.2'sine (n=15) EE-2012, (VDC-IE, iki haftada bir, 5 kür VDC, total adriamisin dozu 375 mg/m²), %13.9'una (n=29) NCI (VDC-IE, üç haftada bir, 6-7 kür VDC, total adriamisin dozu 420-450 mg/m²), %16.3'üne (n=34) MAP-İfosfamid, % 1'ine (n=2) diğer (PIAV, MMR) protokoller uygulanmıştır.

Adriamisin kümülatif doz ortalaması 380.23±83.15 mg/m²'dir. Hastaların %50.0'sinde (n=104) antrasiklin uygulanma süresi 4 saat, %49.5'inde (n=103) 6 saat, %0.5'inde (n=1) 2 saat olduğu belirlenmiştir. Antrasiklin uygulanma sıklığına bakıldığında hastaların %3.4'ünde (n=7) 3 haftada bir, %24.5'inde (n=51) 4 haftada bir, %2.4'ünde (n=5) 5 haftada bir, %69.7'sinde (n=145) 6 haftada bir olduğu tespit edilmiştir.

Metotreksat (MTX) kümülatif doz ortalaması 109.32±45.31 g/m², Sisplatin kümülatif doz ortalaması 579.51±171.32 mg/m², İfosfamid kümülatif doz ortalaması 55.90±18.09 g/m², siklofosfamid kümülatif doz ortalaması 9.03±3.97 g/m², Etoposid kümülatif doz ortalaması 2813.04±1217.30 mg/m², vinkristin kümülatif doz ortalaması 14.98±7.53 mg/m² olarak hesaplandı.

Ayrıca hastaların eritrosit transfuzyon sayısı medyan değeri 6.0 (min:1, max:72), son ferritin düzeyi ortalaması 334.05±494.63 MCG/L, Toraks RT doz ortalaması 2845.59±1612.62cGy olarak tespit edilmişti (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalara uygulanan tedavi parametrelerinin dağılımı

TÜM HASTALAR (n=208)		
Uygulanan Protokol, n (%)		
MAP (MTX-ADR+CİS)		84 (40.4)
EE-99 (VIDE)		44 (21.2)
EE-12		15 (7.2)
NCI		29 (13.9)
MAP-İfosfamid		34 (16.3)
PIAV (CİS+İFO + ADR+VCR)		1 (0.5)
MMR+VAC+İCE+		1 (0.5)
TEMODOL+İRİNOTEKAN		
Antrasiklin Kümülatif Doz (mg/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	380.23±83.15 420.0 (112-450)
Antrasiklin Uygulanma Süresi, n (%)		
2 saat		1 (0.5)
4 saat		104 (50.0)
6 saat		103 (49.5)
Antrasiklin Uygulanma Sıklığı, n (%)		
3 haftada bir		7 (3.4)
4 haftada bir		51 (24.5)
5 haftada bir		5 (2.4)
6 haftada bir		145 (69.7)
MTX Kümülatif Doz (g/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	109.32±45.31 144.0 (1.7-192.0)
Sisplatin Kümülatif Doz (mg/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	579.51±171.32 600.0 (120-900)
İfosfamid Kümülatif Doz (g/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	55.90±18.09 63.0 (6-84)
Siklofosfamid Kümülatif Doz (g/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	9.03±3.97 9.3 (1.2-18.0)
Etoposid Kümülatif Dozu (mg/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	2813.04±1217.30 2700.0 (300-7200)
Vinkristin Kümülatif Dozu (mg/m²)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	14.98±7.53 14.0 (2.0-46.5)
Eritrosit Transfüzyon Sayısı	Ort±SS Medyan (Min-Max)	9.59±12.50 6.0 (1-72)
Son Ferritin Düzeyi (MCG/L)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	334.05±494.63 98.0 (3.4-1948.0)
Toraks RT (cGy)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	2845.59±1612.62 1800.0 (1200-5760)

MAP: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin; CİS: Cisplatin; ADR: Adriamisin; MTX: Metotrexat; EE-99: Euro Ewing 1999; VIDE; Vincristine Ifosfamide Doxorubicin Etoposide; EE-12: Euro Ewing 2012; NCI: The National Cancer Institute; PIAV: Modifiye cisplatin, ifosfamide, doxorubicin, vinkristin; İFO: İfosfamid; VCR: Vinkristin; MMR: Modifiye Malign Rabdoid Tedavi Protokolü; VAC: Vincristine, Dactinomycin (Actinomycin-D), Cyclophosphamide; İCE: İfosfamide, Carboplatin, Etoposide ; Ort: ortalama; SS: Standart sapma; Min: minimum; Max: maximum; cGy: Santigray

Hastaların 15'inde (%7.2) Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite geliştiği tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumu

	n (%)
Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite Durumu	
Yok	193 (92.8)
Var	15 (7.2)

15 hastada tespit edilen kardiyotoksisitenin 8'ini EKO ile, 8'ini MR ile saptandı. Bunlardan 1'inde hem EKO'da hem de MR'da kardiyotoksisite lehine bulgular mevcut idi (Tablo 7).

Tablo 7. Kardiyotoksisiteyi EKO ve MR ile saptama durumları

Kardiyotoksisite gelişen hastalar	
EKO	8
MR	8
TOPLAM	15

EKO: ekokardiyografi; MR: manyetik rezonans

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan EKO'larında patolojik olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (Q=8.000, p=0.005). Hastaların tedavi sonrası yapılan EKO'larında patoloji oranı daha yüksek çıkmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan EKO'larında Patoloji oranları

EKO Bulgusu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Test İstatistiği	
	n (%)	n (%)	Q	p
Normal	208 (100.0)	194 (96.0)	Q=8.000	0.005
Patolojik	0 (0.0)	8 (4.0)		

Q: Cochran's Q Testi; EKO: ekokardiyografi

Hastalara tanı konup tedavi başladıktan ortalama 26.64±23.01 ay sonra (medyan 20.27 ay, min-max:1.97-199.90) EKO yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi

EF (%) ortalaması 68.51±4.68, tedavi sonrası EF (%) ortalaması 64.99±6.89 olduğu belirlenmiştir. EF (%) değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=5.039, p<0.001). Ayrıca hastaların tedavi öncesi LVDd ortalaması 38.31±5.72 mm, tedavi sonrası LVDd ortalaması 40.54±5.81 mm'dir. LVDd değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=2.794, p=0.005). IVSd değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKO bulguları karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p
EF (%)	68.51±4.68 68.0 (60-82)	64.99±6.89 65.0 (33-82)	z=5.039	<0.001
LVDd (mm)	38.31±5.72 39.0 (23-55)	40.54±5.81 40.0 (22-55)	z=2.794	0.005
IVSd (mm)	8.41±1.67 8.0 (5-12)	8.73±1.66 9.0 (5-14)	z=0.396	0.692

z: Wilcoxon Signed Rank Testi; EF: ejeksiyon fraksiyonu; LVDd: sol ventrikül diyastol sonu çap; IVSd: intraventriküler septum diyastol sonu çapı

Kardiyak MR görüntüsü olan 31 hastanın 6'sında (%19.4) kardiyak semptom (çarpıntı, nefes darlığı, bradikardi, öksürük, genel durum bozukluğu) varlığı olduğu tespit edilmiştir. Kardiyak semptom varlığına göre kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama 28.55±35.49 ay sonra görüntüleme yapılmıştır. Ortalama 22.70±29.37 ay sonra yapılan görüntülemelerde kardiyak MRI bulguları normal saptanırken, ortalama 45.38±47.47 ay sonra yapılan görüntülemelerde kardiyak MRI bulguları patolojik saptanmıştır. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre hastaların görüntüleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. Kemoterapiye bağı kardiyotoksisite durumuna göre MR'ın, tedavi kesiminden ne kadar sonra görüldüğünün karşılaştırılması

	Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite				Test İstatistiği	
	Yok		Var		z	p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)		
MR, Tedavi Kesiminden Ne Kadar Sonra Görülmüş (ay)	22.70±29.37	13.0 (0-111)	45.38±47.47	41.0 (0-118)	z=1.033	0.317

z:Mann Whitney U Testi; Ort: ortalama; SS:standart sapma; Min:minimum; Max:maximum; MR:manyetik rezonans

MR çekimlerinin tedaviden sonra görülme durumu, 2 yıldan önce ve sonra olmak üzere ayrıca 2 gruba ayrılmış olup kardiyotoksisite saptanma durumu incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kemoterapiye bağı kardiyotoksisite saptanma durumuna göre MR çekim sürelerinin karşılaştırılması

	Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite		Test istatistiği	
	Yok	Var	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
MR Tedavi Kesimi Sonrası İlk 2 Yılda Mı Daha Sonra Mı Görülmüş				
İlk iki yıl içinde MR	16 (69.6)	3 (37.5)	-	0.119*
İki yıldan sonra MR	7 (30.4)	5 (62.5)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir. MR: manyetik rezonans

Tedavi Sonu EKO Bulgularına göre fonksiyonel MR bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi sonu EKO bulgularına göre fonksiyonel MR bulguları karşılaştırılması (n:30)

	Tedavi Sonu EKO Bulguları		p*
	Normal	Patolojik	
	n (%)	n (%)	
Fonksiyonel MR Bulguları			
Normal	22 (75.9)	0 (0.0)	0.267*
Patolojik	7 (24.1)	1 (100.0)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.; MR: manyetik rezonans; EKO:ekokardiyografi

Hastaların fonksiyonel MR bulgularında LVEF (%) ortalaması 57.60±6.63, LVEDVI ortalaması 57.38±12.11 ml/m², LVESVI ortalaması 24.47±6.43 ml/m², LVSVI ortalaması 32.86±8.18 ml/m², LVCOI ortalaması 2.83±0.71 l/min/m², RVEF (%) ortalaması 54.33±10.59, RVEDVI ortalaması 57.08±14.44 ml/m², RVESVI ortalaması 29.05±13.94 ml/m², RVSVI ortalaması 31.51±9.42 ml/m² olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Fonksiyonel MR bulguları dağılımı

	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
LVEF (%)	57.60±6.63	59.5 (41-69)
LVEDVI (ml/m ²)	57.38±12.11	57.4 (32.8-87.0)
LVESVI (ml/m ²)	24.47±6.43	22.0 (16-36)
LVSVI (ml/m ²)	32.86±8.18	32.5 (17.5-52.4)
LVCOI (l/min/m ²)	2.83±0.71	2.7 (1.7-4.3)
RVEF (%)	54.33±10.59	53.5 (36-74)
RVEDVI (ml/m ²)	57.08±14.44	56.0 (30.7-86.0)
RVESVI (ml/m ²)	29.05±13.94	29.0 (10.8-65.0)
RVSVI (ml/m ²)	31.51±9.42	30.3 (16-56)

Ort: ortalama; SS: standart sapma; Min: minimum; Max: maximum; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVEDVI: sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; LVESVI: sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi; LVSVI: sol ventrikül stroke volüm indeksi; LVCOI: sol ventrikül kardiyak output indeksi; RVEF: sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVEDVI: sağ ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; RVESVI: sağ ventrikül sistol sonu volüm indeksi; RVSVI: sağ ventrikül stroke volüm indeksi

Hastaların IVS ortalaması 9.68±1.99 mm'dir. LGE olan beş hasta bulunmaktadır. "Late Gadolinium Enhancement" (LGE) yerlerine bakıldığında bir hastada LV inferolateralde midwall şüpheli band şeklinde LGE, bir hastada LV posterolateral duvar superekardiyal alanda lineer band şeklinde LGE ile uyumlu sinyal, bir hastada LV ile RV alt bileşkesinde, septuma uzanmayan midwall noduler

LGE izlenmiş olup bu bulgu RV yüklenmesi lehine yorumlanmıştır. Bir hastada RV-LV inferior bileşkesinde septuma uzanmayan midmyokardiyal LGE izlenmektedir. Bir hastada LV inferior duvarda midmyokardiyal-endomyokardiyal alanda noduler milimetrik bir alanda perfuzyon defekti izlenmiş olup bu alanda LGE değerlendirmesinin artefakt nedeni optimal olmadığı belirlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Doku MR bulguları dağılımı

IVS (mm)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	9.68±1.99 10.0 (5.9-13.0)
LGE, n (%)		
Var		5 (20.0)
Yok		20 (80.0)
LGE Yeri, n (%)		
LV İferolateralde Midwall Şüpheli Band Şeklinde LGE		1 (20.0)
LV Posterolateral Duvar Supepikardiyal Alanda Lineer Band Şeklinde LGE ile Uyumlu Sinyal		1 (20.0)
LV ile RV Alt Bileşkesinde, Septuma Uzanmayan, Midwall Noduler LGE İzlenmektedir. RV Yüklenmesi Lehine Yorumlanmıştır.		1 (20.0)
RV-LV İnfierior Bileşkesinde Septuma Uzanmayan Midmyokardiyal LGE İzlenmektedir		1 (20.0)
Lv İnfierior Duvarda Midmyokardiyal-Endomyokardiyal Alanda Noduler Milimetrik Bir Alanda Perfuzyon Defekti.Ancak Bu Alanda LGE Değerlendirmesi, Artefakt Nedenli Optimal Değil		1 (20.0)

IVS: interventriküler septumun kalınlığı; mm: milimetre; Ort: ortalama; SS: standart sapma; Min: minimum; Max: maximum; LGE: Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance; LV: sol ventrikül; RV: sağ ventrikül

Hastaların kalp hızı ortalaması 82.97±17.39, aorta net akım ortalaması 66.00±18.39 ml, ana pulmoner arter (MPA) net akım ortalaması 64.92±18.38 ml, Qp/Qs ortalaması 0.98±0.08'dir (Tablo 15).

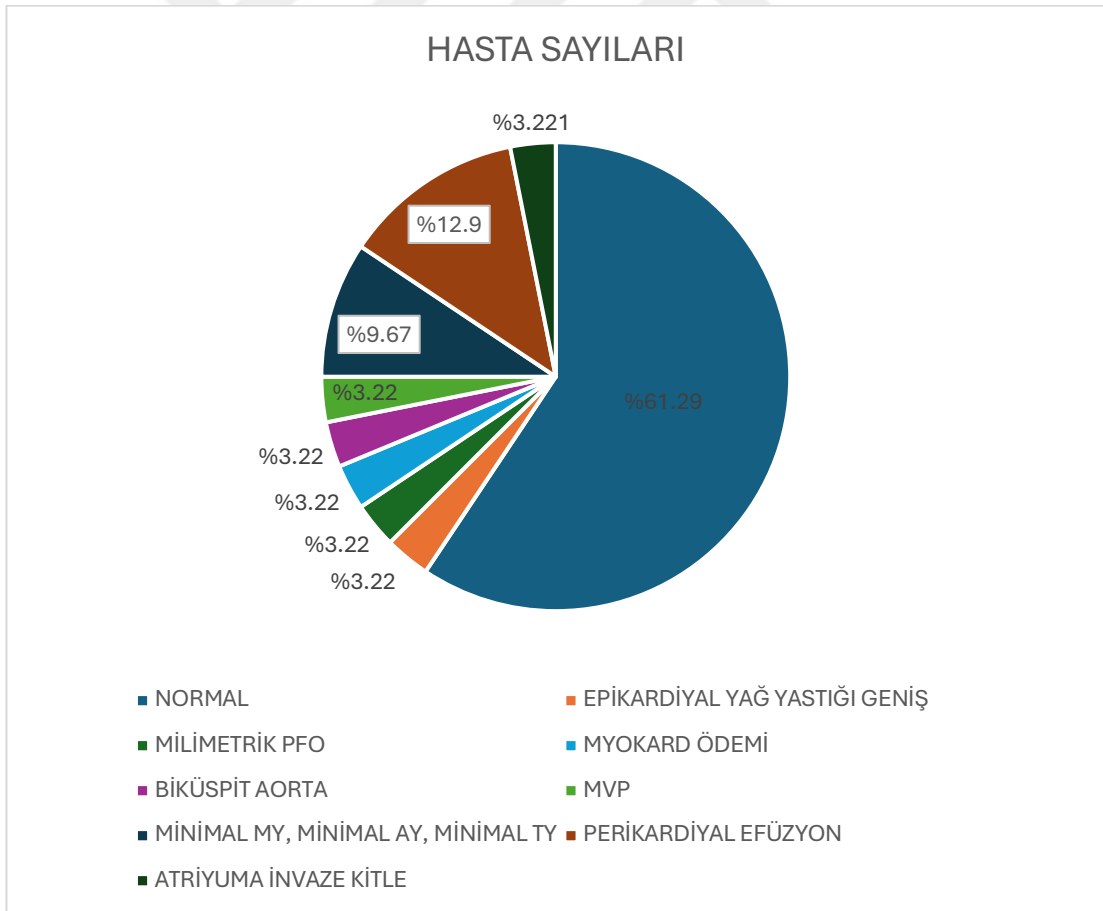
Tablo 15. Kalp hızı, aorta net akım, MPA net akım, Qp/Qs dağılımı

	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Kalp Hızı (/DK)	82.97±17.39	83.0 (58-136)
Aorta Net Akım (ml)	66.00±18.39	62.0 (26-120)
MPA Net Akım (ml)	64.92±18.38	61.0 (29-117)
Qp/Qs	0.98±0.08	1.0 (0.9-1.1)

Ort: ortalama; SS: standart sapma; Min: minimum; Max: maximum; MPA: Main pulmonary artery; Qp: pulmoner dolaşımdaki akım; Qs: sistemik dolaşımdaki akım

Ayrıca, kardiyak MR görüntüleri olan 31 hastanın 21 tanesinde (%67.7) T2* analizi de yapılmış olup tamamı normal saptandı.

Görülen 31 MR'ın anatomik incelemelerinin 19'unda (%61.29) özellik yok idi. Bir hastanın epikardiyal yağ yastığı geniş saptandı. Bir hastada milimetrik PFO saptandı. Bir hastada myokard ödemi, bir hastada biküspit aorta, bir hastada MVP saptandı. Üç hastada minimal MY, üç hastada minimal AY, üç hastada minimal TY, dört hastada perikardiyal efüzyon, bir hastada atriyauma invaze kitle saptandı. Perikardiyal efüzyonu olan üç hastanın efüzyonu minimal olup, kardiyotoksisite gelişmemiş idi. Bir hastanın ise 9 mm boyutlu perikardiyal efüzyonu olup RA ve LA endokardiyal yüzeyinde fibrozise sekonder sinyal artışı saptanmış olup aynı zamanda minimal TY, minimal AY ve minimal MY de mevcut idi. Bu hastada kardiyotoksisite eşlik etmekte idi. Ayrıca hem minimal MY hem minimal TY hem de minimal AY olan bir hastada daha kardiyotoksisite mevcut idi. Anatomik MR verileri dağılımı Şekil-10'da gösterilmiştir (Bir hastada hem perikardiyal efüzyon hem de minimal MY+minimal AY+ minimal TY eşlik etmekte idi.).



Şekil 10. Anatomik MR verileri dağılımı

Hastaların son durumlarına baktığımızda %45.1'i (n=93) tam remisyona, %1.5'inde (n=3) parsiyel remisyona, %6.8'inde (n=14) nüks hastalığa, %4.4'ünde (n=9) stabil hastalığa, %3.9'unda (n=8) progresif hastalığa, %38.3'ünün (n=79) EX olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların son durum dağılımı

Son Durum	n (%)
Tam remisyona	93 (45.1)
Parsiyel remisyona	3 (1.5)
Stabil hastalığa	9 (4.4)
Progresif hastalığa	8 (3.9)
Nüks hastalığa	14 (6.8)
Exitus	79 (38.3)
Toplam	208 (100)

Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre hastalara uygulanan tedavi protokollerinden NCI protokolü ile kardiyotoksosite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.044). Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişken bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı kardiyotoksosite olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri

Değişkenler	β	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Tam	1.039	0.567	3.356	0.067	2.825	0.930	8.581
Tümör Yerleşim Yeri			0.832	0.934			
Torask mediasten	19.006	15191.412	0.001	0.999	179496362.041	0.001	-
Abdomen-pelvis	18.564	15191.412	0.001	0.999	115390518.455	0.001	-
Omurga	19.593	15191.412	0.001	0.999	323093451.674	0.001	-
Ekstremiteler	18.631	15191.412	0.001	0.999	123403748.903	0.001	-
Prematürite Öyküsü	1.216	1.152	1.115	0.291	3.375	0.353	32.264
Pnömoni Öyküsü	-18.746	9473.574	0.001	0.998	0.001	0.001	-
Myokardit Öyküsü	1.568	0.865	3.281	0.070	4.795	0.879	26.147
Cinsiyet	-0.240	0.567	0.179	0.672	0.787	0.259	2.391
Tanı yaşı	-0.066	0.062	1.135	0.287	0.937	0.830	1.057
Covid-19 Öyküsü	0.677	0.809	0.700	0.403	1.967	0.403	9.597
Metastaz Varlığı	0.169	0.538	0.099	0.753	1.184	0.413	3.398
Hastalığın Risk Grubu	0.373	0.537	0.482	0.488	1.452	0.506	4.164
Uygulanan Protokol			5.708	0.222			
EE-99 (VIDE)	0.942	0.699	1.816	0.178	2.564	0.652	10.084
EE-12	-18.207	10377.780	0.001	0.999	0.001	0.001	-
NCI	1.427	0.710	4.040	0.044	4.167	1.036	16.756
MAP-İfosfamid	-0.501	1.137	0.194	0.660	0.606	0.065	5.628
Antrasiklin Kümülatif Doz	-0.001	0.003	0.064	0.800	0.999	0.993	1.005
MTX Kümülatif Doz	0.003	0.011	0.088	0.767	1.003	0.982	1.024

Sisplatin Kümülatif Doz	0.001	0.003	0.002	0.963	1.000	0.995	1.005
İfosfamid Kümülatif Doz	0.031	0.023	1.840	0.175	1.031	0.986	1.078
Siklofosfamid Kümülatif Doz	0.169	0.126	1.787	0.181	1.184	0.924	1.515
Etoposid Kümülatif Dozu	0.001	0.001	3.351	0.067	1.001	1.000	1.001
Vinkristin Kümülatif Dozu	-0.005	0.046	0.011	0.916	0.995	0.910	1.089
Antrasiklin Uygulanma Sıklığı			1.816	0.611			
4 haftada bir	-0.672	1.199	0.314	0.575	0.511	0.049	5.356
5 haftada bir	0.405	1.555	0.068	0.794	1.500	0.071	31.575
6 haftada bir	-0.924	1.134	0.664	0.415	0.397	0.043	3.663
MTX Uygulanma Sıklığı			0.672	0.880			
4 haftada bir	19.006	16408.685	0.001	0.999	179497000.394	0.001	-
5 haftada bir	0.001	32817.409	0.001	0.009	1.000	0.001	-
6 haftada bir	18.046	16408.685	0.001	0.999	68743532.066	0.001	-
Sisplatin Uygulanma Sıklığı			0.499	0.779			
5 haftada bir	-18.805	23205.422	0.001	0.999	0.000	0.001	-
6 haftada bir	-0.821	1.162	0.499	0.480	0.440	0.045	4.293
İfosfamid Uygulanma Sıklığı			0.886	0.829			
4 haftada bir	-0.494	1.174	0.177	0.674	0.610	0.061	6.091
5 haftada bir	0.118	1.495	0.006	0.937	1.125	0.060	21.087
6 haftada bir	0.118	1.140	0.011	0.918	1.125	0.121	10.499
Siklofosfamid Uygulanma Sıklığı			0.037	0.998			
4 haftada bir	0.001	26795.301	0.001	0.999	1.000	0.001	-
5 haftada bir	19.123	23205.408	0.001	0.999	201934324.648	0.001	-
6 haftada bir	19.347	23205.408	0.001	0.999	252417905.810	0.001	-
Etoposid Uygulanma Sıklığı			0.593	0.898			
4 haftada bir	-0.882	1.304	0.458	0.499	0.414	0.032	5.333
5 haftada bir	-0.154	1.520	0.010	0.919	0.857	0.044	16.851
6 haftada bir	-0.511	1.238	0.170	0.680	0.600	0.053	6.795
Vinkristin Uygulanma Sıklığı			0.966	0.810			
4 haftada bir	-0.288	1.220	0.056	0.814	0.750	0.069	8.202
5 haftada bir	0.981	1.568	0.391	0.532	2.667	0.123	57.620
6 haftada bir	0.078	1.163	0.004	0.947	1.081	0.111	10.559
Eritrosit Transfüzyon Sayısı	0.007	0.023	0.103	0.748	1.007	0.963	1.054
Son Ferritin Düzeyi	0.001	0.001	0.279	0.598	1.000	0.999	1.002
Toraks RT	0.001	0.001	0.004	0.947	1.000	0.999	1.001

Referans olarak ilk kategoriler alınmıştır. Covid-19: Corona virüs hastalığı 2019; EE-99: Euro Ewing 1999; VIDE: Vincristine İfosfamide Doxorubicin Etoposide; EE-12: Euro Ewing 2012; NCI: The National Cancer Institute; MAP: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin; Mtx: metotreksat; RT: radyoterapi

Hastaların kemoterapiye bağlı LVEF değerlerinde %60'ın altına düşüş oranları incelendiğinde, olası risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre myokardit öyküsü olanlarda olmayanlara göre kemoterapiye bağlı LVEF'nin %60'ın altına düşme riski 10.953 kat daha yüksektir. Eritrosit transfüzyon sayısı arttıkça LVEF'de %60'ın altına düşüş gelişmesi 1.061 kat artmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60'ın altına dūşürmesi ile ilişkili potansiyel risk faktörleri

Değişkenler	β	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	Üst
Tanı	0.518	0.329	2.479	0.115	1.678	0.881	3.196
Tümör Yerleşim Yeri			0.825	0.935			
Torask mediasten	19.817	15191.653	0.001	0.999	403869774.986	0.000	.
Abdomen-pelvis	20.356	15191.653	0.001	0.999	692348185.691	0.000	.
Omurga	19.593	15191.653	0.001	0.999	323095819.989	0.000	.
Ekstremiteler	20.043	15191.653	0.001	0.999	506548531.339	0.000	.
Prematürite Öyküsü	0.794	0.928	0.733	0.392	2.213	0.359	13.639
Pnömoni Öyküsü	-0.468	0.655	0.512	0.474	0.626	0.174	2.259
Myokardit Öyküsü	2.394	0.834	8.229	0.004	10.953	2.134	56.212
Cinsiyet	0.017	0.336	0.003	0.959	1.017	0.527	1.964
Tanı yaşı	-0.020	0.040	0.263	0.608	0.980	0.907	1.059
Metastaz Varlığı	0.004	0.330	0.001	0.991	1.004	0.525	1.917
Hastalığın Risk Grubu	0.010	0.329	0.001	0.976	1.010	0.530	1.923
Uygulanan Protokol			3.852	0.426			
EE-99 (VIDE)	0.712	0.418	2.900	0.089	2.039	0.898	4.627
EE-12	0.360	0.644	0.312	0.576	1.433	0.406	5.063
NCI	0.226	0.512	0.196	0.658	1.254	0.460	3.420
MAP-İfosfamid	-0.169	0.525	0.103	0.748	0.845	0.302	2.365
Antrasiklin Kümülatif Doz	0.001	0.002	0.055	0.815	1.000	0.997	1.004
MTX Kümülatif Doz	0.010	0.006	2.944	0.086	1.010	0.999	1.022
Sisplatin Kümülatif Doz	0.001	0.001	0.173	0.678	1.001	0.998	1.003
İfosfamid Kümülatif Doz	0.010	0.012	0.710	0.400	1.010	0.987	1.034
Siklofosfamid Kümülatif Doz	-0.001	0.077	0.001	0.987	0.999	0.858	1.162
Etoposid Kümülatif Dozu	0.001	0.001	3.293	0.070	1.000	1.000	1.001
Vinkristin Kümülatif Dozu	0.051	0.030	2.753	0.097	1.052	0.991	1.117
Antrasiklin Uygulanma Sıklığı			5.138	0.162			
4 haftada bir	1.186	1.119	1.122	0.289	3.273	0.365	1.186
5 haftada bir	0.405	1.555	0.068	0.794	1.500	0.071	0.405
6 haftada bir	0.405	1.100	0.136	0.712	1.500	0.174	0.405
Eritrosit Transfüzyon Sayısı	0.060	0.025	5.622	0.018	1.061	1.010	1.115
Son Ferritin Düzeyi	0.001	0.001	0.074	0.785	1.000	0.999	1.001
Toraks RT	0.001	0.001	1.239	0.266	1.000	0.999	1.000

Referans olarak ilk kategoriler alınmıştır. Covid-19: Corona virüs hastalığı 2019; EE-99: Euro Ewing 1999; VIDE: Vincristine İfosfamide Doxorubicin Etoposide; EE-12: Euro Ewing 2012; NCI: The National Cancer Institute; MAP: Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin; Mtx: metotreksat; RT: radyoterapi

Hastaların antrasiklin kümülatif dozunun 300 mg/m² üzerinde veya altında olma durumuna göre LVEF değerini %60'n altına dūşürme durumu ayrıca da değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. Kemoterapiye bağı LVEF değerini %60'ın altına düşürme durumuna göre antrasiklin kümülatif dozunun karşılaştırılması

	LVEF değerinin %60'ın altına düşme durumu		Test istatistiği	
	Yok	Var	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Antrasiklin Kümülatif Doz				
≤300	35 (22.0)	10 (20.4)	$\chi^2=0.057$	0.812
>300	124 (78.0)	39 (79.6)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir. LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Hastaların antrasiklin kümülatif dozunun 300 mg/m² üzerinde veya altında olma durumuna göre kardiyotoksisite durumu da değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Kemoterapiye bağı kardiyotoksisite durumuna göre antrasiklin kümülatif dozunun karşılaştırılması

	Kemoterapiye Bağı Kardiyotoksisite		Test istatistiği	
	Yok	Var	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Antrasiklin Kümülatif Doz				
≤300	41 (21.2)	4 (26.7)	-	0.414*
>300	152 (78.8)	11 (73.3)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Tablo 21 incelendiğinde yanlış negatif (FN) ve doğru negatif (TN) değerlerinin sırasıyla 15 ve 193 olduğu görülmektedir (Tablo 21).

Tablo 21. Kardiyak patoloji ve tedavi öncesi EKO bulgularına göre ikili atama tablosu

	Kardiyak Patoloji		Toplam
	Yok (-)	Var (+)	
Tedavi Öncesi EKO			
Normal (-)	193	15	208
Patolojik (+)	0	0	0
Toplam	193	15	208

EKO: ekokardiyografi

Kardiyak patoloji durumuna göre duyarlılık %0.00, seçicilik %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %88.94'tür (Tablo 22).

Tablo 22. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (tedavi öncesi EKO)

Duyarlılık (%)	0.00
Seçicilik (%)	100.00
PPV (%)	-
NPV (%)	88.94

EKO: ekokardiyografi, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Tablo 23 incelendiğinde doğru pozitif (TP) ve yanlış pozitif (FP) değerlerinin sırasıyla 8 ve 0 olduğu, FN ve TN değerlerinin ise sırasıyla 7 ve 187 olduğu görülmektedir. Toplam 208 hastanın dahil edildiği bu çalışmada 6 hasta, tedavi sonrası ekokardiyografilerini dış merkezde yaptırmış olup EKO raporu görülmedi, ancak retrospektif dosya analizinde kardiyak fonksiyonlarının tedavi sonrasında da normal olduğu öğrenildi. Bu nedenle hastaların tedavi sonrası EKO verileri, 202 hasta üzerinden değerlendirildi.

Tablo 23. Kardiyak patoloji ve tedavi sonrası EKO bulgularına göre ikili atama tablosu

	Kardiyak Patoloji		Toplam
	Yok (-)	Var (+)	
Tedavi Sonrası EKO			
Normal (-)	187	7	194
Patolojik (+)	0	8	8
Toplam	187	15	202

EKO: ekokardiyografi

Kardiyak patoloji durumuna göre duyarlılık %65.31, seçicilik %94.77, pozitif tahmin değeri (PPV) %80.0, negatif tahmin değeri (NPV) %89.51 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (tedavi sonrası EKO)

Duyarlılık (%)	53.33
Seçicilik (%)	100.00
PPV (%)	100.00
NPV (%)	96.39

EKO: ekokardiyografi, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Tablo 25 incelendiğinde TP ve FP değerlerinin sırasıyla 2 ve 8 olduğu, FN ve TN değerlerinin ise sırasıyla 6 ve 15 olduğu görülmektedir (Tablo 25).

Tablo 25. Kardiyak patoloji ve anatomik MR bulgularına göre ikili atama tablosu

	Kardiyak Patoloji		
	Yok (-)	Var (+)	Toplam
Anatomik MR			
Normal (-)	15	6	21
Patolojik (+)	8	2	10
Toplam	23	8	31

MR: manyetik rezonans

Kardiyak patoloji gelişme göre duyarlılık %25.00, seçicilik %65.22, pozitif tahmin değeri (PPV) %20.0, negatif tahmin değeri (NPV) %54.84'tür (Tablo 26).

Tablo 26. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (anatomik MR)

Duyarlılık (%)	25.00
Seçicilik (%)	65.22
PPV (%)	20.00
NPV (%)	54.84

MR: manyetik rezonans, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Tablo 27 incelendiğinde TP ve FP değerlerinin sırasıyla 8 ve 0 olduğu, FN ve TN değerlerinin ise sırasıyla 0 ve 22 olduğu görülmektedir (Tablo 27).

Tablo 27. Kardiyak patoloji ve fonksiyonel MR bulgularına göre ikili atama tablosu

	Kardiyak Patoloji		
	Yok (-)	Var (+)	Toplam
Fonksiyonel MR			
Normal (-)	22	0	22
Patolojik (+)	0	8	8
Toplam	22	8	30

MR: manyetik rezonans

Kardiyak patoloji durumuna göre duyarlılık %100.00, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %100.00'dür (Tablo 28).

Tablo 28. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (fonksiyonel MR)

Duyarlılık (%)	100.00
Seçicilik (%)	100.00
PPV (%)	100.00
NPV (%)	100.00

MR: manyetik rezonans

Tablo 29 incelendiğinde TP ve FP değerlerinin sırasıyla 1 ve 4 olduğu, FN ve TN değerlerinin ise sırasıyla 7 ve 19 olduğu görülmektedir.

Tablo 29. Kardiyak patoloji ve doku MR bulgularına göre ikili atama tablosu

	Kardiyak Patoloji		Toplam
	Yok (-)	Var (+)	
Doku MR			
Normal (-)	19	7	26
Patolojik (+)	4	1	5
Toplam	23	8	31

MR: manyetik rezonans

Kardiyak patoloji gold standart durumuna göre duyarlılık %12.50, seçicilik %82.61, pozitif tahmin değeri (PPV) %20.00, negatif tahmin değeri (NPV) %73.08 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Kardiyotoksisite durumuna göre analiz sonuçları (doku MR)

Duyarlılık (%)	12.50
Seçicilik (%)	82.61
PPV (%)	20.00
NPV (%)	73.08

MR: manyetik rezonans, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer

Hastaların MR parametreleri, yaşa ve cinsiyete göre kabul edilen referans değerlere göre kıyaslandı. Kardiyak MR verilerinde referans değerler, Boehm ve ark.

(109) tarafından yapılan bir çalışmadan alınmıştır. Bu çalışmaya göre LVEDV için üst sınır kızlara 93 ml/m², erkeklerde 107 ml/m² kabul edildi. LVESVI için kızlarda üst sınır 38 ml/m², erkeklerde 47 ml/m² kabul edildi. Tüm hastalar için LVEDVI ve LVESVI değerleri referansa göre normal aralıkta idi. LVSVI için alt sınır her iki cinsiyette 30 ml/m² kabul edildi. LVSVI açısından baktığımızda hastalarımızın 10'u, referansa göre sınır değerlin altında idi. Bu 10 hastanın 5'inde kardiyotoksisite de mevcut idi. LVCOI için sınır değer erkeklerde 2.11/min/m², kızlarda 1.9 l/min/m² kabul edildi. LVCOI analizine bakıldığında; 3 hasta için LVCOI değeri, sınırın altında idi. Bu 3 hastanın tamamında kardiyotoksisite de mevcut idi.

Kardiyak MR incelememizde, sağ kalp fonksiyonlarını da değerlendirdik. Yine aynı referanslar kullanılarak yaptığımız bu değerlendirmede, RVEF için sınır değer erkeklerde %51 kızlarda %52 kabul edildi. Bu incelemede, 10 hastanın RVEF değeri referansa göre sınırın altında idi. Bu 10 hastadan üçünün LVEF değeri de sınırın altında saptandı. RVEF düşüklüğünü sağ ventrikül kardiyotoksisitesi olarak kabul ettik. Sağ ventrikül kardiyotoksisitesi olan 3 hastanın eşlik eden sol ventrikül kardiyotoksisitesi de var iken bunlardan 7'sinin izole sağ ventrikül kardiyotoksisitesi mevcut idi. RVEDV için üst sınır erkeklerde 109 ml/m² kızlarda 97 ml/m²; RVESV için üst sınır erkeklerde 46 ml/m², kızlarda 42 ml/m² kabul edildi. RVEDV ve RVESV eğerleri, tüm hastalar için normal aralıkta idi. RVSVI için sınır değer erkeklerde 38 ml/m², kızlarda 35 ml/m² kabul edildi. RVSVI değerlerine bakıldığında 19 hastanınki sınırın altında idi. Bu 19 hastadan dördünde kardiyotoksisite de mevcut idi.

Kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60'ın altına düşürme durumuna göre MR parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 31).

Tablo 31. Kemoterapiye bağlı LVEF değerini %60'ın altına düşürme durumuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	LVEF Değerinin %60'ın Altına Düşürme Durumu		Test istatistiği	
	Yok	Var	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
LVEDVI Durumu				
Normal	13 (100.0)	18 (100.0)	-	-
LVESVI Durumu				
Normal	13 (100.0)	18 (100.0)	-	-
LVSVI Durumu				
Normal	10 (76.9)	11 (61.1)	-	0.297*
Patolojik	3 (23.1)	7 (38.9)		
LVCOI Durumu				
Normal	13 (100.0)	15 (83.3)	-	0.182*
Patolojik	0 (0.0)	3 (16.7)		
RVEF'ye Göre Sağ Kalp Kardiyotoksitesi Olanlar				
Yok	6 (54.5)	8 (61.5)	-	0.527*
Var	5 (45.5)	5 (38.5)		
RVEDVI Durumu				
Normal	11 (100.0)	13 (100.0)	-	-
RVESVI Durumu				
Normal	11 (100.0)	13 (100.0)	-	-
RVSVI Durumu				
Normal	3 (23.1)	9 (50.0)	$\chi^2=2.306$	0.129
Patolojik	10 (76.9)	9 (50.0)		
Kalp Hızı Durumu				
Normal	12 (92.3)	14 (77.8)	$\chi^2=2.456$	0.293
Taşikardik	0 (0.0)	2 (11.1)		
Bardikardik	1 (7.7)	2 (11.1)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir. LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVEDVI: sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; LVESVI: sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi; LVSVI: sol ventrikül stroke volüm indeksi; LVCOI: sol ventrikül kardiyak output indeksi; RVEF: sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVEDVI: sağ ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; RVESVI: sağ ventrikül sistol sonu volüm indeksi; RVSVI: sağ ventrikül stroke volüm indeksi

Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olmayan hastaların %78.3'ünde (n=18) LVSVI durumu normal %21.7'sinde (n=5) patolojik iken, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olan %37.5'inde (n=3) hastaların LVSVI durumu normal %62.5'inde (n=5) patolojiktir. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre LVSVI durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.048). Ayrıca kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre LVCOI durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0.012). Kemoterapiye bağlı

kardiyotoksisite olmayan hastaların hiçbirinde LVCOI durumu patolojik değil iken, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olan hastaların %37.5'inde (n=3) LVCOI durumu patolojiktir. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 32).

Tablo 32. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre MR parametrelerinin karşılaştırılması

	Kemoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite		Test istatistiği	
	Yok n (%)	Var n (%)	χ^2	P
LVEDVI Durumu				
Normal	23 (100.0)	8 (100.0)	-	-
LVESVI Durumu				
Normal	23 (100.0)	8 (100.0)	-	-
LVSVI Durumu				
Normal	18 (78.3)	3 (37.5)	-	0.048*
Patolojik	5 (21.7)	5 (62.5)	-	
LVCOI Durumu				
Normal	23 (100.0)	5 (62.5)	-	0.012*
Patolojik	0 (0.0)	3 (37.5)	-	
RVEF'ye Göre Sağ Kalp Kardiyotoksisitesi Olanlar				
Yok	11 (61.1)	3 (50.0)	-	0.494*
Var	7 (38.9)	3 (50.0)	-	
RVEDVI Durumu				
Normal	18 (100.0)	6 (100.0)	-	-
RVESVI Durumu				
Normal	18 (100.0)	6 (100.0)	-	-
RVSVI Durumu				
Normal	8 (34.8)	4 (50.0)	-	0.362*
Patolojik	15 (65.2)	4 (50.0)	-	
Kalp Hızı Durumu				
Normal	20 (87.0)	6 (75.0)	$\chi^2=0.721$	0.697
Taşikardik	1 (4.3)	1 (12.5)		
Bardikardik	2 (8.7)	1 (12.5)		

χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir. LVEDVI: sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; LVESVI: sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi; LVSVI: sol ventrikül stroke volüm indeksi; LVCOI: sol ventrikül kardiyak output indeksi; RVEF: sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; RVEDVI: sağ ventrikül diyastol sonu volüm indeksi; RVESVI: sağ ventrikül sistol sonu volüm indeksi; RVSVI: sağ ventrikül stroke volüm indeksi

LVSVI patolojik olanlarda normal olanlara göre kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma riski 6.000 kat daha yüksektir (Tablo 33).

Tablo 33. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma durumu ile ilişkili potansiyel tanı belirteçleri

Değişkenler	β	Standart Hata	Wald	p	Exp(B)	Exp(B) için 95% güven aralığı	
						Alt	st
LVSVI Durumu	1.792	0.888	4.070	0.044	6.000	1.052	34.212
LVCOI Durumu	22.729	23205.41	0.001	0.999	7431184748	0.001	-

LVSVI: sol ventrikül stroke volüm indeksi; LVCOI: sol ventrikül kardiyak output indeksi

5. TARTIŞMA

Pediyatrik yaş grubunda malignite oranları her ne kadar erişkine kıyasla daha nadir de olsa, sağkalım oranlarının çok daha yüksek olduğunu bilmekteyiz. Gelişen tedavi protokolleri, çocukluk çağı kanserlerindeki sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu yüz güldürücü sonuçlarda, antrasiklin grubu kemoterapötiklerin yeri büyüktür. Yaşam beklentisi çok daha uzun olan pediyatrik yaş grubunda; kanseri yenebilen hastalarda, uzun dönemde hayat standartlarını etkileyen en önemli sorunlar, kemoterapilerin yan etkileri olmaktadır. Kardiyotoksisite hem mortalite hem de morbidite üzerinde oldukça etkili olması nedeni ile sağkalım süresi çok daha uzun olan pediyatrik hasta grubu için çok önemli bir kemoterapi yan etkisi olmaktadır. Kardiyotoksik yan etki dendiğinde ise akla gelen kemoterapötiklerin en başında antrasiklin grubu ilaçlar yer almaktadır.

Antrasiklinlerin kardiyotoksik yan etkileri, erişkin yaş grubunda tedaviden sonraki birkaç yıl içerisinde görünse de pediyatrik hastalarda bu süre 30 yıla kadar uzayabilmektedir (60,111). Antrasiklinlerin oluşturduğu kardiyotoksisite ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hundley ve ark. (67) yapmış olduğu bir çalışmada doksorubisin tedavisi uygulanan hastalarda, başlangıç LVEF değeri %63±6 olup 24 aylık gözlemden sonra bakılan kontrol değerini LVEF %57±6 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tedavi sonrasında yapılan EKO ve kardiyak MR bulguları not edildi. Toplamda 208 hastadan oluşan bu incelememizde hastaların 15'inde (%7.2) kardiyotoksisite geliştiğini saptadık. 15 hastada tespit edilen kardiyotoksisitenin 8'ini EKO ile, 8'ini MR ile saptadık. Bunlardan 1'inde hem EKO'da hem de MR'da kardiyotoksisite lehine bulgular mevcut idi.

Antrasiklin kardiyotoksisitesinin kümülatif doz ile ilişki olduğunu bilmekteyiz. Swain ve ark (71) yaptıkları bir çalışmada doksorubisin ve daunorubisin kümülatif dozunun, 400 ila 550 mg/m²'yi aşması durumunda kardiyotoksisite riskinin ciddi anlamda arttığı yönünde veriler saptamışlardır. Bu da antrasiklin kümülatif dozunun kardiyotoksisite yan etkisi ile ilişkisini destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda, hastalarımıza uygulanan antrasiklin dozu ortalama 420 mg/m² (112-450) olup,

antrasiklin kümülatif dozu ile kardiyotoksisite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni, yakın takip ettiğimiz hastalarımızda, kümülatif antrasiklin dozunun 450 mg/m²'yi geçmemesi ve uyguladığımız protokollerde antrasiklin kümülatif dozlarında büyük farklar olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda yapılan diğer bir analizde de antrasiklin kümülatif dozunun 300 mg/m²'yi geçmesi durumunda kardiyotoksisitenin artıp artmadığını inceledik. Antrasiklin kümülatif dozu 300 mg/m² dozunun altında ve üstünde olmak üzere iki farklı grubun kardiyotoksisite kıyaslamasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan birçok çalışmada antrasiklin kümülatif dozu arttıkça kardiyotoksisitenin de arttığını savunmuştur. Bizim çalışmamızda, antrasiklin kümülatif dozu hiçbir hastada 450 mg/m²'yi geçmemiş olup antrasiklin kümülatif dozunun kardiyotoksisite ile ilişkilendirilememesini, buna bağlamaktayız. Bu anlamda doz kontrollü tedavi rejimleri uygulanmasının, antrasiklin kardiyotoksisitesinin önüne geçme konusunda olumlu sonuçlar doğuracak bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Antrasiklinin kümülatif dozu dışında nasıl verildiğinin de kardiyotoksisite açısından önem arz ettiğini savunan çalışmalar mevcuttur. Danesi ve ark (81) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada antrasiklinlerin bolus yerine yavaş infüzyon şeklinde verilmesinin toksisite ile ilişkili olan pik plazma düzeyini düşürdüğünü ve antitümör aktivitesi ile ilişkilendirilen eğri altı alanı etkilemediğini göstermiştir. van Dalen ve ark (83) 803 katılımcıyı dahil ettiği bir çalışmada kalp yetmezliği riskinin ve subklinik kardiyotoksisitenin daha uzun süreli infüzyonlarda azaldığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda, antrasiklin infüzyon sürelerini tek tek inceledik ve hastaların %50'sinde(104) 4 saat, %49.5'inde 6 saat (103), %0.5'inde (1) ise 2 saatlik infüzyon süreleri olduğunu gördük. İnfüzyon süreleri ile kardiyotoksisite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeninin, klinik pratiğimizde zaten bolus antrasiklin uygulanması olmayışı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Her ne kadar klinik pratikte en çok kullandığımız antrasiklin doksorubisin olsa da doksorubisine göre daha kardiyotoksik ajanlar da mevcuttur. Mitoksantron ve idarubisin, bunlara örnek olarak verilebilir. En yaygın kullanılan ajan doksorubisin olduğu için çalışmalar genelde ona yöneliktir. Feijen ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada daunorubisinin kardiyomiyopati riskini doksorubisine göre daha az

bulmuşken, epirubisini hemen hemen eşit etkide saptamışlardır. Mitoksantronu ise doksorubisinden yaklaşık 4 kat daha riskli bulmuşlardır. Biz de çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın aldığı diğer kemoterapötikleri de kardiyotoksisite açısından değerlendirdik. Çalışmamızda, hastaların almış olduğu kemoterapi protokolleri ve protokol dahilindeki tüm kemoterapötiklerin kümülatif dozları hesaplandı. Hastaların %40.4'üne (n=84) MAP (Metotreksat-adriamisin-sisplatin), %21.2'sine (n=44) EE-99 VIDE (vinkristin-ifosfamid-adriamisin-etoposid), %7.2'sine (n=15) EE-2012, (VDC-IE, iki haftada bir), %13.9'una (n=29) NCI (VDC-IE, üç haftada bir), %16.3'üne (n=34) MAP-İfosfamid, % 1'ine (n=2) diğer (PIAV, MMR) protokolleri uygulanmıştır. Metotreksat (MTX) kümülatif doz ortalaması $109.32 \pm 45.31 \text{ g/m}^2$ 'dir. Sisplatin kümülatif doz ortalaması $579.51 \pm 171.32 \text{ mg/m}^2$ 'dir. İfosfamid kümülatif doz ortalaması $55.90 \pm 18.09 \text{ g/m}^2$ 'dir. Hastaların siklofosfamid kümülatif doz ortalaması $9.03 \pm 3.97 \text{ g/m}^2$ 'dir. Etoposid kümülatif doz ortalaması $2813.04 \pm 1217.30 \text{ mg/m}^2$ olduğu belirlenmiştir. Hastaların vinkristin kümülatif doz ortalaması $14.98 \pm 7.53 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Hastalara uygulanan tedavi protokollerine göre kardiyotoksisite gelişme durumları incelendiğinde, NCI protokolü ile kardiyotoksisite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.044). Bunu, NCI protokolündeki adriamisin kümülatif dozlarının ve kür sayısının (7 kür, 490 mg/m²) diğer protokollere göre daha yüksek olması ile ilişkilendiriyoruz.

Ishida ve ark (93), 811 hastadan oluşan ve allojenik hematopoetik hücre nakli planlanan bir gruba, hazırlık tedavisi olarak yüksek doz siklofosfamid verilmiş olup, toplam dozu 100 mg/kg üzerinde idi. Bu hastaların %1,5'inde ilk uygulamadan 4 gün sonra ölümcül kalp yetmezliği gelişmiş olup bu gelişen kalp yetmezliğinin insidansı, doza bağlı idi. Kalp yetmezliği; toplam siklofosfamid dozları sırasıyla 200 mg/kg, 120 mg/kg ve 100mg/kg olan hastalar için %8.5, %1.2 ve %0 oranında saptanmıştı. Bizim çalışmamızda ise metrekare hesabına göre verilen siklofosfamid dozları incelendiğinde, ortalama 9.3 g/m^2 (1.2-18) dozunda verilmiş olup, kardiyotoksisite ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalarımıza protokol dahilinde uygulanan diğer kemoterapötikler ile de kardiyotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bunu, hastalarımızın protokol arası değerlendirmelerinin yakın yapılarak, kemoterapötik kümülatif dozlarına özen göstererek tedavi planlaması

yapılmış olmasına ve uygulanan ilaç dozları arasında büyük farklar olmamasına bağlıyoruz.

Kemoterapötikler dışında, toraksa verilen RT'nin de kardiyotoksik etkisi olabileceği ile ilgili görüşler mevcuttur. Tukenova ve ark (85), 15 yaş altı solid tümör tanısı alan 4122 sağ kalan hastayı incelemiş olup (lösemi dahil edilmemiş), kardiyak ölümler ile radyoterapiyi ve antrasiklinleri ilişkilendirmiştir. Biz de retrospektif olarak değerlendirdiğimiz hastalarımızda, toraksa ortalama 2845.59 ± 1612.62 cGy dozunda RT uygulandığını, medyan değer 1800.0 cGy (min: 1200 cGy, max: 5760 cGy) olduğunu ancak RT'nin kardiyotoksisite ile ilişkilendirilemediğini saptadık. Bunu, hastalara verilen radyoterapilerin, tüm akciğer ışınlanmasında 1800 cGy üzerine çıkmaması ile ilişkilendiriyoruz.

Antrasiklinin kardiyotoksik yan etkisinin ilişkili olabileceği veya bu etkiyi tetikleyebilecek birtakım faktörler ile ilgili de bazı çalışmalar mevcuttur. Hasta ile ilgili faktörlere baktığımızda, bir çalışma dikkat çekmektedir. Swain ve ark (71) aynı çalışmada dört yaşından küçük veya 50 yaşından büyük olan hastalarda, antrasiklin toksisitesinin arttığını saptamışlardır. Yine başka bir çalışmada Heemelaar ve ark. (112) ileri yaşta tanı alan hastaların kalp yetmezliği gelişimine daha yatkın olduğunu saptamıştır. Cinsiyet faktörü ile ilgili de çeşitli veriler mevcuttur. Lipshultz ve ark (73) doksorubisinin geç kardiyotoksik yan etkilerini incelediği bir çalışmada, kadın cinsiyetin ve kümülatif doksorubisin dozu daha yüksek olan hastaların kontraktilitede azalma ile ilişkisini saptamışlardır. Buna karşın Hequet ve ark (74) ise erişkinlerde yapmış olduğu bir çalışmada; erkek cinsiyet, yaşın ileri oluşu, kümülatif doksorubisin dozunun yüksek oluşu, radyoterapi ve aşırı kilolu oluşun kardiyomiopati açısından risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Qiu ve ark (75) tarafından yürütülen bir diğer çalışma bulguları da vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 üzerinde olan hastalarda kardiyotoksisite riskini daha fazla bulmuş olup Hequet ve ark tarafından yürütülen çalışma ile korele veriler sunmaktadır. Biz de çalışmamızda; hastaların tanı yaşını, cinsiyetini ve prematürite öyküsünü retrospektif dosya analizlerinden bulup kaydettik. Ancak kardiyotoksisite ile anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Tümörün primer yerinin de antrasiklin kardiyotoksitesitesi üzerine etkisi olup olmayacağını retrospektif olarak değerlendirdik. Tümör yerleşim yerlerine baktığımızda hastaların %3.4'ünde (n=7) baş-boyun, %4.8'inde (n=10) toraks mediasten, %14.4'ünde (n=30) abdomen-pelvis, %2.9'unda (n=6) omurga, %74.5'inde (n=155) ekstremitelerde olduğu belirlenmiştir. Tümör yeri ile antrasiklin kardiyotoksitesitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hastaların kemoterapi öncesi ek hastalıklarının varlığı da kardiyotoksitesite riskini tetikleyebilir mi sorusu, bazı çalışmaları da beraberinde getirmiş ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Armstrong ve ark (76) tedavi öncesi hipertansiyon varlığının kardiyotoksitesite açısından risk faktörü sayılabileceğine dair veriler saptamışlardır. Biz de çalışmamızda, tedavi öncesinde miyokardit öyküsü ve pnömoni öyküsü olanlarda kardiyotoksitesite riskinin artıp artmayacağını değerlendirdik. Hastalarımızın tedavi öncesi miyokardit ve/veya pnömoni öyküsü olmasını, kardiyotoksitesite açısından anlamlı saptamadık. Miyokardit ve/veya pnömoni geçirmiş olsalar da hastaların tedavi öncesi bazal kardiyak fonksiyon değerlendirmesi için yapılan EKO değerlendirmeleri normal olup, bunun üzerine antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri uygulanmış idi. Geçmişteki bu iki hastalık öyküsü, kardiyotoksitesite ile ilişkilendirilememiştir. Ancak geçmişte miyokardit geçirme öyküsü olan hastalarda, tedavi başlangıcında kardiyak fonksiyonları normal olmasına rağmen, tedavi bitimindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri her ne kadar kendi yaş grupları için kardiyotoksitesite sınırının altına düşmese de %60'ın altına gerilediği görülmüş olup; bu inceleme, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Kemoterapiye bağlı LVEF değerlerinde %60'ın altına düşüş oranları incelendiğinde, olası risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre miyokardit öyküsü olanlarda olmayanlara göre kemoterapiye bağlı LVEF'nin %60'ın altına düşme riski 10.953 kat daha yüksektir (p: 0.004).

Ayrıca hastalarımızın, Corona virüs hastalığı (Covid-19) geçirme öykülerini de değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen hastaların %92.3'ünde (192) Covid-19 yok iken %7.7'sinde (16) covid-19 öyküsü mevcut idi. Covid-19 sonrasında multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) gibi kardiyak etkilenmenin de eşlik ettiği tabloların görülmesiyle ilgili çeşitli veriler mevcut olması nedeni ile antrasiklin

kardiyotoksitesini de tetikleyebileceğini düşünerek hastalarımızı bu açıdan da değerlendirdik. Ancak; Covid-19 geçirme öyküsünü çalışmamızda, kardiyotoksisite ile ilişkilendirilemedi.

Hastaların tedavi süreci boyunca çoklu kan transfüzyonu ihtiyacı olmakta olup bu durumun kardiyotoksisite açısından tetikleyici olabileceğini düşünerek yaptığımız incelemelerde, artan eritrosit transfüzyon sayıları ile kardiyotoksisite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak eritrosit transfüzyon sayısı arttıkça LVEF'de %60'ın altına düşüş gelişmesinin 1.061 kat arttığını saptadık (p: 0.018). Yine çoklu transfüzyon ihtiyaçlarından ve kardiyotoksisteki demir mekanizmasından yola çıkarak, ferritin düzeylerinin de kardiyotoksisite açısından anlamlı olabileceğini düşündük. Antrasiklinler, demire direkt olarak bağlanabilmekte olup antrasiklin ile demir arasında meydana gelen bu kompleks; fenton reaksiyonunu katalize ederek serbest radikal oluşumuna yol açar. Demir iyonlarının DNA ve hücre zarını direkt olarak hasarlayıcı etkileri de olduğunu bilmekteyiz (99,100). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın son ferritin düzeyleri ortalama 98 mcg/l (3.4-1948) olup, son ferritin düzeyinin kardiyotoksisite ile ilişkisi saptanamamıştır. Ferritin yükündeki artış, LVEF'nin %60'ın altına düşmesi ile de ilişkilendirilememiştir.

Metastaz varlığı ve hastalığın risk grubunun da kardiyotoksisite gelişiminde etkili olduğunu düşünerek hastalarımızı bu konuda da değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen hastaların %57.2'sinde (119) metastaz eşlik etmezken %42.8'inde (89) metastaz saptanmıştı. Hastalarımızın %55.3'ü (115) standart risk grubuna girerken %44.7'si yüksek risk grubunda idi. Hastalığın metastatik olması ve/veya yüksek risk grubuna dahil olması, kardiyotoksisite ile ilişkili bulunmamıştır.

Hastaların kardiyotoksisite değerlendirmesini, klinik pratikte genel olarak EKO ile yapmaktayız. Nispeten kolay uygulanabilir oluşu ve böylelikle protokoller arası kardiyak değişikliklerin saptanabilmesi; klinik pratikte yaygın kullanım nedenlerinin başında gelmektedir. Ekokardiyografinin ayrıca; kapak fonksiyonları, anatomik bozukluklar, perikard ile ilişkili patolojiler hakkında da fikir vermesi; diğer avantajları arasında sayılabilir. Klinik pratiğimizde hastalarımızın, tedaviye başlamadan önce bazal kardiyak durumunu görmek adına ekokardiyografi

değerlendirmesini yapıyoruz. Bu incelemelerde kardiyak fonksiyonlarında bozukluk olanlar çalışmaya dahil edilmemiş olup yaptığımız incelemedeki tüm hastalarımızın tedavi öncesi kardiyak fonksiyonları normal idi. Hastalarımızın tedavi sonrası görülen ekokardiyografileri ile tedavi öncesi bulgularını kıyasladık. Hastaların tedavi öncesi EF (%) ortalaması 68.51 ± 4.68 , tedavi sonrası EF (%) ortalaması 64.99 ± 6.89 olduğu belirlenmiştir. EF (%) değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=5.039$, $p<0.001$). Bu veri; hastaların tedavi sonrasında LVEF değerlerinin, yaş grubuna göre patolojik sınırın altına inmesi bile başlangıca göre anlamlı düşüşler gösterdiğini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızda, hastaların EKO bulgularına göre sol ventrikül sistolik disfonksiyon gelişme durumlarına bakıldığında zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($Q=8.000$, $p=0.005$). Hastaların EKO bulgularına göre tedavi sonrasında hastalarda sistolik disfonksiyon gelişmektedir. Bu da aslında antrasiklinin kardiyotoksik etkisini kanıtlar niteliktedir.

Ayrıca hastaların tedavi öncesi LVDD ortalaması 38.31 ± 5.72 mm, tedavi sonrası LVDD ortalaması 40.54 ± 5.81 mm'dir. LVDD değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.794$, $p=0.005$). IVSD değerlerinin zamana bağlı iki ölçümü (tedavi öncesi, tedavi sonrası) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Aslında hastaların, büyümesi ve kilo alması ile sol ventrikülde de büyüme beklemekteyiz. Ancak bizim hasta grubumuzda tedavi öncesi ve sonrasında vücut ağırlıklarında belirgin değişiklik olmamasına rağmen LVDD değerlerinde saptadığımız bu artışı anlamlı kabul etmekteyiz. Tedavi sonrası dönemde septumda bir hipertrofi olmadan LVDD'nin artmış olmasının, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olduğunu düşündük.

Kardiyak fonksiyonlarda bozulma saptadığımız birçok hastamızda, bunu, rutinimizde gördüğümüz ekokardiyografiler ile saptadık. Hastalarımızın çoğu asemptomatik idi. Mulrooney ve ark (69) çocukluk çağı kanserlerinden sağ kurtulmuş

olan ve median yaşı 31 olan 1853 yetişkini içeren çalışmalarında, yapılan ekokardiyograflerin %7'sinde LVEF'nin %50'nin altına düştüğünü saptamış olup bu hastaların hemen hemen tamamının asemptomatik olduğunu fark etmişlerdir. Sawaya ve ark (68) yaptığı bir çalışmada asemptomatik LV disfonksiyonunun yaygınlığının, semptomatik hastalığa kıyasla çok daha fazla olduğunu bildirilmiştir.

Kardiyak semptom varlığı açısından çalışmamızda saptadığımız verilere baktığımız zaman; Kardiyak MR görüntüsü olan 31 hastanın 6'sında (%19.4) kardiyak semptom (çarpıntı, nefes darlığı, bradikardi, öksürük, genel durum bozukluğu) varlığı olduğu tespit edilmiştir. Kardiyak semptom varlığına göre kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu durumu; hastaların eşlik eden semptomlarının nonspesifik olması ile ilişkilendiriyoruz. Öksürük, çarpıntı, nefes darlığı gibi semptomlar; kardiyak patolojilere spesifik olmadığı gibi birçok hastalığın yansıması olabilmekte. Bu nedenle hastanın semptomatik veya asemptomatik oluşunun, kardiyotoksisite için anlamlı saptanmadığını düşünmekteyiz.

Kardiyotoksisite taramasında klinik pratikte en çok kullanılan yöntem, ekokardiyografi'dir. Ekokardiyografi hem noninvaziv olması hem de kardiyovasküler hastalıkların saptanmasında güvenilir olması nedeni ile ilk başvurduğumuz yöntemler arasındadır. Nispeten kolay uygulanabilir oluşu ve bu nedenle sık tekrarlanabilmesi de kardiyak fonksiyonlar arasındaki değişiklikleri saptamak açısından çok kıymetlidir. Kardiyak MR ise LV hacim ölçümü ve LVEF değerlendirmesinde altın standart olmasına rağmen hem ileri merkezlerde bulunması hem yorumlanabilmesi için uzman kişi gereksinimi olması hem de küçük çocuklarda çekimin zor olması nedeni ile ilk basamakta kullanılmamaktadır. Biz de çalışmamızda, kardiyotoksisite değerlendirmesi için kardiyak MR görüntülemenin EKO'ya göre üstünlük sağlayıp sağlamadığını, klinik pratikte kardiyak MR görüntülemeye daha çok yer vermenin anlamlı olup olmayacağını değerlendirdik.

Kardiyak MR; noninvaziv oluşu, yüksek oranda doğruluğu ve tekrarlanabilirliği nedeni ile LVEF ve LV hacim değerlendirmelerinde altın standart kabul edilmektedir. Nazir ve ark. (113) yaptığı güncel bir çalışmada, ortalama yaşı 60

olan 745 onkoloji hastasının kardiyotoksisite durumlarını EKO ve kardiyak MR ile değerlendirmişlerdir. Bu hastalara aynı gün EKO ve kardiyak MR çekimi yapılmış olup 74 hastadan oluşan bir alt gruba da ek olarak 3 boyutlu EKO uygulaması da yapılmıştır. Bu inceleme sonucunda, iki boyutlu EKO'nun verilerinin, referans altın standart kardiyak MR'a kıyasla değişkenlik gösterdiği saptanmış olup kardiyotoksisite saptama konusunda yanlış sınıflamalara yol açtığı görülmüştür.

Kardiyak MR görüntüsü olan 31 hastanın tedavi sonu EKO bulguları ile kardiyak MR bulguları karşılaştırıldığında; Tedavi sonu EKO bulgularına göre fonksiyonel MR bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi sonrasında hem EKO hem MR incelemesinde normal çıkan %75.9 (22) hasta mevcut iken; tedavi sonrası EKO bulguları normal olduğu halde MR bulguları kardiyotoksisiteyi işaret eden %24.1 (7) hasta mevcut idi. Hem MR hem EKO'da patolojik veriler saptanan bir hasta mevcut idi. Bir hastamızın ise fonksiyonel MR değerlendirmesi yapılmadığı için, ekokardiyografi ile kıyaslaması gerçekleştirilemedi. Kardiyotoksisite saptanan 15 hastanın 8'inde EKO verileri de kardiyotoksisite açısından anlamlı iken bu hastaların 7'sinin EKO'su normal gelmişti. Yine de çalışmamızda, tedavi sonrası çekilen MR ile EKO bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasını, hasta sayısının az oluşuna bağlıyoruz. Kardiyotoksisite gelişme durumuna göre tedavi sonrası bakılan EKO için duyarlılık %53.33, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %96.39 olduğu tespit edilmiştir.

Kardiyotoksisite gelişen 15 hastadan 8'inin kardiyak MR incelemeleri de mevcut olup kardiyak MR, bu hastaların tamamında kardiyotoksisiteyi saptamıştır. Hastaların 31'inin kardiyak MR verileri mevcut olup bu hastalardan 1'inde fonksiyonel MR değerlendirmesi yapılmamıştır. Diğer 30 hastaya ait olan MR görüntülerinin 22'si, kardiyotoksisite açısından anlamlı saptanmamış olup gerçekten de bu hastalarda kardiyotoksisite gelişmediği görülmüştür. Kardiyotoksisite gelişimine göre kardiyak MR için duyarlılık %100.00, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %100.00'dür.

Anatomik MR incelemesinde, konjenital kalp hastalıklarının (atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), biküspit aortik kapak (BAV) gibi) yanısıra sistolik fonksiyon bozukluğuna sekonder gelişebilecek kapak yetmezlikleri ve perikardiyal efüzyon gibi bulgular da saptanabilmektedir. Görülen 31 MR'ın anatomik incelemelerinin 19'unda (%61.29) özellik yok idi. Toplamda 4 hastanın perikardiyal efüzyonu olup bunlardan 3'ünün efüzyonu minimal olup, kardiyotoksisite gelişmemiş idi. Bir hastanın ise 9mm boyutlu perikardiyal efüzyonu olup RA ve LA endokardiyal yüzeyinde fibrozise sekonder sinyal artışı saptanmış ve yine aynı hastada minimal TY+ minimal AY+ minimal MY de eşlik etmekte idi. Bu hasta kardiyotoksisite saptandı. Minimal TY+ minimal AY+ minimal MY'si olan diğer 2 hastadan birinde daha kardiyotoksisite saptandı. Kardiyak patoloji durumuna göre anatomik MR bulguları için duyarlılık %25.00, seçicilik %65.22, pozitif tahmin değeri (PPV) %20.0, negatif tahmin değeri (NPV) %54.84'tür.

Hastaların interventriküler septum kalınlığı (IVS) ortalaması 9.68 ± 1.99 mm'dir. Bu değer, çalışmamızda referans aldığımız Kawel-Boehm ve ark. (110) çalışmasına ait verilerin ortalamalarına yakın olup kardiyotoksisite açısından anlamlı değerlendirilmemiştir. Antrasiklin tedavisi ile gelişen kardiyotoksisite temel olarak, miyosit hasarı ve fibröz doku ile yer değiştirmesi sonucu gelişen sol ventrikül (LV) disfonksiyonu ile ilişkilidir (61). Bu nedenle aslında, IVS kalınlaşması, zaten bu mekanizmada beklenen bir sonuç değildir. Bu nedenle hem kardiyak MR görüntülemesinde hem de EKO verilerinde IVS kalınlığı ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı veriler saptanmamıştır.

Doku MR bulgularında ise geç gadolinyum artışı (Late gadolinium enhancement) (LGE) varlığı, T2* varlığı değerlendirilmiştir. Geç gadolinyum artışı (LGE); miyokardiyal fibrozis tanımlanmasında kullanılan bir tekniktir. Son yıllarda LGE'nin çeşitli kardiyak patolojileri tespit etmesindeki prognostik yeri ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli kardiyak hastalıklarda risk belirteci olarak LGE'nin rolünü inceleyen bir çalışmada Meier ve ark. (114) LGE'yi; kardiyavasküler hastalıkların olumsuz sonuçları ile ilişkili olan güvenilir ve önemli bir risk belirteci olarak tanımlamıştır. Çalışmamızda, LGE'si olan beş hasta bulunmaktadır. LGE yerine baktığımızda bir hastada LV inferolateralde midwall şüpheli band şeklinde LGE, bir

hastada LV posterolateral duvar superekardiyal alanda lineer band şeklinde LGE ile uyumlu sinyal, bir hastada LV ile RV alt bileşkesinde, septuma uzanmayan midwall noduler LGE izlenmiş olup bu bulgu RV yüklenmesi lehine yorumlanmıştır. Bir hastada RV-LV inferior bileşkesinde septuma uzanmayan midmyokardiyal LGE izlenmektedir. Bir hastada LV inferior duvarda midmyokardiyal-endomyokardiyal alanda noduler milimetrik bir alanda perfüzyon defekti izlenmiş olup bu alanda LGE değerlendirmesinin artefakt nedenli optimal olmadığı belirlenmiş olup LGE saptanan hastalardan sadece bu hastada kardiyotoksosite eşlik etmekte idi.

Ayrıca hastalarımızın kardiyak MR değerlendirmelerinde, T2* analizi de yapılmıştır. T2*; kardiyak MR görüntülemelerde miyokarddaki demir birikimini göstermektedir (115). Daha çok kalıtsal hemokromatozis, beta talasemi majör, orak hücre hastalığı gibi durumlarda anlamlı sonuçlar verir. Bizim hastalarımızın da uzun dönem izlenen ve çoklu eritrosit transfüzyon ihtiyacı olabilen bir grup olması nedeni ile T2* değerlerini de kardiyak MR parametrelerinde retrospektif olarak inceledik. Hastaların; eritrosit transfüzyon sayısı ve/veya ferritin yükünün antrasiklin kardiyotoksitesisi ile anlamlı bir ilişkisini saptayamadığımızı belirtmiştik. Yapılan kardiyak MR incelemelerde de tüm T2* değerleri normal saptanmıştır.

Hastaların fonksiyonel MR bulguları, her hastanın yüzey alanı hesaplanarak ölçülen sayısal değerleri, metrekarelerine göre indekslenip, referans değerler ile karşılaştırılmıştır. Kardiyak MR verileri için kullandığımız referans, Kawel-Boehm ve arkadaşlarına (110) ait olan çalışmadan alınmıştır. Hastalarımızın sol ventrikül fonksiyonlarına ait verileri, bu referanstaki 16-83 yaşa ait olan ortalama ve sınır değerler ile kıyasladık. Çalışmamızda; hastaların LVEF (%) ortalaması 57.60 ± 6.63 olup her ne kadar ortalama değeri referansa göre normal sınırlarda olsa da 8 hastanın LVEF değeri, yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki sınırın altındadır. Hastalarımızın LVEDVI ortalaması 57.38 ± 12.11 ml/m² olup tüm hastalar için LVEDVI değeri, referans değerlere göre belirlenen üst sınırın altında idi. LVESVI ortalaması 24.47 ± 6.43 ml/m² olup hastaların tamamı için LVESVI değerleri referans aralığında idi. LVSVI ortalaması 32.86 ± 8.18 ml/m² olup hastalarımızın 10'u, referansa göre sınır değerlin altında idi. Bu 10 hastanın 5'inde kardiyotoksosite de mevcut idi. LVCOI ortalaması 2.83 ± 0.71 l/min/m² olup 3 hasta

için LVCOI değeri, sınırın altında idi. Bu 3 hastanın tamamında kardiyotoksisite de mevcut idi. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre LVSVI durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.048$). Ayrıca kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre LVCOI durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0.012$). Kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olmayan hastaların hiçbirinde LVCOI durumu patolojik değil iken, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olan hastaların %37.5'inde ($n=3$) LVCOI durumu patolojiktir. LVSVI patolojik olanlarda normal olanlara göre kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma riski 6.000 kat daha yüksektir. LVCOI ve LVSVI parametreleri de aslında, LVEF'deki düşüklüklere destekleyici bir kardiyotoksisite parametresi olarak kullanılabilir.

Fonksiyonel MR incelemelerinde RV parametreleri de değerlendirilmiş olup bu veriler de yine metrekareye göre indekslendi ve referans değerler ile kıyaslandı. Çalışmamızda; RVEF (%) ortalaması 54.33 ± 10.59 olup 10 hastanın referansa göre sınırın altında idi. Bu 10 hastadan üçünün LVEF değeri de sınırın altında saptandı. Sağ ventrikül kardiyotoksisitesi olan 3 hastanın eşlik eden sol ventrikül kardiyotoksisitesi de var iken bunlardan 7'sinin izole sağ ventrikül kardiyotoksisitesi mevcut idi. Sağ ventrikülün ekokardiyografik olarak fonksiyonel değerlendirmesi, ölçüm zorlukları ve yoğun hasta popülasyonunun olması nedeni ile klinik pratikte rutinde uygulanmamaktadır. Yine de antrasiklin grubu kemoterapi alan hastalarda hem kombine sağ ve sol ventrikül kardiyotoksisitesi hem de izole sağ ventrikül kardiyotoksisitesi görülebildiği sonucuna vardığımız bu çalışmadan yola çıkarak, antrasiklin kardiyotoksisitesi için yapılan ekokaryografilerde RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinin de faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirirken EF dışında kardiyak MR görüntüleme; RVEDVI, RVESVI, RSVI değerlerini de inceledik. RVEDVI ortalaması 57.08 ± 14.44 ml/m² olup tamamı referans kaynağa göre normal sınırlardadır. RVESVI ortalaması 29.05 ± 13.94 ml/m² olup tüm hastaların referans sınırları arasında idi. RSVI ortalaması 31.51 ± 9.42 ml/m² olup 19 hastanın sınırın altında idi. Bu 19 hastadan dördünde kardiyotoksisite de mevcut idi.

Hastaların kalp hızı ortalaması 82.97 ± 17.39 olup 3 hastanın kalp hızı 60/dk'nın altında, 2 hastanın da kalp tepe atımı 100'ün üstünde idi. Diğer hastaların kalp hızı yaşına göre normal aralıkta idi. Bradikardisi olan hastadan birinde kardiyotoksisite de mevcut idi. Taşikardisi olan 2 hastanın birinde kardiyotoksisite saptandı. Hastaların taşikardik veya bradikardik olma durumu kardiyotoksisiteyi öngörme konusunda anlamlı bir değişken olarak saptanmamıştır.

Aorta net akım ortalaması 66.00 ± 18.39 ml, ana pulmoner arter (MPA) net akım ortalaması 64.92 ± 18.38 ml saptanmış olup bu değerler, sistemik dolaşım ve pulmoner dolaşımdaki akımları kıyaslamak için kullanıldı. Sistemik dolaşımdaki akımı Q_s ve pulmoner dolaşımdaki akımı ise Q_p ile ifade etmekteyiz. Doğumdan sonra normal şartlarda sistemik dolaşımdaki akım ile pulmoner dolaşımdaki akım aynı olmalı, yani $Q_p/Q_s=1$ olmalıdır (116). Çekilen 31 kardiyak MR görüntününün 25 tanesinde Q_p/Q_s çalışılmış olup Q_p/Q_s ortalaması 0.98 ± 0.08 gelmiş ve tamamı normal saptanmıştır. Bu 25 hastanın altısında kardiyotoksisite de saptanmıştı. Geri kalan 6 hastanın Q_p/Q_s değeri çalışılmamış olup bu 6 hastanın ikisinde kardiyotoksisite de mevcut idi.

Hastalara tanı konup tedavi başlandıktan ortalama 26.64 ± 23.01 ay sonra (medyan 20.27 ay, min-max:1.97-199.90) EKO yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama 28.55 ± 35.49 ay sonra kardiyak MR görüntüleme yapılmıştır. Ortalama 22.70 ± 29.37 ay sonra yapılan görüntülemelerde kardiyak MRI bulguları normal saptanırken, ortalama 45.38 ± 47.47 ay sonra yapılan görüntülemelerde kardiyak MRI bulguları patolojik saptanmıştır. Hastaların kardiyak MR çekim süreleri, tedavi kesiminin ilk bir yılı içerisinde iken patolojik saptanmamış ancak ikinci yılında çekilen kardiyak MR görüntülerde kardiyotoksisite saptanmış idi. Yine de kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre hastaların görüntüleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların tedavi sonrası MR çekim zamanları, ilk iki yıl içinde veya daha sonrasında görülme durumuna göre kardiyotoksisite saptanma oranı da ayrıca incelenmiş olup bu değerlendirmede de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık ($p > 0.05$). Bu parametrenin daha geniş kapsamlı ve hasta sayısının daha fazla olduğu serilerde anlamlı çıkabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. 208 hastadan oluşan bu incelememizde hastaların 15'inde (%7.2) kardiyotoksisite geliştiğini saptadık. 15 hastada tespit edilen kardiyotoksisitenin 8'ini EKO ile, 8'ini MR ile saptadık. Bunlardan 1'inde hem EKO'da hem de MR'da kardiyotoksisite lehine bulgular mevcut idi.

2. Hastalara uygulanan tedavi protokollerine göre kardiyotoksite gelişme durumları incelendiğinde, NCI protokolü ile kardiyotoksisite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.044).

3. Bu çalışmada; hastanın tanı yaşı, kemoterapi başlama yaşı, prematürite öyküsü, cinsiyeti, geçmişteki pnömoni ve/veya myokardit öyküsü, covid-19 öyküsü, tümör yeri, metastaz varlığı, hastalığın risk grubu, verilen kemoterapötiklerin kümülatif dozları ve infüzyon süreleri, hastanın ferritin düzeyi, eritrosit transfüzyon sayısı ve toraksa RT alma öyküsü; antrasiklin kardiyotoksisitesi ile ilişkilendirilememiştir.

4. Kemoterapiye bağlı LVEF değerlerinde %60'ın altına düşüş oranları incelendiğinde, myokardit öyküsü olanlarda olmayanlara göre kemoterapiye bağlı LVEF'nin %60'ın altına düşme riski 10.953 kat daha yüksek saptanmıştır (p: 0.004).

5. Ayrıca bu çalışmada, eritrosit transfüzyon sayısı arttıkça LVEF'de %60'ın altına düşüş gelişmesinin 1.061 kat arttığını saptadık (p: 0.018).

6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki EF (%) ortalaması 68.51 ± 4.68 ve 64.99 ± 6.89 saptanmış olup EF (%) değerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki bu değişimi, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($z=5.039$, $p<0.001$). Bu veri; hastaların tedavi sonrasında LVEF değerlerinin, yaş grubuna göre patolojik sınırın altına inmesi bile başlangıca göre anlamlı düşüşler gösterdiğini kanıtlar niteliktedir.

7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKO ile bakılan LVDD ortalaması 38.31 ± 5.72 mm ve 40.54 ± 5.81 mm bulunmuş olup tedavi sonrasında LVDD değerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($z=2.794$, $p=0.005$).

8. Çalışmamızda, hastaların EKO bulguları tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış olup, tedavi öncesi tüm hastaların sol ventrikül fonksiyonları normal iken tedavi sonrasında disfonksiyon gelişen ve EKO bulguları patolojikleşen hastalar mevcut idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EKO bulgularındaki bu bozulma, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Q=8.000, p=0.005).

9. Kardiyotoksisite gelişme durumuna göre tedavi sonrası bakılan EKO için duyarlılık %53.33, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %96.39 olduğu tespit edilmiştir. Kardiyotoksisite gelişimine göre kardiyak MR için duyarlılık %100.00, seçicilik %100.00, pozitif tahmin değeri (PPV) %100.00, negatif tahmin değeri (NPV) %100.00'dür. Kardiyak MR verilerinin, EKO verilerine göre; pozitif ve negatif prediktif değeri, duyarlılık ve seçiciliğinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kardiyak MR görüntülemenin; klinik uygunsuz EKO bulguları olan, EKO'da borderline kabul edilen şüpheli verileri olan, tedavi öncesi EKO ile kıyaslandığında anlamlı değişiklikler olan ve EKO'da sistolik disfonksiyon ile uyumlu bulguları olan hastalarda muhakkak akla gelmesi ve şüphe halinde daha erken kardiyak MR görülmesinin, kardiyotoksisitenin tanınması, tedavisi ya da önlenmesi açısından büyük fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

10. Çalışmamızda; kardiyak MR görüntülemelerde sağ ventrikül fonksiyonları da değerlendirilmiş olup, 10 hastada sağ ventrikül kardiyotoksisitesi saptandı. Bu 10 hastanın üçünde eşlik eden sol ventrikül kardiyotoksisitesi de var iken bunlardan 7'sinin izole sağ ventrikül kardiyotoksisitesi mevcut idi. Antrasiklin grubu kemoterapi alan hastalarda hem kombine sağ ve sol ventrikül kardiyotoksisitesi hem de izole sağ ventrikül kardiyotoksisitesi görülebildiği sonucuna vardığımız bu çalışmadan yola çıkarak, antrasiklin kardiyotoksisitesi için yapılan ekokaryografilerde RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinin de faydalı olacağını düşünmekteyiz.

11. Kardiyak MR verilerine baktığımızda, LVSVI ve LVCOI değerlerindeki patolojik olma durumu da kardiyotoksisiteyi işaret etmekte olup, LVSVI patolojik olanlarda normal olanlara göre kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite olma riski 6.000 kat daha yüksektir. Bu parametreler de kardiyotoksisite değerlendirmesinde klinik pratikte EF'nin yanında değerlendirmeye alınabilir.

12. Hastaların kardiyak MR çekim süreleri, tedavi kesiminin ilk bir yılı içerisinde iken patolojik saptanmamış ancak ikinci yılında çekilen kardiyak MR görüntülerde kardiyotoksisite saptanmış idi. Yine de kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite durumuna göre hastaların görüntüleme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

13. Kardiyak MR incelemelerinde, hastalarımızın çoklu eritrosit transfüzyon öyküsü olması nedeni ile myokarda demir birikimi olabileceğini düşünerek değerlendirdiğimiz T2* analizinde, tüm T2* değerleri normal saptandı.



7. KAYNAKÇA

1. ACCIS-Childhood cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm.
2. M. Tezer Kutluk, Akif Yeşilipek. Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2023: 22 years of achievement (TPOG & TPHD). *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 10051) DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.10051.
3. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466-8.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979 ;91:710-7.
5. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C, et al. Cardiac Toxicity 4 to 20 Years after Completing Anthracycline Therapy, *JAMA* 1991; 266: 1672-1677.
6. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 1;116(3):442-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.064. Epub 2015 May 14. PMID: 26071994.
7. Boekel NB, Jacobse JN, Schaapveld M, Hooning MJ, Gietema JA, Duane FK, et al. Cardiovascular disease incidence after internal mammary chain irradiation and anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(4):408-418. doi: 10.1038/s41416-018-0159-x. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30065254; PMCID: PMC6133926.
8. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999. p.99. (Pub #99-4649).
9. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest*. 2001;19(3):292-315. doi: 10.1081/cnv-100102557. PMID: 11338887.
10. Data from the American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/about/key-statistics.html> (Accessed on June 01, 2023).
11. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1. PMID: 20213383.
12. Cole S, Gianferante DM, Zhu B, Mirabello L. Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. *Cancer*. 2022 Jun 1;128(11):2107-2118. doi: 10.1002/cncr.34163. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226758; PMCID: PMC11647566.
13. Cortés-Ciriano I, Lee JJ, Xi R, Jain D, Jung YL, Yang L, et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet*. 2020 Mar;52(3):331-341. doi: 10.1038/s41588-019-0576-7. Epub 2020 Feb 5. Erratum in: *Nat Genet*. 2023 May;55(5):893. doi: 10.1038/s41588-020-0634-1. Erratum in: *Nat Genet*. 2023 Jun;55(6):1076. doi: 10.1038/s41588-023-01315-z. PMID: 32025003; PMCID: PMC7058534.

14. Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *N Engl J Med*. 2021 Nov 25;385(22):2066-2076. doi: 10.1056/NEJMra2103423. PMID: 34818481.
15. Zhang C, Morimoto LM, de Smith AJ, Hansen HM, Gonzalez-Maya J, Endicott AA, et al. Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. *Cancer*. 2018 Sep 15;124(18):3742-3752. doi: 10.1002/cncr.31645. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30311632; PMCID: PMC6214707.
16. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:36-50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685685; PMCID: PMC6506906.
17. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1574-80. doi: 10.1200/JCO.2003.08.165. PMID: 12697883.
18. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2431-45. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.030. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21703851.
19. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment†. *Ann Oncol*. 2015;26(2):407-14.
20. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer*. 2002 Jun;38(9):1218-25. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00037-0. PMID: 12044509.
21. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1154-61. doi: 10.1002/cncr.21724. PMID: 16421923.
22. Bishop MW, Chang YC, Krailo MD, Meyers PA, Provisor AJ, Schwartz CL, et al. Assessing the Prognostic Significance of Histologic Response in Osteosarcoma: A Comparison of Outcomes on CCG-782 and INT0133-A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Oct;63(10):1737-43. doi: 10.1002/pbc.26034. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27128693; PMCID: PMC5136499.
23. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1396-1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27569442; PMCID: PMC5052459.

24. Krailo M, Ertel I, Makley J, Fryer CJ, Baum E, Weetman R, et al. A randomized study comparing high-dose methotrexate with moderate-dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1987;15(2):69-77. doi: 10.1002/mpo.2950150205. PMID: 3295501.
25. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):658-63. doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.658. PMID: 9469355.
26. Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer.* 2011 Jun 15;117(12):2770-8. doi: 10.1002/cncr.25715. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21656756; PMCID: PMC3535449.
27. Stea B, Cavazzana A, Kinsella TJ. Small-cell osteosarcoma: correlation of in vitro and clinical radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Nov;15(5):1233-8. doi: 10.1016/0360-3016(88)90209-x. PMID: 3182355.
28. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011 Oct 1;117(19):4522-30. doi: 10.1002/cncr.26037. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21448934; PMCID: PMC3716000.
29. Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):1136-41. doi: 10.1093/annonc/mdn731. Epub 2009 Jan 19. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):424. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.011. PMID: 19153114.
30. Bacci G, Rocca M, Salone M, Balladelli A, Ferrari S, Palmerini E, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol.* 2008 Nov 1;98(6):415-20. doi: 10.1002/jso.21140. PMID: 18792969.
31. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Ruggieri P, Avella M, Casadei R, et al. Osteosarcoma delle estremità con metastasi all'esordio. Risultati ottenuti con chemioterapia primaria seguita dall'intervento contemporaneo sulla lesione primitiva e metastatica [Osteosarcoma of the extremities metastatic at presentation. Results obtained with primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesion]. *Minerva Chir.* 1993 Jan;48(1-2):35-45. Italian. PMID: 8464555.
32. Bacci G, Picci P, Briccoli A, Avella M, Ferrari S, Femino FP, et al. Osteosarcoma of the extremity metastatic at presentation: results achieved in 26 patients treated with combined therapy (primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesions). *Tumori.* 1992 Jun 30;78(3):200-6. doi: 10.1177/030089169207800311. PMID: 1440945.
33. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, et al. Prognostic factors

- in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3108-14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108. PMID: 10963639.
34. Rehman R, Osto M, Parry N, Awada N, Agemy J, Arianpour K, et al. Ewing Sarcoma of the Craniofacial Bones: A Qualitative Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr;166(4):608-614. doi: 10.1177/01945998211022228. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255595.
 35. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 May;82(5):667-74. doi: 10.2106/00004623-200005000-00007. PMID: 10819277.
 36. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep*. 2001 May-Jun;8(3):553-6. doi: 10.3892/or.8.3.553. PMID: 11295079.
 37. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide--a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2873-6. doi: 10.1200/JCO.2004.01.041. PMID: 15254055.
 38. Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, Frassica FJ, Smithson WA. Extrasosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases. *Cancer*. 1989 Oct 1;64(7):1548-53. doi: 10.1002/1097-0142(19891001)64:7<1548::aid-cnrcr2820640733>3.0.co;2-w. PMID: 2776115.
 39. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):237-46. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988217. PMID: 8988217.
 40. Cederberg KB, Iyer RS, Chaturvedi A, McCarville MB, McDaniel JD, Sandberg JK, et al. Imaging of pediatric bone tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jun;70 Suppl 4(Suppl 4):e30000. doi: 10.1002/pbc.30000. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36250990; PMCID: PMC10661611.
 41. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3628-33. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3628. PMID: 9817284.
 42. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Aug 1;42(1):125-35. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00191-6. PMID: 9747829.
 43. Wexler LH, DeLaney TF, Tsokos M, Avila N, Steinberg SM, Weaver-McClure L, et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):901-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<901::AID-CNCR30>3.0.CO;2-X. Erratum in: *Cancer* 1997 Feb

15;79(4):867. PMID: 8756388.

44. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Oct 29;400(10362):1513-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1. PMID: 36522207.
45. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4385-93. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720. PMID: 18802150.
46. Arai Y, Kun LE, Brooks MT, Fairclough DL, Fontanesi J, Meyer WH, et al. Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Nov;21(6):1501-8. doi: 10.1016/0360-3016(91)90325-x. PMID: 1938559.
47. Merchant TE, Kushner BH, Sheldon JM, LaQuaglia M, Healey JH. Effect of low-dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Aug;33(2):65-70. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199908)33:2<65::aid-mpo1>3.0.co;2-l. PMID: 10398178.
48. Leavey PJ, Laack NN, Krailo MD, Buxton A, Randall RL, DuBois SG, et al. Phase III Trial Adding Vincristine-Topotecan-Cyclophosphamide to the Initial Treatment of Patients With Nonmetastatic Ewing Sarcoma: A Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4029-4038. doi: 10.1200/JCO.21.00358. Epub 2021 Oct 15. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jul 20;40(21):2393. doi: 10.1200/JCO.22.01234. PMID: 34652968; PMCID: PMC8677904.
49. Sinha, B.K., Trush, M.A., Kennedy, K.A., Mimnaugh, E.G. (1984) Enzymatic activation and binding of adriamycin to nuclear DNA. *Cancer Research*, 44(7), 2892-2896.
50. Gewirtz DA (April 1999). "A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin". *Biochemical Pharmacology*. 57 (7): 727-41. doi:10.1016/S0006-2952(98)00307-4. PMID 10075079.
51. Pommier, Y., Pourquier, P., Fan, Y., Strumberg, D. (1998) Mechanism of action of eukaryotic DNA topoisomerase I and drugs targeted to the enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1400(1-3), 83-105.
52. Daugaard, G., Lassen, U., Bie, P., Pedersen, E.B., Jensen, K.T., Abildgaard, U., et al. (2005) Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 7(1), 87-93.
53. Siveski-Iliskovic N, Kaul N, Singal PK. Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation*. 1994;89(6):2829-35.

54. Link, G., Tirosh, R., Pinson, A., Hershko, C. (1996) Role of iron in the potentiation of anthracycline cardiotoxicity: identification of heart cell mitochondria as a major site of iron-anthracycline interaction. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 127(3), 272-278.
55. Moore, L., Landon, E.J., Cooney, D.A. (1977) Inhibition of the cardiac mitochondrial calcium pump by adriamycin in vitro. *Biochemical Medicine*, 18(2), 131-138.
56. Fornari FA, Randolph JK, Yalowich JC, Ritke MK, Gewirtz DA (Nisan 1994). "MCF-7 meme tümörü hücrelerinde doksorubisinin DNA gevşemesine müdahalesi". *Moleküler Farmakoloji* . 45 (4): 649–656. PMID 8183243.
57. Giorgio M, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56:185-229.
58. Mitani, I., Jain, D., Joska, T.M., Burtness, B., Zaret, B.L. (2003) Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *Journal of Nuclear Cardiology*, 10(2), 132-139.
59. Lipschultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury. *American Heart Association* 1997; 96: 2641-2648.
60. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun;16(6):315. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4. PMID: 24748018.
61. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2749-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560. PMID: 23212997; PMCID: PMC3667651.
62. Tan TC, Neilan TG, Francis S, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol*. 2015 Jul 1;5(3):1517-40. doi: 10.1002/cphy.c140059. PMID: 26140726.
63. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):617-30. doi: 10.1172/JCI72931. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24382354; PMCID: PMC3904631.
64. Lipshultz, S.E., Colan, S.D., Gelber, R.D., Perez-Atayde, A.R., Sallan, S.E., Sanders, S.P. (1991) Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 324(12), 808-815.
65. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(6):873-9.
66. Shan, K., Lincoff, A.M., Young, J.B. (1996) Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*, 125(1), 47-58.

67. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crofts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid.* 2022 Sep;1(9):10.1056/evidoa2200097. doi: 10.1056/evidoa2200097. Epub 2022 Aug 18. PMID: 36908314; PMCID: PMC9997095.
68. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, 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 Sep 1;5(5):596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22744937; PMCID: PMC3703313.
69. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009 Dec 8;339:b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606. PMID: 19996459; PMCID: PMC3266843.
70. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 10;30(23):2876-84. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3584. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22802310; PMCID: PMC3671529.
71. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407. PMID: 12767102.
72. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008;31(6):459- 67.
73. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 1995 Jun 29;332(26):1738-43. doi: 10.1056/NEJM199506293322602. PMID: 7760889.
74. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1864-71. doi: 10.1200/JCO.2004.06.033. PMID: 15143078.
75. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, Yu H, et al. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 29;8:736854. doi: 10.3389/fcvm.2021.736854. PMID: 34660739; PMCID: PMC8511483.
76. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3673-80. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002505; PMCID: PMC3804290.
77. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010 Jun 29;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337. PMID: 20587042; PMCID: PMC2907344.

78. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1;5(6):864-871. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6634. PMID: 30703192; PMCID: PMC6490232.
79. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J.* 2018 Mar 7;39(10):839. doi: 10.1093/eurheartj/ehw562. PMID: 27567406.
80. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda konjestif kalp yetmezliği. *Kanser* 2003; 97:2869.
81. Danesi R, Fogli S, Gennari A, Conte P, Del Tacca M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):431-44. doi: 10.2165/00003088-200241060-00004. PMID: 12074691.
82. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982 Feb;96(2):133-9. doi: 10.7326/0003-4819-96-2-133. PMID: 7059060.
83. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 3;3(3):CD005008. doi: 10.1002/14651858.CD005008.pub4. PMID: 26938118; PMCID: PMC6457744.
84. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Ehrhardt MJ, Yasui Y, Duprez D, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2020 Jan 15;368:l6794. doi: 10.1136/bmj.l6794. PMID: 31941657; PMCID: PMC7190022.
85. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10;28(8):1308-15. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2267. Epub 2010 Feb 8. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3205. PMID: 20142603.
86. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1994 Mar;12(3):447-53. doi: 10.1200/JCO.1994.12.3.447. PMID: 8120544.
87. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1081-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.022. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446057.
88. Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7775-6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1558. PMID: 16258081.

89. Kettunen R, Huikuri HV, Oikarinen A, Takkunen JT. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol.* 1995 Sep;75(5):391-2. doi: 10.2340/0001555575391392. PMID: 8615061.
90. Zabernigg A, Gatringer C. Myocardial infarction associated with vinorelbine (Navelbine). *Eur J Cancer.* 1996 Aug;32A(9):1618-9. doi: 10.1016/0959-8049(96)00141-4. PMID: 8911131.
91. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1215-23. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1215. PMID: 2045862.
92. Kanda Y, Matsumura T, Maki K, Matsuyama T, Chiba S, Hirai H. Fatal cardiac toxicity in two patients receiving same-day administration of cyclophosphamide and cytarabine as conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2001 Sep;86(9):1002-3. Erratum in: *Haematologica* 2001 Oct;86(10):following 1120. PMID: 11532636.
93. Ishida S, Doki N, Shingai N, Yoshioka K, Kakihana K, Sakamaki H, et al. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Ann Hematol.* 2016 Jun;95(7):1145-50. doi: 10.1007/s00277-016-2654-6. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27079957.
94. Kandyliis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(6):395-6. doi: 10.1007/BF00257451. PMID: 2791194.
95. Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1989 Sep;7(9):1208-16. doi: 10.1200/JCO.1989.7.9.1208. PMID: 2504890.
96. Mortimer JE, Crowley J, Eyre H, Weiden P, Eltringham J, Stuckey WJ. A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A Southwest Oncology Group study. *Cancer.* 1992 Mar 1;69(5):1220-3. doi: 10.1002/cncr.2820690525. PMID: 1310889.
97. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J.* 1991 Jun;12(6):748-50. PMID: 1713559.
98. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2020 Nov;2(4):539-552. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.006. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33364618; PMCID: PMC7757557.
99. Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(2): 394-401.
100. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular Pharmacology of the Interaction of Anthracyclines with Iron. *Mol Pharmacol* 2005; 68: 261-271.
101. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of Tests for

- Monitoring Doxorubicin-induced Cardiomyopathy. *Oncology* 1996; 53: 461-470.
102. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
 103. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):977-82. doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79. Epub 2003 Aug 11. PMID: 12912813.
 104. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firsche C, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*. 2005 Mar;26(6):607-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehi083. Epub 2004 Dec 17. PMID: 15618026.
 105. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):77-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23199515.
 106. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2012 Dec 1;110(11):1679-86. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.040. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22917553; PMCID: PMC3496816.
 107. Feng L, Srichai MB, Lim RP, Harrison A, King W, Adluru G, et al. Highly accelerated real-time cardiac cine MRI using k-t SPARSE-SENSE. *Magn Reson Med*. 2013 Jul;70(1):64-74. doi: 10.1002/mrm.24440. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22887290; PMCID: PMC3504620.
 108. Jeong D, Schiebler ML, Lai P, Wang K, Vigen KK, François CJ. Single breath hold 3D cardiac cine MRI using kat-ARC: preliminary results at 1.5T. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;31(4):851-7. doi: 10.1007/s10554-015-0615-0. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25680356.
 109. Díaz A, Zócalo Y, Bia D. Reference Intervals and Percentile Curves of Echocardiographic Left Ventricular Mass, Relative Wall Thickness and Ejection Fraction in Healthy Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2019 Feb;40(2):283-301. doi: 10.1007/s00246-018-2000-y. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288599.
 110. Kawel-Boehm, N., Hetzel, S.J., Ambale-Venkatesh, B. et al. Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 22, 87 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3>.
 111. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1572-82. doi: 10.1056/NEJMsa060185. PMID: 17035650.
 112. Heemelaar JC, Speetjens FM, Al Jaff AAM, Evenhuis RE, Polomski EAS, Mertens BJA, et al.

- Impact of Age at Diagnosis on Cardiotoxicity in High-Grade Osteosarcoma and Ewing Sarcoma Patients. *JACC CardioOncol.* 2023 Feb 21;5(1):117-127. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.016. PMID: 36875898; PMCID: PMC9982211.
113. Nazir MS, Okafor J, Murphy T, Andres MS, Ramalingam S, Rosen SD, et al. Echocardiography versus Cardiac MRI for Measurement of Left Ventricular Ejection Fraction in Individuals with Cancer and Suspected Cardiotoxicity. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2024 Feb;6(1):e230048. doi: 10.1148/ryct.230048. Erratum in: *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2024 Feb;6(1):e249003. doi: 10.1148/ryct.249003. PMID: 38206164; PMCID: PMC10912891.
114. Meier C, Eisenblätter M, Gielen S. Myocardial Late Gadolinium Enhancement (LGE) in Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR)-An Important Risk Marker for Cardiac Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024 Jan 26;11(2):40. doi: 10.3390/jcdd11020040. PMID: 38392254; PMCID: PMC10888577.
115. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2 * mapping: Techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Nov;52(5):1340-1351. doi: 10.1002/jmri.27023. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31837078; PMCID: PMC7687175.
116. Marín Rodríguez C, Sánchez Alegre ML, Lancharro Zapata Á, Alarcón Rodríguez J. What radiologists need to know about the pulmonary–systemic flow ratio (Qp/Qs): What it is, how to calculate it, and what it is for. *Radiol Engl Ed.* 01 Eylül 2015;57(5):369-79.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Seray TEPELİ AYDIN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2021-Halen devam etmekte)

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2014-2020)

Denizli Anadolu Lisesi (2010-2014)

Doğan Demircioğlu Emsan İlköğretim Okulu (2002-2010)

III- Ünvanları

Tıp Doktoru-2020

IV- Mesleki Deneyimi

1. Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ekim 2020- Ocak 2021) (Pratisyen Hekim)
2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (Şubat 2021-halen devam etmekte) (Uzmanlık Eğitimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

V- Bilimsel Etkinlikleri


1. Aralık 2024 Ankara, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği Solunum Yolu Enfeksiyonları Kursu
2. Ekim 2024 Ankara, 1. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatri Kongresi
3. Ekim 2024 Ankara, İnvaziv Meningokok ve Rotavirüs Hastalıklarına Karşı Bağışıklamanın Önemi
4. Ekim 2024 Ankara, Olgularla Bebek Beslenmesinde Fermantasyonun Yeri
5. Eylül 2024 Diyarbakır, 4. Doğu Pediatri Kongresi
6. Haziran 2024 Ankara, Çocuktan Erişkin Yaşa Karaciğer Hastalıkları

7. Haziran 2023 Sakarya, Pediatriye Mikrobiyom Yönetimi
8. Mayıs 2023 Ankara, Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi
9. Mart 2023 Anlana, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu
10. Aralık 2022 Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-Çocuklarda İleri Yaşam Desteği (ÇİYAD)
11. Kasım 2022 Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi
12. Nisan 2017 İstanbul, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Topluluğu Nöropsikiyatri ve Kognitif Bilimler Kongresi



9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E2-24-6187 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde yapılması planlanan; Prof. Dr. Neriman SARI'nın sorumlu araştırmacısı olduğu "Antrasiklin Grubu Kemoterapotik Alan Kemik Sarkomlu Hastalardaki Kardiyotoksisiteyi Etkileyen Faktörler" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

07/02/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antrasiklin Grubu Kemoterapötik Alan Kemik Sarkomlu Hastalardaki Kardiyotoksisiteyi Etkileyen Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neriman SARI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Seray Tepeli AYDIN'ın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
			ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antrasiklin Grubu Kemoterapotik Alan Kemik Sarkomlu Hastalardaki Kardiyotoksisiteyi Etkileyen Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-24-6187		Tarih: 07/02/2024	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antrasiklin Grubu Kemoterapötik Alan Kemik Sarkomlu Hastalardaki Kardiyotoksisiteyi Etkileyen Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza
			E	K	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ilkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Erhan BAYSAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Seray TEPELİ AYDIN
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	05/02/2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	05/05/2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. Neriman SARI

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Antrasiklin grubu kemoterapötik alan kemik sarkomlu hastalardaki kardiyotoksisiteyi etkileyen faktörler
I-Araştırma Sorusu (Research problem) Çocuk Onkoloji kliniğinde antrasiklin grubu ilaçlarla tedavi edilen kemik sarkomlu hastalarda gelişen kardiyotoksisiteyi tetikleyen, arttıran ve/veya hızlandıran faktörler nelerdir?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) <p>Çocuk Onkoloji kliniğindeki kemoterapi protokolleri içerisinde sık kullanılan ve kardiyotoksosite etkisi olduğu bilinen antrasiklin grubu kemoterapotikler; temel olarak sistolik disfonksiyon ve kalp yetersizliği ile prezente olur ve kümülatif doz ilişkilidir. Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksositeyi açıklamak için birçok mekanizma varsayılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanları; DNA, RNA, proteinler ve membran lipidlerine zarar veren aşırı reaktif oksijen türlerinin ve oksijen serbest radikallerinin üretilmesi ve bunun sonucunda kardiyomyosit ölümüyle sonuçlanan kardiyotoksosite mekanizmasıdır. Tedaviye başlamadan önce bazal ekokardiyografik değerlendirme bütün hastalara önerilmekte ve kliniğimizde yapılmaktadır. Antrasiklin grubu kemoterapotiklerin bu etkisi bilinmekle beraber; kardiyotoksitenin gelişim hızını, toksisite ciddiyetini etkileyen bazı risk faktörleri de mevcuttur. Hastanın bazal ferritin yükü, sık kan transfüzyonu yapılması, prematurite gibi faktörlerin mevcut olması, kardiyotoksosite ciddiyetini ve gelişim hızını arttırmakta olup çalışmamız, bu faktörlerin etkisi üzerinde durmaktadır.</p>
3-Araştırma amacı (Objectives) <p>Antrasiklin grubu kemoterapotiklerin kardiyotoksosite geliştirme riskini arttıran faktörleri incelemeyi, kardiyak tarama sıklığını ve/veya metodunu güncellememiz gereken durumları ortaya çıkarmayı, gelecekte mümkünse tespit edilen bu risk faktörlerini azaltmayı amaçlamaktayız.</p>
4-Hipotez (Hypothesis) <p>Hastanın kemoterapi sırasındaki yaşı, prematurite, antrasiklin kümülatif dozu, antrasiklin uygulama süresi ve sıklığı, kan transfüzyon sıklığı, ferritin yükü, protokol dahilinde aldığı diğer kemoterapi ilaçları, akciğer-mediastene radyoterapi almış olması, geçirilmiş pnömoni, myokardit öyküsü antrasiklin grubu kemoterapotiklerin kardiyotoksitesini etkilemektedir.</p>
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) <p>Kesitsel, retrospektif araştırma</p>
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) <p>Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği ve Çocuk Kardiyoloji Kliniği</p>
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) <p>1991-2023 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Hastanesi-Çocuk Onkoloji Kliniği, Ankara Çocuk Hematoloji-Onkoloji Çocuk Hastanesi-Çocuk Onkoloji Kliniği ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde tanı alan ve tedavi edilen kemik sarkomlu 0-25 yaş hastalar</p>
8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) <p>Antrasiklin grubu kemoterapi rejimi alan kemik sarkomlu hastalardaki kardiyotoksosite riski, kardiyotoksositeye neden olan risk faktörleri</p>
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) <p>01 Kasım 2023- 31 Mayıs 2024: dosyaların ve hastane kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi 01 Haziran 2024-30 Haziran 2024: istatistiksel analiz 01 Temmuz 2024-30 Kasım 2024: tez yazımı 01 Aralık 2024-28 Şubat 2024: makale yazımı</p>
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

1991 yılından itibaren tanı alan 500 kemik sarkomlu hasta çalışmaya dahil edilecektir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Sonuçlar SPSS 22 paket programına girilecek, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise minimum, ortalama, ortanca, maksimum ve standart sapma olarak verilecektir. Kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-Kare testleri ile analiz edilecektir. Sürekli değişkenlerdeki parametrik verilerin analizinde Student T Testi, ANOVA ve Pearson Korelasyon; nonparametrik verilerin analizinde Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Spearman Korelasyon Testleri kullanılacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırmanın, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalarına uygun olarak, araştırma etik kuralları çerçevesinde yapılması planlanmaktadır.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Çocukluk çağı, antrasiklin grubu kemoterapotikler, kardiyotoksisite, prematurite, ferritin yükü, kan transfüzyonu

Tez Danışmanı
Prof. Dr Neriman Sarı

Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Namık Yasar Özbek