

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**HER-2 POZİTİF MEME KARSİNOMU HASTALARINDA
SİSTEMİK VE LOKAL ADJUVAN TEDAVİLERİN
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. METE YILMAZ**

İZMİR-2015

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**HER-2 POZİTİF MEME KARSİNOMU HASTALARINDA
SİSTEMİK VE LOKAL ADJUVAN TEDAVİLERİN
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. METE YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEMA GÜNERİ**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana her zaman yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Nezihi BARIŐ, Prof. Dr. A. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Uzm. Dr. Hüseyin DURSUN, Uzm. Dr. E. Evren Özcan ve Uzm. Dr. Ebru ÖZPELİT'e teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında katkıları bulunan; tez danışmanım Prof. Dr. Sema GÜNERİ'ye, Prof.Dr. H. M. Binnaz DEMİRKAN'a, Dr. Yasin SAĞLAM'a, Uzm. Dr. Murat Keser, Efsun KESAL'a, hastalarımıza, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda görevli doktor, hemşire, personel ve bütün diğer çalışanlara teşekkür ederim.

Başta sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem ve ablam olmak üzere yetişmemde emeği olan herkese sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Mete Yılmaz
İzmir-2015

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi..	5
2. 1. 1. Ekokardiyografi.....	5
2. 1. 2. Nükleer görüntüleme yöntemleri.....	7
2. 1. 3. Manyetik rezonans görüntüleme	7
2. 1. 4. Pozitron emisyon tomografi	8
2. 2. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları	8
2. 2. 1. Kanser tedavisi ilişkili miyokard hasarı ve kalp yetmezliği	9
2. 2. 1. 1. Tip 1 miyokard hasarına sebep olan ajanlar: antrasiklinler	9
2. 2. 1. 2. Tip 2 miyokard hasarına sebep olan ajanlar	15
2. 2. 2. Miyokard iskemisi.....	20
2. 2. 3. Tromboembolizm.....	21
2. 2. 4. Hipertansiyon.....	22
2. 2. 5. Aritmi	22
2. 2. 6. Perikardit	23
2. 2. 7. Pulmoner hipertansiyon.....	24
2. 3. Kanser hastasında kardiyak takip	25

2. 4. 1. Miyokardiyal biyopsi.....	25
2. 4. 2. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu.....	25
2. 4. 3. Serum biyobelirteçleri	30
2. 4. 3. 1. Troponinler.....	30
2. 4. 3. 2. Natriüretik peptidler	31
3. ÇALIŞMANIN AMACI	33
4. MATERYAL VE METOD.....	34
4. 1. Çalışma planı.....	34
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	38
6. BULGULAR	39
6. 1. Hastaların özellikleri ve demografik veriler.....	39
7. TARTIŞMA.....	52
8. SONUÇ	59
9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	60
10. ÖZET.....	61
11. İNGİLİZCE ÖZET	65
11. KAYNAKLAR.....	65

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Farklı tip antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite karakteristikleri	12
Tablo 2: Meme kanser tedavisi sırasında ve hemen sonrasında STE ile değerlendirilen duvar deformasyonu klinik çalışmaları	27
Tablo 3: Global longitudinal strainin (GLS) avantajları ve kısıtlılıkları	29
Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların almış oldukları sistemik kemoterapötik ajanların kümülatif dozları	36
Tablo 5: New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) kalp yetersizliği sınıflaması.....	37
Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri.....	39
Tablo 7: Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi öncesindeki klinik ve patolojik özellikleri.....	40
Tablo 8: Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi öncesindeki arteryel kan basıncı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ölçümleri.....	41
Tablo 9: Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi sonrası arteryel kan basıncı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ölçümleri.....	43
Tablo 10: LVEF ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi.....	44
Tablo 11: Anlamlı değişim izlenen parametrelerin ortalamaları ve p değerleri.....	46
Tablo 12: PAB ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi	47
Tablo 13: diyastolik kan basıncı ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi	48

Tablo 14:LAç ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi.....	49
Tablo 15: QTd ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi.....	50
Tablo 16:Kardiyotoksisite gelişen hastaların özellikleri	51

GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitenin mekanizması.....	13
Şekil 2: Monoklonal antikorların etki mekanizması	17
Şekil 3: HER-2 sinyal kaskadı. Transmembran tirozin kinaz büyüme faktörlerinin HER ailesi üyeleri	18
Grafik 1: Adjuvan trastuzumab tedavisinin bitiminden itibaren son ölçümlerin alındığı zamana kadar geçen süreler	42
Grafik 2: Ölçümler arasındaki farkların ortalamaları ve p değerleri	45

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Aİ	: Aromataz İnhibitörü
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
ATP	: Adenozin Trifosfat
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptid
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleikasit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ER	: Östrojen reseptörü
GLS	: Global longitudinal strain
HER/EGFR	: Human epidermal growth factor receptor
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KH	: Kalp Hızı
LAç	: Sol Atrium Çapı
LVDD	: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
LVEDç	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVESç	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVPD	: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleikasit
mtDNA	: Mitokondrial Deoksiribonükleikasit
MUGA	: Multigated Acquisition
NB	: Nabız Basıncı
NYHA	: New York Heart Association
OR	: Odds Ratio

PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PR	: Progesteron Reseptörü
QTd	: QTdispersiyonu
QTc	: Düzeltilmiş QT
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
ss	: Standart Sapma
STE	: Speckle-Tracking Echocardiography
TDI	: Doku Doppler Görüntüleme
TopII	: Topoizomeraz İki
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization
5FU	: Beş Fluorourasil
ΔGLS	: Global Longitudinal Strain İndex

1. GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Kadınlarda en sık görülen kanser tipi olmasının yanında diğer kanser çeşitleri arasında ciddi bir mortalite sebebidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre kadın nüfusta görülen kanserlerin üçte birini oluşturmaktadır [1]. Ülkemizde meme kanseri, kadınlarda görülen malign karakterli tümörler içerisinde %24,9 sıklıkla ilk sıradadır ve akciğer kanserinden sonra kanser ile ilişkili mortalitenin en sık sebebidir [2].

Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin iç içe geçmesi, bu tedavilerle ilişkili ve kanser seyrinde görülebilen komplikasyonların sıklığı nedeniyle çoğunlukla multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Sık kullanılmakta olan kemoterapötiklerden antrasiklinlerin kümülatif doz bağımlı olarak kardiyotoksositeye sebep olduğunun anlaşılması [3-7] ile beraber 1970'lerden itibaren kanser hastalarında kardiyak fonksiyon bozukluğu konusu onkolog ve kardiyologlar için önem kazanmaya başlamıştır. Human epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER-2) aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu bütün meme kanserlerinin %20-25'inde tespit edilmektedir[8,9]. Meme kanserinde HER-2 pozitifliği kötü prognoz, standart tedavilere direnç, erken nüks riski, daha kısa hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalımla ilişkilidir [10,11]. Trastuzumab HER-2'ye karşı geliştirilmiş klinik yararı kanıtlanmış olan monoklonal bir antikordur [12-19]. Önce HER-2 aşırı ekspresyonu olan metastatik meme kanserinde etkinliğinin gösterilmesi ve takiben metastatik ve adjuvan kullanımdaki yararının birçok çalışmada gösterilmesi ile yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 1998 yılında önce metastatik hastalık, 2006 yılında ise adjuvan kullanım için onay almıştır. Meme kanseri tedavisinde antrasiklinler ve trastuzumab köşe taşı tedaviler olup, erken evre ve ileri hastalıkta tedavide çok önemli değişikliğe neden olmuşlardır.

Ancak hem antrasiklinlerin hem de trastuzumabın kardiyotoksik etkileri kullanımlarını kısıtlayan önemli bir etkidir. Trastuzumabın en önemli kardiyotoksik etkisi kardiyomiyopatidir. Buna yönelik olarak hastalarda kardiyomiyopati açısından rutin ekokardiyografi kontrolü yapılması uluslararası onkoloji ve kardiyoloji kılavuzlarında önerilmektedir [20-22]. Kardiyomiyopatinin erken tanınması amacıyla diyastolik ekokardiyografi parametrelerinin ve sol ventrikül duvar kısalma oranının kullanılabileceğini destekleyen umut verici çalışmalar bulunmaktadır [23-31], fakat bu konuda hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Trastuzumabın hipertansiyon, hipotansiyon, aritmi gibi saptanmış diğer kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili olarak literatürde az hasta sayısı ile yapılmış çalışmalar ve münferit vaka bildirimleri bulunmaktadır. İlacı alan hastalar için kardiyomiyopatiye göre daha nadir görülen bu yan etkiler de dahil olmak üzere kardiyak takip ile ilgili sistematik öneriler yoktur. Trastuzumab alan meme karsinomu hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttıran kardiyovasküler yan etkilerin tanımlanması, monitörizasyonu ve tedavisi diğer kanser tiplerine göre nispeten iyi yaşam beklentisi olan meme kanserli hastalarda önem arz etmektedir.

Trastuzumabın adjuvan kullanımı sırasında eş zamanlı radyasyon tedavisi ile birlikte veya ardışık olarak kullanılmasına sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak bu tür birlikteliğin ek yan etki riski henüz tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların tamamına, mastektomi uygulanan hastalarda ise lenf bezi tutulumu olanlar ile lenf bezi temiz fakat tümör boyutu 5 cm üzerinde olan hastalar başta olmak üzere çok geniş bir hasta popülasyonuna postoperatif radyoterapi uygulanmaktadır [32,33]. Radyoterapiye bağlı yan etkiler uygulanan bölge ve açı ile direkt ilişki içindedir. Özellikle sol meme ve göğüs duvarına alınan radyoterapide etkilenen organlar içinde kalp ilk akla gelendir. İstenmeyen kardiyak etkiler akut perikardit gibi erken dönem değişiklikleri ile ortaya çıkabileceği gibi koroner arter hastalığı kalp kapak patolojileri ve kardiyomiyopati gibi on yıllar sonra oluşan komplikasyonlarla da izlenebilir.

Bu çalışmada kendi merkezimizde HER-2 pozitif olan meme karsinomu hastalarında özellikle "trastuzumab" olmak üzere uygulanan sistemik ve lokal adjuvan tedavilerin kardiyovasküler sisteme etkisini araştırmayı ve bu hastaların kardiyak takibine ilişkin verileri arttırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO; World Health Organization) yayınladığı 2012 raporunda 1,7 milyon yeni tanı meme kanseri bildirilmiştir [34]. Dünya Meme Kanseri Konferansı (World Conference on Breast Cancer) verilerine göre her yıl meme kanserinden 400,000 insan hayatını kaybetmektedir s. Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra en ölümcül kanser çeşididir [35]. Son yıllarda erken tanı ve adjuvan tedavilerin etkinliğinin artması sebebiyle bu hastalarda beklenen yaşam süreleri umut verici şekilde artmıştır. ABD'de 1999-2005 yılları arasında tanı alan meme kanseri vakalarının 5 yıllık sağ kalım oranları %80-85 olarak tahmin edilmektedir. Hastalık lokalize olarak yakalanmış ve henüz vücudun farklı dokularına yayılım göstermemişse, bu oranlar 97%'nin üzerine çıkmaktadır [36,37].

Kanser hastalarında kansere veya kanser tedavisine bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar sıkça ortaya çıkmaktadır. Kimi zaman bu durum altta yatan primer kardiyovasküler patolojiden de kaynaklanabilir. Fakat kanser hastalarında izlenen birçok farklı klinik tablo tanı konulmasında güçlükler yol açabilmektedir. Bu yan etkilerin ortaya konulması için ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Meme kanseri hastalarında medyan yaşın 60'ın üzerine çıkması eşlik eden kardiyovasküler hastalık görülme sıklığını arttırmıştır. Beklenen sağ kalım oranlarındaki artışlar hastaların takibini ve kanser tedavisinde uygulanan ajanların ileri dönem toksik etkilerinin değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı konuyla ilgilenen klinisyenler tedavi seçimlerinde kardiyovasküler yan etkileri az olan kombinasyonları tercih etmektedirler.

2. 1. Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi

Kanser hastalarının değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene önemli bir yer tutar. Klinisyenin yapacağı görüntüleme yöntemleri laboratuvar analizleri ve girişimsel değerlendirme yöntemlerinin planlanmasında temel oluşturmaktadır. Anemnezde genel hatlarıyla koroner arter hastalığı hikayesi ve risk faktörleri, kalp yetmezliği ve aritmi hikayesi üzerinde durulmalıdır. Fizik muayenede mutlaka kan basıncı ölçülmelidir. Kemoterapi infüzyonu sırasında özellikle fluorourasil ve paklitaksel uygulamasında vital parametreler izlenmelidir. Kalp ve akciğer oskültasyonu yapılmalı, hasta boyun venöz dolgunluğu, pretibial ödem, hepatojuguler reflü açısından değerlendirilmelidir. Antrasiklin tedavisi planlanan her hastada bazal klinik ve elektrokardiyografi değerlendirmesi yapılmalıdır. Elektrokardiyografi ve klinik kardiyovasküler değerlendirme antrasiklinler, paklitaksel ve hedefe yönelik ilaçlarla yapılacak olan antikanser tedaviye başlamadan önce kardiyomiyopati, kalbin ileti sistemindeki patolojiler ve QT intervalinin izlenmesinde yararlıdır. Riskli hastalarda ekokardiyografi, radyolojik incelemeler ve girişimsel tekniklerin kullanılacağı ileri değerlendirme planlanır.

2. 1. 1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) kanser hastalarının değerlendirilmesinde rutin klinik pratikte en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Kardiyak fonksiyonlardaki azalmayı saptama kabiliyeti manyetik rezonans (MRG) ve nükleer görüntüleme yöntemleri gibi diğer tekniklere göre nispeten düşük olmasına rağmen kullanım kolaylığı, ulaşılabilirlik, güvenlik ve maliyet avantajlarının bulunması EKO'yu cazip hale getirmektedir [38-40]. Kardiyak kontraktıl disfonksiyon ve kardiyak yapıların değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Sistolik fonksiyonları gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) sıklıkla ölçülen parametredir. Ayrıca duvar hareketleri, perikard ve kapak fonksiyonları ile ilgili değerlendirmeler yapılabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ventrikül duvarındaki gerilim ve gerilim oranı (strain and strain rate) gibi yeni EKO parametrelerinin kanser tedavisi ilişkili erken kardiyotoksisitenin gösterilmesinde geleneksel olarak yapılan sol ventrikül EF (LVEF) ölçümüne göre daha üstün olduğu anlaşılmıştır [23-31].

Kanser tedavisi ilişkili sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun erken evrelerinde histolojik düzeyde değişiklikler meydana gelmesine karşı, sistolik fonksiyonların kötüleşmesi ve LVEF düşüşü sadece önemli miyokard hasarı geliştikten sonra gözlenebilir. Birçok çalışmada sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklerin sistolik fonksiyonlardan önce ortaya çıktığı gösterilmiştir [41-43]. Diyastolik fonksiyonların doku doppler görüntüleme (TDI) ölçümleri ile değerlendirilmesi kardiyotoksisitenin kemoterapi ilişkili ortaya çıktığı hasta gurubunda daha yararlı görünmektedir [44-46]. Bu hasta gurubunun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir [20]. Mitral akım paterni ve doku doppler diyastolik parametreleri ile değerlendirilen diyastolik ve sistolik fonksiyon değişiklikleri arasında bağlantı saptanmış olsa da; kanser hastalarında hastalık seyirinde veya kemoterapiye bağlı gelişen bulantı kusma ve diyare gibi sıkça izlenen yan etkiler sebebiyle kardiyak dolum basınçlarının değişken olması ve klinik olarak aşikar kardiyotoksisiteyi öngörmedeki yararının net olmaması diyastolik parametrelerin yararı konusundaki soru işaretlerinin devam etmesine yol açmıştır.

Umut vadeden duvar gerilimi ve gerilim oranı ve diyastolik parametrelerin yararını gösteren çalışmalar hasta sayısının 20 civarında olduğu küçük çalışmalardır ve kanser hastalarının rutin kardiyak takibinde kullanımı için hala daha fazla veriye ihtiyaç vardır. **ESMO (European Society of Medical Oncology) tarafından 60 yaş üzerinde, daha önce mediastinal radyoterapi öyküsü olan veya kardiyovasküler risk faktörleri bulunan her hastada monoklonal antikor ve/veya antrasiklin gurupları ile yapılacak tedavi öncesinde doppler EKO önerilmektedir** [20].

2. 1. 2. Nükleer görüntüleme yöntemleri

Nükleer görüntüleme yöntemleri, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, iskemi varlığını ve derecesini belirlemede önemli bilgiler sağlar. Kardiyotoksik ajanlarla tedavi edilen hastalarda LVEF değerlendirmede radyonüklid ventrikülografi (MUGA: multigated acquisition) oldukça kullanışlı bir tetkiktir. MUGA kardiyak kan havuzundaki ^{99m}Tc-eritrositlerin alfa ve gama kameraları yardımıyla izlenmesi esasına dayanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Çok merkezli çalışmalarda kanser hastalarında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ekokardiyografi veya MUGA kullanılmaktadır. MUGA, LVEF değerlendirmesinde yüksek sensitivite (%90) ve spesifiteye (%72) sahip bir görüntüleme yöntemidir ve volüm ölçümleri dışında diğer üç boyutlu tekniklerle kuvvetli korelasyon gösterir [47-49]. Fakat diyastolik fonksiyonlar hakkında sınırlı bilgi vermesi, erken miyokardiyal değişikliklerin izlenememesi, hastanın radyasyona maruz kalması dezavantajlarıdır.

2. 1. 3. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG büyük damarların çevresindeki lezyonların belirlenmesinde, intrakardiyak ve perikardiyal kitlelerin ve konstriktif perikarditin tanısında oldukça yararlıdır. Ancak uzun görüntüleme süresi önemli kısıtlamalarından biridir. Radyasyon maruziyeti olmaksızın kalbin ayrıntılı anatomik yapısının izlenebilmesi manyetik rezonans görüntüleme ile mümkündür. EKO ve MUGA ile benzer LVEF değerlendirmesi gücüne sahiptir ve kardiyak volümlerin ölçümünde altın standart tekniktir [50-52]. Kardiyak fibrozis değerlendirmesinde kullanılabilir [53]. MRG diğer yöntemlere göre yüksek maliyeti ve ulaşılabilirlik açısından kısıtlılıkları sebebiyle sık kullanılabilen bir yöntem değildir.

2. 1. 4. Pozitron emisyon tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve SPECT (single photon emission computed tomography) kanser hastalarında tedaviye bağılı meydana gelen kardiyotoksitenin belirlenmesinde ve takibinde sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Birçok farklı radyolojik işaretçi ajan kullanılabilir. Miyositlerdeki hücre içi erken değişikliklerin izlenebilmesi amacıyla bu görüntüleme tekniğinin faydasının araştırıldığı çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Ratların kullanıldığı bir modelde yapılan çalışmada adriamisin uygulaması sonrasında PET ile β reseptör yoğunluğunda azalma saptanmıştır [54]. Daha çok miyokardın metabolik işlevi ve miyokard perfüzyonu ile ilgili bilgi verir [55].

2. 2. Kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonları

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılmakta olan sistemik ve lokal birçok tedavi kardiyak yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu yan etkiler kimyasal ajanların normal vücut hücrelerinin genetik materyali üzerindeki toksisitesi, biyolojik ajanların hedef doku dışındaki etkinlikleri ve radyasyonun iyonizan etkilerine bağılı birçok mekanizma ile meydana gelebilmektedir. Kardiyotoksik etkiler; perikard, miyokard, kalp kapakları, ileti sistemi ve vasküler yapılar ile ilgili olabilir. Ortaya çıkan hasar geçici veya kalıcı kontraktıl bozukluğa, iskemiye, ritim bozukluğuna veya kan basıncı değişikliklerine neden olabilmektedir. Fluorourasil ve kapesitabin gibi antimetabolitlerin akut koroner sendroma sebep olabildikleri bilinmektedir [56,57]. Hedefe yönelik bir monoklonal antikor olan bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda dirençli hipertansiyon ortaya çıkabilir [58,59]. Taksanlara bağılı meydana gelen kardiyotoksik etkinin yaklaşık dörtte üçü bradiaritmi şeklinde ortaya çıkar [60-62]. İyonizan radyasyona bağılı olarak normal popülasyona göre kalıcı kalp pili ihtiyacı

19,1 kat artmaktadır [63]. Yüksek doz siklofosfamid tedavisi ile hemorajik miyokardit gibi bazen mortal seyredabilen ciddi komplikasyonlar izlenebilmektedir. Yan etkiler çok geniş bir yelpazede karşımıza çıksa da onkologlar veya kardiyologlar açısından genellikle birçok ajanın sebep olduğu miyokard ve miyokard hasarı sonucunda gelişen azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp yetmezliği ön sırada yer almaktadır.

2. 2. 1. Kanser tedavisi ilişkili miyokard hasarı ve kalp yetmezliği

Miyokard hücreleri üzerindeki toksik etkiler dokunun disfonksiyonu ile sonuçlanan miyosit ölümü veya hasarına bağlıdır. Antineoplastik ajanlar içinde antrasiklinler kardiyak yan etkileri açısından örnek verilebilecek en toksik ilaç gurubudur. Özellikle kümülatif dozla doğru orantılı olarak artan kardiyotoksik etkileri iyi bilinmektedir [64-67].

Kemoterapötik ajanlara bağlı kardiyotoksisite kardiyomiyositler üzerindeki etkiye bağlı olarak tip 1 veya tip 2 olarak sınıflandırılabilir. Tip 1 kardiyotoksisite nekroz ya da apopitoza bağlı olarak kardiyomiyosit ölümüyle meydana gelir ve sonuç olarak geri dönüşsüzdür [68]. Tip 2 kardiyotoksisite ise hücre ölümünden çok kardiyomiyositlerdeki disfonksiyona bağlıdır ve bu nedenle geri dönüşlü olabilir [69].

2. 2. 1. 1. Tip 1 miyokard hasarına sebep olan ajanlar: antrasiklinler

Antrasiklinler; lösemi, Hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkomu, meme mesane, mide, akciğer, over kanseri gibi birçok hematolojik malignite ve solid tümörün tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Antrasiklinler 1938'de bulunmuştur. Streptomyces peucetius türü bakteriler tarafından üretilen doğal ürünlerdir. Başlangıçta antibiyotik olarak kullanılmış daha sonra hayvan hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin anlaşılması ile kanser tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir.

Daunorubisin ve doksorubisin 1960 ve 1970'li yıllarda keşfedilmiş ve 1980'li yıllarda da topoizomeraz II enzimi üzerinden etki gösterdiği bulunmuştur [70]. Çok geniş bir antitümöral etkinlikleri vardır. Lipozomal doksorubisin, epirubisin ve idarubisin geliştirilmiş olan daha az toksik antrasiklin türevleridir [74,75].

Bu gruptaki ilaçların kardiyak yan etkilerini araştıran yapılmış çok sayıda araştırma sayesinde kardiyotoksik etkileri iyi tanımlanmıştır [76-78]. Antrasiklinlere bağlı oluşan miyosit hasarı tip 1'dir ve özellikle doksorubisin ile yapılan çalışmalar bu tip kardiyak etkilenmenin tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir.

Kullanılmaya başlamasının üzerinden üç dekata yakın süre geçmiş olmasına rağmen antrasiklinlerin antineoplastik ve kardiyotoksik etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Antrasiklinler DNA sarmalındaki bazlara geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak bağlanır. DNA ve Topoizomeraz II kompleksini stabilize ederek topoizomeraz II enzimini bloke eder [70-73]. Topoizomerazlar DNA'nın uzaydaki 3 boyutlu şeklini değiştiren enzimlerdir, DNA replikasyonu için gereklidirler [79]. Böylece DNA çift sarmalında kırıklar oluştururlar [73]. Antineoplastik aktivitenin temel olarak topoizomeraz II enziminin inhibisyonu, serbest radikal oluşumu, sinyal iletim yollarının aktivasyonu, DNA interkalasyonu, bağlanması ve apoptozise bağlı olduğu düşünülmektedir [80-85]. Bu yolla antrasiklinlere bağlı meydana gelen kardiyotoksitenin de multifaktöriyel kaynaklı olduğu sonucuna varılabilir. Büyük bir olasılıkla asıl etkili komponent mitokondri üzerinde oluşan, enzimatik ve demir birikimi ilişkili nonenzimatik serbest radikal oluşumu ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına sekonder hasardır [86-91].

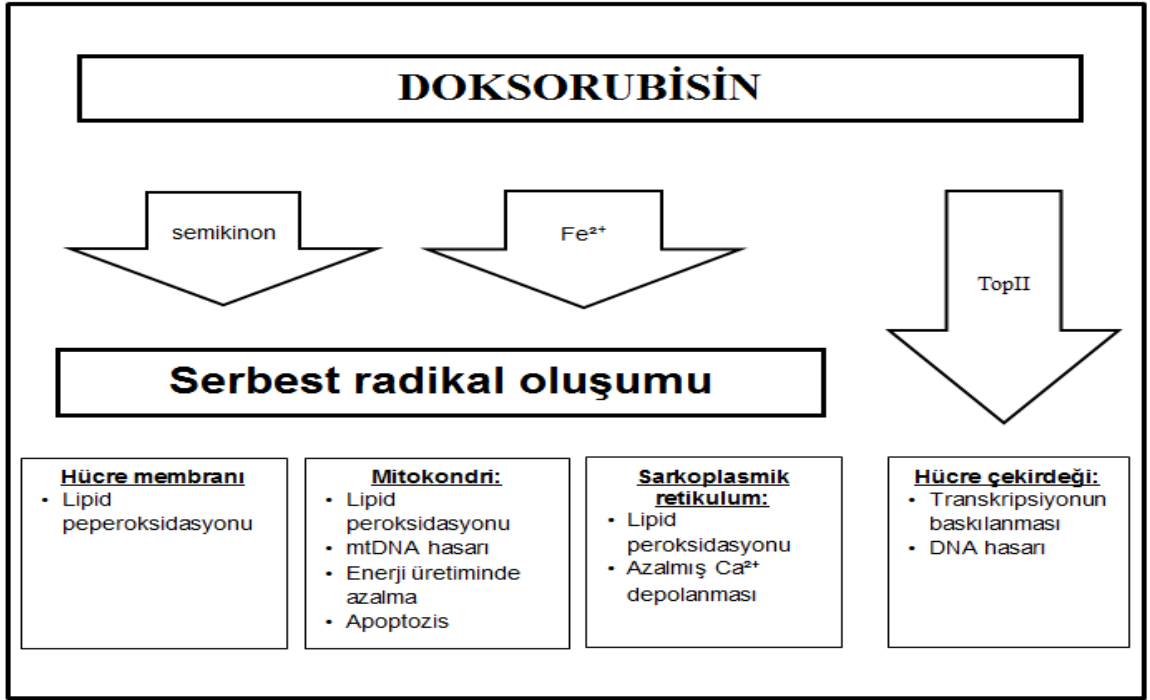
Elektronlar negatif yüklü partiküller olup, atom çekirdeği etrafındaki orbital olarak adlandırılan potansiyel boşluklarda bulunurlar. Her orbital en fazla 2 elektron bulundurabilir. Serbest radikaller orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron (serbest radikal) bulunduran molekülerdir. Birçok biyolojik molekül eşleşmiş elektronları bulundurduğundan radikal

değildir. Eşleşmiş elektronlar daha stabil iken, serbest radikaller reaktiftir. Serbest radikaller oluştuktan sonra komşu moleküller ile etkileşerek tekrar kararlı duruma geçmeye çalışırlar. Oksijen, farklı reaktif ürünler oluşturabilmektedir. Bu moleküller arasında en aktifi hidroksil radikalleridir. Antrasiklinlere bağlı ortaya çıkan serbest radikaller membran hasarı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonuna sebep olurlar [92,93]. Mitokondrial hasar, sarkoplazmik retikulum ve sodyum-potasyum ATPaz fonksiyonundaki bozulma, beraberinde ortaya çıkan artmış kalsiyum miktarı da antrasiklin ilişkili kardiyotoksite gelişiminde rol alır [89,90]. Miyokardiyal tümör nekroz faktör alfanın azalarak regüle olması ve antrasiklinlerin kalsiyum magnezyum bakır ve çinko gibi bivalent katyonlara bağlanması da mevcut toksik etkiye katkıda bulunabilir [94,95].

Kardiyolipin eşsiz bir mitokondrial fosfolipiddir. Bunun sebebi antrasiklinlerin kardiyolipine gösterdikleri yüksek affinitedir[96-98]. Kardiyolipinin peroksidasyonu ile mitokondri içinde bulunan sitokrom c'nin hem demirinde değişiklik meydana gelir ve bu durum sitokrom c'nin ve daha birçok apoptotik ajanın iç mitokondrial membranın dışına çıkmasına sebep olur [96]. Sitokrom c nin kendisi de kardiyolipin peroksidasyonuna sebep olan bir ajandır [97,99]. Kardiyolipinin hücre içindeki rolü önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

	Akut	Erken	Geç
Ortaya çıkış zamanı	Tedavinin ilk haftası içinde	Antrasiklin tedavisinden sonraki ilk yıl içine	Antrasiklin tedavisinden sonraki ilk yıldan sonra
Risk faktörü ilişkisi	Bilinmiyor	Var	Var
Yetişkinlerdeki klinik özellikler	Geçici miyokardiyal kontraktilite azalması, miyokardiyal nekroz, aritmi	Dilate kardiyomiyopati, aritmi	Restriktif kardiyomiyopati ya da dilate kardiyomiyopati, aritmi
Klinik seyir	Genellikle antrasiklin tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşlü	Progresif olabilir	Progresif olabilir

Tablo 1: Farklı tip antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite karakteristikleri.



Şekil 1: Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitenin mekanizması.

Fe²⁺=Demir, Ca²⁺=Kalsiyum, TopII=Topoizomeraz II,

DNA=Deoksiribonükleik asit, mtDNA=Mitokondrial deoksiribonükleik asit

Miyokard hücrelerindeki sarkoplasmik retikulumun dilatasyonuna bağlı miyofibril kaybı ve sitoplasmik vakuolizasyon antrasiklin bağımlı kardiyotoksite izlenen hastalarda en sık karşılaşılan histolojik bulgulardır. Hücre hasarının derecesi uygulanan kümülatif antrasiklin dozuyla doğru orantılıdır [64-67]. Kardiyomiyosit kaybına verilen primer kompensatuar cevap hücre hipertrofisidir ve bu durum bir dizi histopatolojik değişikliklerin takip ettiği kardiyomiyopati ile sonuçlanır [100]. Bu değişiklikler azalmış sol ventrikül kontraktilitesi, fibrozis, artmış art yük ve sol ventrikül duvarındaki incelmeyi içerir [100,101]. Bütün bu değişiklikler sol ventrikül fonksiyonlarında izlenen azalmaya katkıda bulunurlar.

Kuvvetli bir antioksidan mekanizmanın bulunmaması ve yüksek oksidatif metabolizma sebebiyle miyokard dokusu; hücre membran permabilitesini arttıran serbest radikallere karşı daha hassas hale

gelmektedir [80,102]. Önemli miktarda deneysel veri, demirin antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitedeki etkisi sebebiyle, bir demir şelatörü olan dekstrozoskanın kullanılması ile antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisitede azalma olduğunu desteklemektedir [103].

Kardiyotoksik etkinin diğer olası sebebi ise sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} -ATPazın (kalsiyum-adenozintrifosfataz) protein yapısını kodlayan mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ekspresyonundaki azalmadır [104]. Sonuç olarak kardiyomiyositlerdeki intrasellüler ATP (adenozintrifosfat) üretiminde ve kardiyak kontraktilitede azalma ve transkripsiyonel değişiklikler meydana gelir. Buna ek olarak antrasiklinlere uzamış maruziyet durumunda mitokondrial DNA hasarı ile sonuçlanan azalmış glutatyon peroksidaz aktivitesi solunum zinciri defektleri meydana gelir [102]. Solunum zincirinde meydana gelen defektler serbest radikal oluşumu ile direkt ilişki içindedir. Bu nedenle antrasiklin tedavisi sonrasında da etkisi devam eder ve antrasiklin bağımlı geç kardiyotoksik etkilere sebep olur [105].

Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite akut, erken ve geç dönemde rotaya çıkabilir (Tablo 1). Erken etkilenme ilk 1 yıl içinde izlenen değişikliklerdir. Erken dönem kardiyotoksisite hastalarda %1,6'dan %2,1'e kadar değişen sıklıkta izlemektedir. Toksisitenin bulguları genellikle EKG değişiklikleri, miyoperikardit ve geçici sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu şeklinde olmaktadır ve antrasiklin uygulamasından saatler ya da günler sonra ortaya çıkabilmektedir. Güncel doz uygulamaları ile akut kardiyotoksisite sık görülmemekle beraber, tedavinin ilk haftalarında kalp yetmezliği bildirilen yayınlar da vardır [106-108]. Akut kardiyotoksisite bildirilen vakalar; genellikle yaşlı, tek seferde yüksek doz daunorubisin verilen vakalardır. Ani kardiyak ölüm oldukça nadir, doksorubisine bağlı bildirilmiş bir yan etkidir [109]. Yine doksorubisin verilmesi sırasında supraventriküler veya ventriküler ritim bozuklukları görülebilmektedir, ancak ciddi ritim bozuklukları nadirdir. Erken toksisite doz bağımlıdır [110].

Doksorubisin ilişkili kardiyotoksisite kümülatif doz ile ilişkilidir. Toplam doz <400 mg/m² olan hastalar için risk %5, 500 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda %16 ve 600 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda %30'dur [3-5]. Geç kardiyotoksisite yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların medyan 7 yıl takip edildiği bir çalışmada doz ile ilişkili olarak, %23 oranında kemoterapi ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu görülmüştür. On yılın üzerinde takibine devam edilen veya 500 mg/m² ve daha yüksek dozda antrasiklin maruziyeti bulunan hastaların ise %63'ünde kemoterapi ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir [92,111,112]. Antrasiklinlerle meydana gelen kardiyotoksisite için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. En önemlisi kümülatif doz ve ileri yaş olmak üzere kardiyak hastalık hikayesi, hipertansiyon, mediastinal radyasyon maruziyeti, diğer antineoplastik ajanların eş zamanlı kullanılması, kötü nutrisyonel statü, diyabetes mellitus ve önceden antrasiklin tedavisi almış olmak sayılabilir [3,6,7].

Eşdeğer dozlarda epirubisinin, doksorubisinden daha az kardiyotoksik olduğu konusunda çalışmalar vardır. Ancak bir metaanalizde kalp yetmezliği açısından belirgin fark görülmemiştir [113]. Lipozomal ve klasik doksorubisin karşılaştırıldığında lipozomal doksorubisinin daha güvenli olabileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir [74,75,113,114].

2. 2. 1. 2. Tip 2 miyokard hasarına sebep olan ajanlar: trastuzumab

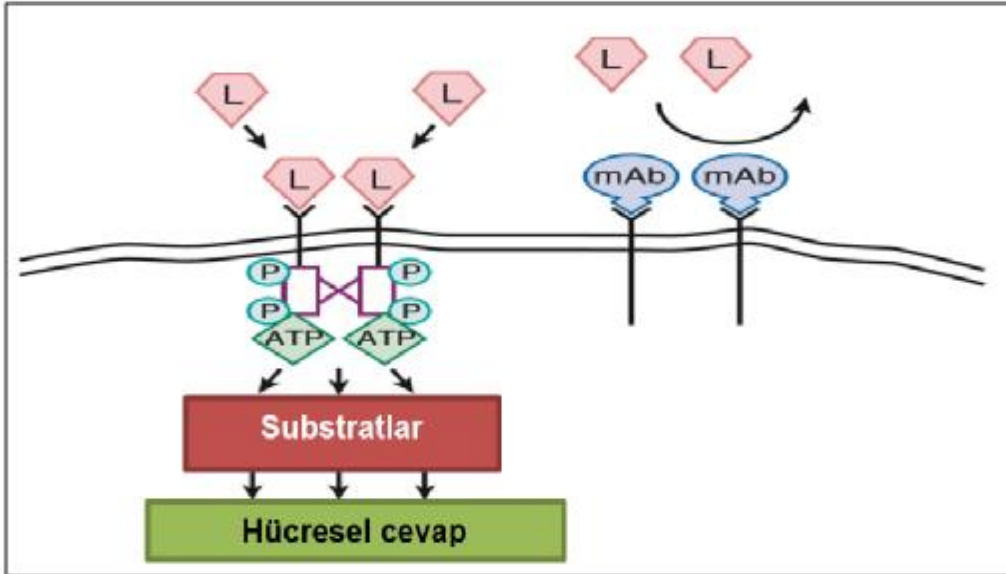
Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede izlenen hücre ölümünün aksine ön planda kontraktıl elemanlarda fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Tip 2 miyokard hasarına sebep olan antikanser ilaçlar arasında trastuzumab, bu gurubun en bilinen üyesidir. Hedefe yönelik tedaviler olarak adlandırılan sistemik antikanser ilaçlar arasında yer alır. Meme kanserli hastaların %20-25'inde artmış HER-2 ekspresyonu görülür. HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur [115]. Hem metastatik hastalık tedavisinde hem de adjuvan tedavi olarak düzenlenen

sistemik rejimlerde trastuzumabın eklenmesi tümörün tedaviye yanıtında ve hastanın beklenen yaşam beklentisinde iyileşme sağlamıştır. Slamon ve ark. yaptıkları çalışmada kemoterapiye trastuzumab ekleyerek genel sağ kalımda (medyan 25,1 aya 20,3 ay; $p=0,046$) istatistiksel olarak anlamlı artış sağlarken 1 yılın sonunda ölüm oranında azalma saptamışlardır (%22'ye karşı %33, $p=0,008$) [12]. Bu ajanın kullanılması ile kanser tedavisindeki iyileşmeye karşı özellikle antrasiklinlerle beraber kullanıldığında daha sık ortaya çıkan kardiyotoksik etkisi iyi tanımlanmıştır [14,16,17,116]. Trastuzumab doksorubisin ve siklofosfamid (EC) ile beraber kullanıldığında semptomatik kalp yetmezliği insidansı %27, paklitaksel ile beraber kullanımında %13 ve trastuzumabın tek başına kullanımında %4 olarak bildirilmiştir [12]. Trastuzumab tedavisi ile ilişkili kardiyotoksitenin izlendiği birçok çalışma yapılmıştır [14,17,116]. Ancak trastuzumab ile ilgili çalışmalarda medyan izlem süresi 5 yıldan kısadır ve olası geç dönem kardiyotoksite ile ilgili bilgi yoktur. Ayrıca tedavi sonrası kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların, trastuzumabın kesilmesi ve medikal tedavi ile düzelme olsa da uzun dönem etkisi klinik seyirleri bilinmemektedir. Trastuzumab alan hastaların çoğu daha önce antrasiklin grubu ilaç tedavisi almış olduğundan, antrasikline bağlı kalp hasarının alevlenmesi olduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan biyopsilerde antrasiklinlere bağlı ultrastrüktürel değişikliklere rastlanmamıştır. Ayrıca daha önce antrasiklin almamış hastalarda da trastuzumab ilişkili kardiyotoksite görülebilmektedir.

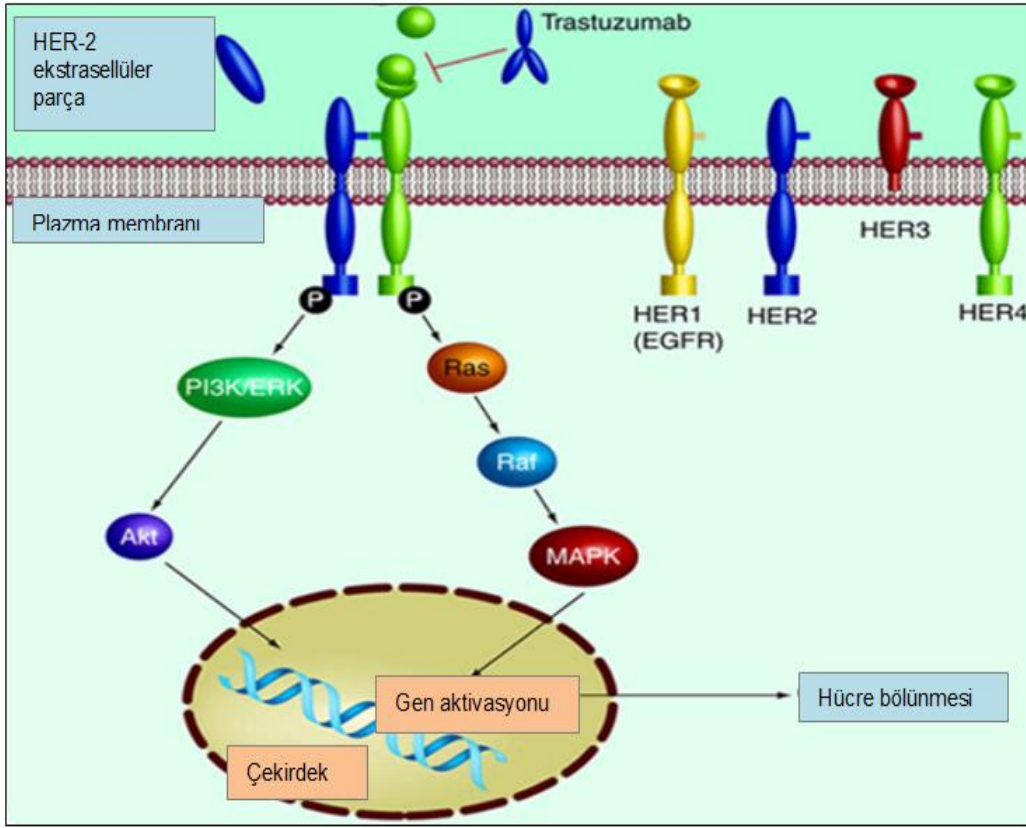
Teorik olarak hedefe yönelik antineoplastik ilaçlar etki ettikleri büyüme faktörü reseptörleri üzerinde inhibisyona sebep olmakta ve bu etki hedeflenen kanser dokusunda sınırlı kalmaktadır. Ancak hedeflenen reseptörlerin alt tiplerinin olması, sağlıklı dokularda az da olsa belli oranlarda bulunması ve fizyolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerinden dolayı istenmeyen yan etkilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil 3). Epidermal büyüme faktör yolağı normal kalbin gelişiminde önemli etkilere sahiptir. HER-2 immünohistokimyasal olarak embriyonik doğal tip (wild type) farelerin miyokardiyal ve endokardiyal hücrelerinde

gösterilebilmektedir [117]. HER-2'yi kodlayan genetik materyalde delesyon olan farelerde HER-2'nin fizyolojik ve patofizyolojik rolüne dair kanıtlar elde edilmiştir. Doğumda normalden, kısa süre sonra bu farelerde dilate kardiyomyopati geliştiği görülmüştür [117]. Ancak HER-2'nin kesin işlevi bilinmemektedir. Buna ilaveten, HER-2 üzerinden etki göstermesine rağmen lapatinib ilişkili kardiyotoksitenin çok daha az olması başka mekanizmaların da rolü olabileceğini düşündürmektedir [118].

Trastuzumabın kardiyak yan etkisi kemoterapi ilişkili tip 2 kardiyotoksositeye iyi bir örnektir. Bu tip kardiyotoksik etkilenme doz bağımlı değildir, genellikle ciddi klinik tablolarla karşımıza çıkmaz, izlenebilen yapısal kardiyomyosit değişiklikleri yoktur ve en önemlisi de çoğu zaman geri dönüşlüdür [14,17,116]. Elde edilen son veriler trastuzumabın oluşturduğu kardiyotoksitenin kısmı ve geri dönüşlü olduğunu doğrulamıştır.



Şekil 2: Monoklonal antikörlerin etki mekanizması. L=Ligand, mAb=Monoklonal antikör, P=Fostat, ATP=adenozintrifosfat



Şekil 3: HER-2 sinyal kaskadı. Transmembran tirozin kinaz büyüme faktörlerinin HER ailesi üyeleri. HER=EGFR=İnsan epidermal büyüme faktörü, Ras=Retrovirüs ilişkili onkogen sekans geni, P=Fosfat, MAPK= Mitojen aktive protein kinaz, Raf=hızlı ilerleyen fibrosarkom geni, PI3K/ERK=fosfatidilinozitoltrifosfatkinaz/hücre dışı sinyal regüle kinaz, Akt=Akut transforming retrovirüs ilişkili gen.

Beklendiğinin aksine kalp bölgesini içine alan göğüs duvarına uygulanan eş zamanlı radyoterapi trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisite riski ile bağlantılı bulunmamıştır [119]. Yapılan son çalışmalarda benzer veriler elde edilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmalar uzun dönem takiplerini içermemektedir ve radyoterapinin uzun dönem etkileri de göz önünde tutulduğunda elimizde yeterli bilgi bulunmadığı açıktır. Trastuzumab kardiyotoksisitesi riskinin belirlenmesinde antrasiklinler için tanımlananlara benzer olarak daha önce veya eş zamanlı antrasiklin kullanımı, ileri yaş,

kalp hastalığı öyküsü ve artmış vücut kitle indeksi gibi bazı risk faktörlerinden bahsedilse de hangi hastada kardiyomiyotoksik etkilerin oluşacağını kestirmek güçtür. Lapatinib, sunitinib ve sorafenib gibi hedefe yönelik antikanser tedaviler arasında yer alan tirozin kinaz inhibitörlerinin kardiyotoksik etkilerinin de geri dönüşlü olduğu ve bu ilaçlar kesildiğinde genellikle kalbin normal fonksiyonlarına döndüğü belirtilmektedir [120,121]. Uzun dönem etkilerine ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Antrasiklin, taksan ve trastuzumab sonrası progresyon gelişen hastalarda kapesitabin ve lapatinibin tek başına kapesitabin ile karşılaştırıldığı çalışmada hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre kombinasyon lehine (8,4 aya karşı 4,4 ay) daha iyi izlenmiş aynı zamanda ciddi kardiyak olay sıklığında artış görülmemiştir [122]. Perez ve ark. klinik çalışmalara dahil edilmiş 3689 hastayı değerlendirdikleri analizde kardiyak olay sıklığını %1,6, semptomatik kardiyak olay sıklığını %0,2 olarak rapor etmiştir [121]. Lapatinib ilişkili kardiyak ölüm bildirilmemiştir. Benzer yolakları etkilemelerine rağmen trastuzumaba oranla lapatinib daha az kardiyotoksikiteye neden olmaktadır [120]. Ancak altta yatan patogenetik mekanizmalar açık değildir.

Trastuzumab tedavisi alan hastalarda tedavi öncesinde, tedavi sırasında 3 ay arayla daha sonra 6 aylık aralarla ekokardiyografi takibi önerilmektedir [21]. Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu ve Avrupa Kardiyak Görüntüleme Birliği'nin kanser hastalarında görüntülemeye ilişkin yayınlamış olduğu uzman ortak görüşü raporunda **kemoterapi ilişkili kardiyak disfonksiyon LVEF'nin %53'ün (iki boyutlu EKO'da normal referans değer) altına inmesi ve daha önce yapılan ölçümlere göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10 puan ve üzerinde azalma olarak tanımlanmıştır [21].** Kardiyotoksikite gelişen hastalarda, trastuzumabın kesilmesi ve uygun kardiyak tedavilerle genellikle düzelme gözlenmektedir. Bu konuda birçok çalışmada farklı kriterler kullanılmakla beraber; ESMO ve Kanada Trastuzumab Çalışma Grubu tarafından **tedavi öncesi düzeye göre LVEF değerinde \geq %20 azalma veya LVEF $<$ %50 saptanması durumunda trastuzumab**

tedavisinin kesilmesi açısından değerlendirme önerilmektedir [19,20]. LVEF değeri 4-8 haftada normale dönen hastalarda tekrar trastuzumab verilebileceği belirtilmektedir ancak bu yaklaşım klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Ancak 8 haftadan uzun süren kardiyak fonksiyon bozukluğu durumunda, trastuzumaba devam edilmesi önerilmemektedir.

2. 2. 2. Miyokard iskemisi

Akut koroner sendrom kliniği oluşturabilen ve anginal yakınmalara %1-%68 insidansla sebep olan antimetabolitler bu konuda en sık karşımıza çıkan antineoplastik ilaç gurubudur [56,123-129]. Beş fluorourasil (5FU) ve kapesitabin bu grupta yer alan moleküllerdir. Kapesitabin alındıktan sonra vücutta metabolize olmakta ve 5FU'ya dönüşmektedir. Kardiyovasküler yan etkileri 5FU'ya göre nispeten azdır. Klasik koroner arter hastalığı risk faktörleri 5FU alan hastalarda da geçerlidir. Literatürde risk faktörü olmayan hastalarda akut koroner sendrom insidansı %1, risk faktörü varlığında ise insidans %4-5 olarak belirtilmektedir [130]. Altta yatan kardiyak hastalık öyküsü önemli bir risk faktörü olmakla beraber hastaların birçoğunda koroner anjiyografide normal bulgulara rastlanır. Koroner vazospazm öne sürülen mekanizmalardan biridir. Semptomlar genellikle tedavi başladıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Paklitaksel, docetaksel, vinblastin, vinkristin, bleomisin, sispaltin, erlotinib ve sorafenib miyokard iskemisi yapabilen diğer ajanlardır.

Serbest oksijen radikallerinin oluşması ile meydana gelen DNA hasarı, fibrozis ve intimal hiperplazi radyoterapi ile oluşan koroner arter hastalığının temelini oluşturur. Prematür koroner arter hastalığı radyoterapi alan kanser hastalarında uzun dönem onkolojik olmayan ölümlerin %25'inden sorumludur. Kardiyovasküler risk radyoterapi uygulanması sonrası geçen süre ile birlikte artmaktadır. Radyasyon ilişkili iskemi, ani ölüm, veya kalp yetmezliği için rölatif risk 10 yılda %2.9, 25

yılda %24.7'dir [131-136]. Yapılan bir çalışmada, Hodgkin lenfoma hastalarında radyoterapiden 19 yıl sonra koroner arter hastalığı için standartize edilmiş insidans oranları yaş ve cinsiyetleri eşleşen normal popülasyona göre 3,6 kat fazla izlenmiştir [136]. Hastanın antrasiklin tedavisi almış olması ve klasik risk faktörlerinin varlığı radyoterapiye bağlı koroner arter hastalığı riskini artırır. Radyoterapiye bağlı koroner arter hastalarında uyarıcı anginal semptomlar fibrozise bağlı sinir doku hasarından dolayı belirgin değildir. Klinisyenlerin kanser hastasını koroner arter hastalığı yönünden değerlendirirken radyoterapi öyküsünü sorgulaması bu nedenle ayrı bir önem arz etmektedir.

2. 2. 3. Tromboembolizm

Malignensinin hemostatik yolların çalışmasını etkilediği ve tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Pankreas ilişkili maligniteler başta olmak üzere birçok kanser tipinde tromboz ilişkili komplikasyonlar görülebilir. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), platelet agregasyonu, endotel hasarı ve artmış adheziv etkinlik sorumlu mekanizmalardan bazılarıdır [137,138]. Yüksek riskli hastalarda aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi önerilmektedir [139]. Sisplatin, talidomid, erlotinib ve bevasizumab gibi ajanlarla yapılan kemoterapi sırasında da tromboz riski artmaktadır [139-141].

Meme kanserinde tümörün hormon reseptörü içermesi tedaviye yanıt için prediktif öneme sahiptir ve tedaviyi şekillendirir. Hormon reseptörü pozitif olan meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen ve aromataz inhibitörleri gibi ajanların tromboz riskini arttırdığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Aromataz inhibitörlerinin, tamoksifene göre tromboemboli riski daha azdır. Ancak kardiyotoksik yan etki görülme sıklığının aromataz inhibitörü kullanımı ile daha fazla olduğu belirtilmektedir [142].

2. 2. 4. Hipertansiyon

Kanser tedavisi ilişkili hipertansiyon genellikle bevasizumab, sunitinib ve sorafenib gibi VEGF inhibitörleriyle ilişkilidir [58,59]. Testisin germ hücreli tümörlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan sisplatin ve meme kanserinde hormonoterapi amacıyla kullanılan anastrozol da hipertansiyona sebep olabilmektedir [143]. VEGF yolağına etki eden ilaçlarla ilişkili çalışmalarda hipertansiyon insidansı %15-50 değişmekteyken, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki bozulma insidansı ise %3-20 arasında izlenmektedir [120]. Kemoterapi öncesinde hipertansiyon varlığı hastalığın kontrolsüz ya da dirençli hale gelmesinde bir risk faktörüdür. VEGF veya interlökin 6'nın bazal yüksekliklerinin bu ajanlara bağlı gelişen hipertansiyon için risk faktörü olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır [144].

Choueiri ve ark. yaptıkları metaanalizde, bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi kalp yetmezliği riskini yaklaşık 5 kat yüksek bulunmuştur. Richards ve ark. tarafından yapılan 6935 hastalık bir başka metaanalizde; sunitinibin kalp yetmezliği riskini 3,3 kat arttırdığı belirtilmiştir [145,146]. VEGF yolağı üzerinden etkili olan ajanlara bağlı kalp yetmezliği gelişiminde hipertansiyonun rolü yeterince açık değildir.

2. 2. 5. Aritmi

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların ciddi aritmojenik etkileri olabilmektedir. Paklitaksel ve dosetaksel gibi taksanların kardiyak yan etki oranı %14'tür ve bu yan etkilerin %76'sını bradikardi ve kalp bloğudur [147]. Genellikle asemptomatik sinüs bradikardisi izlenmekle beraber taksanlara bağlı ciddi bradikardiler de ortaya çıkabilmektedir. Taksanlar antrasiklinlerle beraber kullanıldıklarında antrasiklin metabolizmasında yavaşlama meydana geldiğinden kardiyotoksik etkileri artmaktadır.

Talidomid ve lenalidomid gibi ilaçlar sıklıkla asemptomatik bradikardiye sebep olurlar.

Arsenik trioksid QT uzamasına neden olabilmektedir. İlacın uygulandığı hastaların %40'ında yapılan elektrokardiyografik incelemelerin en az birinde QT süresi 500 msn'nin üzerindedir [148]. İlacın uygulanmasını takip eden 24 saat içinde QT uzaması ve "torsades de pointes" ilişkili ani kardiyak ölüm meydana gelebilir. Bu hastalarda hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklarına yönelik tedavilerin yapılması ve QT uzamasına sebep olabilecek diğer ilaçların eş zamanlı alımının engellenmesi önerilmektedir.

Radyoterapi sebebiyle kalbin iletim sisteminde meydana gelen fibrozisin oluşturduğu "pace maker" gerektiren dal blokları ve total kalp blokları ortaya çıkabilmektedir. Radyoterapi uygulanmış olan hastalarda "pace maker" yada cihaz ihtiyacı için standart insidans oranı genel popülasyona göre 19,1 kat yüksek bulunmuştur [63].

2. 2. 6. Perikardit

Perikardiyal inflamasyon ve perikard tamponadı gibi yan etkiler kanser hastalığının olağan seyirinde direkt metastaz ve tümör invazyonuna bağlı izlenmekle beraber antineoplastik tedavinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Busulfan ve siklofosfamid perikard tutulumu ile giden kardiyotoksik yan etkiler oluşturabilen ajanların en bilinenleridir. Busulfan akciğerler, endomiyokardiyum ve perikardiyumda inflamasyon ve fibroze sebep olmaktadır [123]. Bu nedenle kalp tamponadı, perikardit restriktif ve konstriktif kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon gibi yan etkilere sebep olabilir. Siklofosfamid nadir ve hayati bir komplikasyon olan hemorajik fulminan miyoperikardite sebep olabilmektedir. İnsidansı %5 olan bu komplikasyon genellikle 10 mg/kg ve üzerindeki yüksek dozlarda uygulandığında ortaya çıkar [149].

Perikardın inflamasyonu radyoterapiye bağlı sık görülen komplikasyonlarından biridir. Perikardit genellikle radyoterapi sonrası erken dönemde meydana gelir ve kısa sürelidir. Bazı hastalarda tipik olarak nonsteroid anti inflamatuvar ilaç tedavisine yanıt veren rekürren perikardit atakları meydana gelebilmektedir. Perikardial infalmasyonun kronikleştiği hastalarda istenmeyen bir durum olan restriktif preikardit meydana gelebilir ve gelişim sürecinde genellikle kliniği sessiz ilerler. Radyoterapi almış olan hastalarda standardize edilmiş insidans oranı perikardiyektomi için normal popülasyona göre 12,9 kat fazladır [150]. Radyasyon ilişkili restriktif perikardit vakalarında prognoz daha kötüdür. Kötü prognozun sebebi muhtemelen radyoterapiye sekonder meydana gelen restriktif kardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları ve koroner arter hastalığındaki artmış insidanstır.

2. 2. 7. Pulmoner hipertansiyon

Kanser tedavisi sırasında oluşan pulmoner hipertansiyonun (PHT) akciğer dokusundaki fibrozise bağlı etkilenme ve akciğer vasküler yatağındaki direkt hasara bağlı olduğu düşünölmektedir. Özellikle bleomisin, busulfan, metotraksat ve yüksek doz siklofosamid gibi ajanların oluşturduğu akciğer fibrozisine bağlı PHT meydana gelebilmektedir. Benzer şekilde radyoterapi alan hastalarda da akciğer fibrozisi kaynaklı PHT kliniği ortaya çıkabilir.

Kanser tedavisinde kullanılmaya başlayan hedefe yönelik tedavi sınıfındaki tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımına bağlı ciddi geri dönüşsüz PHT vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar özellikle %4 oranında sol ventrikül disfonksiyonuna da sebep olabilen dasatinib ile tedavi sonrasında ortaya çıkmıştır [151,152]. Bir diğer tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile benzer az sayıda ve daha hafif vakalar bildirilmiştir. Tirozin kinaz inhibisyonuna bağlı pulmoner vasküler yatağa spesifik prekapiller hasarın patogeneizde rol aldığı düşünölmektedir [153].

2. 3. Kanser hastasında kardiyak takip

Kanser tedavisi almakta olan hastalarda tedavi ile ilişkili kardiyak yan etkilerin takibi için kabul görmüş bir algoritma bulunmamaktadır. Bu konuda rutin bir izlem şemasının yapılması kanser hastalarının sahip olduğu klinik özelliklerin çeşitliliği sebebiyle şu an için kolay değildir. Hastanın sahip olduğu risk faktörleri ve olası diğer etkenler klinisyenlerin değerlendirmesi sonucunda kardiyak takip açısından belirleyici olacaktır. İlgili cemiyetler tarafından hazırlanmış olan kılavuzlarda konuya yönelik çeşitli öneriler bulunmakla beraber ana hatlar dışında planlama hastayı takip eden doktora bırakılmaktadır. Kanser hastalarında kardiyak takip bu nedenle onkolog ve kardiyologlar için klinik tecrübenin gerekli olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamış bir alandır.

2. 4. 1. Miyokardiyal biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi tip 1 kardiyotoksisitenin tanısında ve izlenmesinde duyarlılığı en yüksek olan yöntemdir. Miyokard dokusunda meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler çok iyi tanınır. Sıklıkla miyofibriler yapıda bozulma, hücre şişmesi ve vakuolizasyon izlenir. Fakat işlemin invaziv olması sebebiyle kanser hastalarında kullanımı çok nadirdir. İşleme bağlı komplikasyon riski vardır [154] ve bazen birden fazla örnek alınması gerekebilir. Toplam doz kısıtlaması ve koruyucu önlemler bu değerlendirmeye olan ihtiyacı azaltmıştır. Yine de mevcut kardiyak hasarı, gelecekte olası hasar riskini ve farklı antrasiklinlerin toksite özelliklerini belirlemede altın standart yöntem biyopsidir.

2. 4. 2. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu

Günümüzde kanser hastalarının kardiyak takibinde klinik pratikte en sık kullanılan yöntem EKO ile ölçülen LVEF'dir. Yapılan çalışmalarda

kemoterapi ilişkili kardiyak disfonksiyon için farklı sınır LVEF değerleri kullanılmıştır. Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu ve Avrupa Kardiyak Görüntüleme Birliği'nin kanser hastalarında görüntülemeye ilişkin yayınlamış olduğu uzman ortak görüşü raporunda **kemoterapi ilişkili kardiyak disfonksiyon LVEF'nin %53'ün (iki boyutlu EKO'da normal referans değer) altına inmesi ve/veya daha önce yapılan ölçümlere göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10 puan ve üzerinde azalma olarak tanımlanmıştır** [21]. EKO kardiyak sonuçları açısından ön gördürücü olmasına karşı düşük duyarlılığa sahiptir (Üç boyutlu ekokardiyografi için duyarlılık %53 iki boyutlu ekokardiyografi için duyarlılık %25). İki boyutlu EKO ile hesaplanan LVEF küçük çaplı değişiklikleri saptamakta genellikle yetersizdir. Buna sebep olan faktörler arasında ölçümler arasındaki farklılıklar, görüntü kalitesinden dolayı gerçek ventrikül apeksinin izlenememesi, sol ventrikül anatomik yapısındaki varyasyonlar ve küçük bölgesel duvar hareket kusurlarının iyi değerlendirilememesi sayılabilir [22]. Mümkünse üç boyutlu ekokardiyografi kullanılmalıdır. İki boyutlu EKO'da LVEF ölçümü için biplan modifiye Simpson yöntemi kullanılmalıdır. Ventrikül duvarındaki deformasyon ve deformasyon oranı gibi parametrelerin imkan varlığında değerlendirilmesi önerilmektedir.

2014 yılında yayınlanan ve birçok farklı çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede kanser tedavisi alan hastalarda sol ventrikül duvar deformasyonu göstergelerinin subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı olduğu belirtilmektedir [27]. Antrasiklinlere bağlı miyokardiyal sol ventrikül fonksiyonundaki azalma ilk antrasiklin dozundan sonraki 2 saat gibi çok kısa süreler içinde ortaya çıkmaktadır [155]. Erken değişikliklerin TDI (doku doppler görüntüleme) [26] ve STE (Speckle-tracking ekokardiyografi) ile ölçülen radial ve longitudinal duvar gerilmesi ve gerilme oranı ile tespiti mümkündür [23,25,28-30].

	EKO metodu	n	EKO zamanı	Kardiyotoksik etki oranı (%)	Kardiyotoksosite için eşik değeri
Mornos ve ark.	STE	74 ve 37 kontrol	Pre, post, 6, 12, 24 ve 52 hafta sonra	13	Δ GLS %2,8, sens %79 spe %73
Negishi ve ark.	STE	81	Trastuzumab öncesi ve 6 ve 12 ay sonra	30	GLS değişimi \geq %11, sens %65, spe %95 ya da mutlak GLS >-6,5 sens %96 spe %66
Baratta ve ark.	STE	36	Tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 2, 3, 4 ve 6 ay sonra	19,4	GLS düşüşü \geq %15 sens %86 spe %86 ya da GLS düşüşü \geq %10, sens %86 spe %69
Sawaya ve ark.	STE	81	Antrasiklin öncesi ve 3, 6, 9, 12 ve 15. aylarda	32	Mutlak GLS <-%19 sens %74 spe %73
Fallah-Rad ve ark.	STE	42	Antrasiklin öncesi, trastuzumab öncesi, 3, 6, 9 ve 12. aylarda	24	Mutlak GLS düşüşü %2,0 sens %79 spe %82 ya da Mutlak GLS düşüşü %0,8 sens %88 spe %81
Mavinkurve-Groothuis ve ark.	STE	60 ve 60 kontrol	Antrasiklin öncesi 10. hafta ve 12. ayda	0	Strain değerleri sol ventrikül fraksiyonel kışalması için prediktif değildir

Tablo 2: Meme kanser tedavisi sırasında ve hemen sonrasında STE ile değerlendirilen duvar gerilmesi klinik çalışmaları. STE= Speckle-tracking ekokardiyografi, EKO=Ekokardiyografi, GLS=Global longitudinal strain, Δ GLS=Global longitudinal strain indeksi, sens=Duyarlılık, spe=Özgüllük

Yakın zaman içinde yayınlanmış Negishi ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada meme kanseri sebebiyle trastuzumab veya trastuzumab ve antrasiklin tedavisi alan ve 12 ay süre ile takip edilen 81 kadın hastada miyokardiyal gerilme indeksi (Δ GLS;global longitudinal strain index) %65 duyarlılık ve %94 özgüllükle kemoterapi ilişkili kardiyak disfonksiyonun ön görülmesini sağlamıştır [24].

Miyokardiyal deformasyon DTI veya iki boyutlu STE ile ölçülebilir. STE açısı bağımlılığı olmadığından tercih edilmelidir. GLS subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun erken saptanmasında optimal deformasyon parametresidir. Ölçümler için cihazlarda anlamlı sonuçlar için farklı sınır değerler tespit edildiğinden ve deformasyon ölçümleri için kesin sınır değerler belirlenmediğinden duvar deformasyon ölçümlerinin aynı teknik özellikteki aynı ticari markaya ait cihazla yapılması önerilmektedir. Uygun başlangıç duvar deformasyon ölçümleri yapılmışsa GLS'de %15 üzeri azalma anormal olarak değerlendirilebilir [22]. Sol ventrikül deformasyonu ve deformasyon oranı ölçümünün birçok avantajı ve dezavantajı bulunmaktadır. Sistolik deformasyon parametrelerinin ölçümünün prognostik değeri olduğunu gösteren insan ve hayvan çalışmaları yapılmıştır [23-31]. Tekniğin oldukça ayrıntılı ve cihaz bağımlı olması önemli kısıtlılıklarıdır.

Avantajlar	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF ile karşılaştırıldığında tüm sebeplere bağlı mortalite için prediktif değeri daha yüksektir. • Kalp yetmezliği hastalarında risk değerlendirmesi güvenilirliğinde artış sağlar. • Kardiyotoksik kemoterapi planı olan hastaların LV disfonksiyonunun erken fark edilmesini sağlar. • Deneyimli operatörler tarafından yapıldığında tekrarlanabilirliği yüksektir.
Kısıtlılıklar	<ul style="list-style-type: none"> • İki boyutlu ekokardiyografik görüntülere bağımlılığı fazladır. • Volüm yükü durumundan etkilenir. • GLS'nin persistan LVEF ya da semptomatik KY'yi tahmin etmedeki yararı konusunda uzun süreli klinik randomize çalışmaların yetersizliği.

Tablo 3: Global longitudinal strainin (GLS) avantajları ve kısıtlılıkları.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesinde genellikle ekokardiyografi ve MUGA (multigated blood pool imaging) tercih edilmektedir, kılavuzlarda yöntemlerin birbirine tercih edilmesi yönünde bir öneri yoktur. MUGA radyasyon maruziyetine neden olur ancak tekrarlanabilir olması önemli bir avantajdır [156]. Her iki yöntem de kullanılabilirlikle beraber, bu yöntemleri birbiri yerine kullanmak uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir. Dolayısıyla hastanın takibinde aynı yöntemin kullanılması önemlidir. MRG sol ventrikül volümlerinin ölçülmesinde kullanılan standart yöntemdir. Maliyet ve ulaşılabilirlik sebebiyle kanser hastasının kardiyak takibinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

2. 4. 3. Serum biyobelirteçleri

Son yıllarda biyobelirteçlerin takip ve tedavideki rolü konu ile ilgili yapılan çalışmaların artması ile önem kazanmaya başlamıştır. Zethelius ve ark. yaptıkları çalışmada kardiyovasküler hastalık hikayesi olsun yada olmasın, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini öngörmede serum biyobelirteçlerinin rolünü değerlendirmek için 1135 hasta, medyan 10,5 yıl takip etmiştir. Kardiyovasküler nedenli ölüm 136 hastada gerçekleşmiştir [157]. Yapılan çok değişkenli analizlerde; troponin I, NT pro-BNP, sistatin C ve C-reaktif protein değerlerindeki yükselme ile korele olarak kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğundan biyobelirteçlerin kemoterapi alan hastalarda, kardiyak etkilenmenin takibinde kullanılması rutin öneriler arasında bulunmamaktadır.

2. 4. 3. 1. Troponinler

Troponin molekülleri miyokardiyumun kontraktıl aparatında yer alan komponentlerdir. Kardiyak dokuda troponin-T, troponin-I ve troponin-C olmak üzere üç formda bulunmaktadır. Troponin-C kalp dokusuna özgü değildir ve izoformları vücutta düz kas dokusunda da bulunabildiğinden kardiyak biyomarker olarak kullanılmaz. Ancak troponin-T ve troponin-I tamamen farklıdır ve miyokardiyal dokuya özgüdürler bu nedenle miyokard hasarının belirlenmesinde duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksektir [158].

Troponin-I'nın kemoterapi ilişkili kardiyak hasarı göstermedeki değerinin araştırıldığı bir çalışma Cardinale ve ark. tarafından yapılmıştır. Yüksek doz kardiyotoksik etkili antineoplastik tedavi uygulanan 703 kanser hastasında kemoterapiden bitiminden hemen sonra ve 1 ay sonra hastalarda serum troponin-I düzeyi ölçümü yapılmış ve 0,1,3,6,12. aylarda ve daha sonra 6 ayda bir tekrarlanan EKO kontrolü ile LVEF'ye bakılmıştır.

Troponin-I değerinin ön gördürücü olduğu saptanmış ve kardiyak monitörizasyonun sıklığının belirlenmesinde kullanılabileceği savunulmuştur [159]. Cardinale ve ark. tarafından yapılmış olan bir diğer çalışmada çok yönlü analizler sonunda; trastuzumab alan kanser hastalarında meydana gelen tip 2 kardiyak hasarın belirlenmesinde ve geri dönüşlü özelliğinin olduğunu göstermede troponin-I bağımsız bir ön gördürücü olarak saptanmıştır [160].

2. 4. 3. 2. Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidler temel olarak kalp kasından, kalsiyum aracılı olarak salınımı gerçekleşen bir polipeptid ailesidir. Üç farklı çeşit natriüretik peptid tanımlanmıştır. A tipi natriüretik peptid atriyumun genişlemesine yanıt olarak özellikle atriyum kasından salgılanır. Beyin natriüretik peptidi (BNP) diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir. İlk olarak 1988'de domuz beyninden elde edildiğinden bu isim verilmiştir. C tipi natriüretik peptid ise yeni keşfedilmiş olup endotel hücrelerinin "shear stress" sonucu salgıladıkları bir hormondur. BNP natriüretik peptidlere zgn olan 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptid yapıya sahiptir. BNP'nin ana kaynağı kalp ventriklleridir. Bu durum onu ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılar [162]. ANP granüllerde depolanır. Bu nedenle kanda hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. BNP granüllerde çok az miktarda depolanır. Volüm artışı veya basınç yükselmesi duvar stresinde artışa yol açar ve ventriküllerden pre-proBNP sentezlenmesini başlatır. Pre-proBNP önce proBNP'ye ve sonrasında 32 aminoasit içeren, aktif formu olan BNP ve inaktif, amino terminal kısmı olan NT-proBNP'ye dönüşür. BNP salınımı vazodilasyon, natrirezis ve direzis ile miyokardiyal relaksasyon sağlar [161].

BNP molekülünün kalp yetmezliği hastalarında prognostik değere sahip bir biyobelirteç olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir [162,163]. Pichon ve ark. tarafından yapılan çalışmada meme kanseri hastalarında BNP'nin kemoterapi ilişkili kalp yetmezliğini ön görmede duyarlılığı %83,3 özgülüğü ise %90,2 olarak saptanmıştır. Çalışmada BNP için sınır değeri 51,3 ng/L olarak belirlenmiştir [165].

Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisitenin belirlenmesinde BNP'nin monitörizasyon amacıyla kullanımı çeşitli çalışmalarla test edilmiştir [165-169]. Ancak birbirinden oldukça farklı sonuçlar ortaya çıkmış ve BNP düzeyi için ortak bir sınır değere ulaşılamamıştır.

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Meme karsinomunun adjuvan tedavisinde kullanılan lokal ve sistemik tedavilerin kardiyovasküler sistem üzerine kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ritim bozuklukları, hipertansiyon gibi birçok yan etkileri olduğu bilinmektedir. Kanser dokusu dışındaki etkileri engellemek amacıyla son yıllarda hedefe yönelik anti-kanser tedavilerin kullanımı artmıştır. Trastuzumab hedefe yönelik anti-kanser tedavi grubunda bulunan bir monoklonal antikordur. Kardiyomiyopati faz çalışmaları ve prospektif çalışmalarda iyi tanımlanmış bir yan etkisidir. İlacın diğer kardiyovasküler etkileri konusunda literatürde az hasta sayısı ile yapılmış çalışmalar ve vaka sunumları bulunmaktadır. Ayrıca kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler etkilerin klinik takibi amacıyla oluşturulmuş net bir algoritma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; kendi merkezimizde erken evre HER-2 pozitif meme karsinomu sebebiyle adjuvan trastuzumab tedavisi alan hastalarda uygulanan lokal ve sistemik tedavilerin kardiyovasküler sistem üzerine etkisini araştırdık. Başta trastuzumab olmak üzere kanser tedavisinin kardiyovasküler yan etkileri, risk faktörleri ve yan etkilerinin takibinde kullanılacak algoritma ve parametrelerin belirlenmesine yönelik verileri arttırmayı amaçladık.

4. MATERYAL VE METOD

Aralık 2010 – Aralık 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTF) Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan HER-2 reseptörü pozitif meme karsinomu sebebiyle aldığı adjuvan trastuzumab tedavisini tamamlamış, takibinde metastaz ve nüks saptanmamış, trastuzumab tedavisine başlamadan önceki ekokardiyografi, elektrokardiyografi, arteriyel kan basıncı ölçümlerine ulaşılabilen, hayatta olan ve kendisine ulaşılabilen bütün hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane kayıt bilgilerine ulaşılamayan veya vefat etmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kriterlere uyan 50 hasta araştırmamıza alındı.

Çalışmanın resmi izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

4. 1. Çalışma planı

DEÜTF Onkoloji Bilim Dalı meme polikliniği kayıtları incelenerek Aralık 2010 ve Aralık 2014 tarihleri arasında erken evre meme karsinomu sebebiyle cerrahi girişim sonrası adjuvan trastuzumab tedavisini tamamlamış ve hastalık nüks veya metastazı saptanmamış, rutin onkoljik ve kardiyolojik takibi devam eden hastaların bilgileri alındı. Bu hastaların DEÜTF hastanesi ve Onkoloji Bilim Dalı arşivlerinde ulaşılabilen dosyaları incelendi. Kabul kriterlerine uyan hastaların iletişim bilgileri alındı. İrtibat kurulanların arşiv dosyalarından meme kanserinin evresi, tümörün hormon reseptörü içeriği, uygulanan cerrahi, uygulanan lokal ve sistemik kanser tedavisi, trastuzumab tedavisi öncesindeki ekokardiyografi ve elektrokardiyografi tetkiklerinin raporları, arteriyel kan basıncı ölçümlerine ulaşıldı. Tedavi öncesindeki verileri elde edilen hastalara, kardiyoloji poliklinik kontrolü esnasında arteriyel kan basıncı ölçümü,

elektrokardiyografi, ekokardiyografi tetkikleri tekrar yapıldı ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası veriler kaydedilerek karşılaştırıldı.

Yaş, boy, kilo gibi demografik veriler kaydedildi. Koroner arter hastalığı risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü için kanser tedavisi öncesi bilgileri kaydedildi. Meme kanseri evresi, tümörün östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği, cerrahi girişimin çeşidi, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı ile ilgili veriler hastaların arşiv dosyası kayıtlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar antrasiklin (epirubisin) ve trastuzumab tedavisi almıştı. Adjuvan trastuzumab tedavisi 51 hafta süresince 21 günde bir toplam 17 kür ve ilk kürde 8 mg/kg sonraki kürlerde 6 mg/kg dozunda verilmişti. Adjuvan trastuzumab tedavisi öncesinde hastalara EC (epirubisin, siklofosfamid) veya FEC (fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid) sistemik tedavi rejimlerinden biri uygulanmıştı. EC hastaları 360 mg/m² epirubisin, 2400 mg/m² siklofosfamid kümülatif dozlarını almıştı. FEC uygulananlar 1500 mg/m² fluorourasil, 300 mg/m² epirubisin, 1500 mg/m² siklofosfamid kümülatif dozlarını almıştı. Hastaların dosetaksel ya da paklitaksel gibi taksan grubu bir tedavi ve hormonoterapi alıp almadığı arşiv dosyası kayıtlarından öğrenildi. Dosetaksel alanlarda kümülatif doz 400 mg/m², paklitaksel alanlarda kümülatif doz 320 mg/m² idi. Hormonoterapi uygulanan hastalar tamoksifen ya da aromataz inhibitörü tedavilerinden birini almıştı.

Kümülatif dozlar (mg/m ²)	
trastuzumab	104
Epirubisin	
EC	360
FEC	300
Siklofosfamid	
EC	2400
FEC	1500
fluorourasil	1500
dosetaksel	400
paklitaksel	320

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların almış oldukları sistemik kemoterapötik ajanların kümülatif dozları

Poliklinikte yapılan ofis kan basıncı ölçümleri sırasında Baumanometer W. A. Baum Co. Inc. (Copiague, N.Y., U.S.A.) marka cıvalı sfingomanometre kullanıldı. Ölçümler 5 dk istirahat sonrasında her iki koldan, kol çevresine uygun standart manşonla (12-13 cm genişliğinde 35 cm uzunluğunda) yapıldı ve yüksek olan ölçüm kaydedildi. Ölçümler oskültatuar yöntemle yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncını belirlemek için sırasıyla Korotkoff faz 1 ve 5 kullanıldı. Hastaların standart 12 derivasyonlu 25mm/sn hızında elektrokardiyografi kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine ait Nihon Kohden Cardiofax GEM ECG-9020K (Tokyo, Japan) marka EKG cihazı ile 15 dk istirahat sonrasında alındı. Cihaz tarafından ölçülen QT ve düzeltilmiş QT (QTc; Bazett formülü) ölçümleri kaydedildi. QT dispersiyonu (QTd) maksimum ve minimum QT intervallerinin farkı olarak tanımlanmıştır. QTd her hasta için aynı kişi tarafından manuel olarak hesaplandı. EKO incelemeleri Philips Sonos 4500 2-4 MHz transducer cihazı ile sol lateral ve sırt üstü yatar pozisyonlarda yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi

Cemiyeti'nin kılavuzlarına göre ölçüm ve değerlendirilmeler yapıldı. 2D, M-mode, Doppler ve doku Doppler inceleme ile sol atrium çapı (LAç), septum ve arka duvar kalınlıkları, sol ventrikülün diyastolik ve sistolik çapları (ekokardiyografiyi uygulayan kişi uygun gördüğü takdirde M-mode, uygun görmediği takdirde ise 2D yöntemiyle), biplan Simpson metodu ile değerlendirilen sol ventrikül EF'si, triküspit kapak yetersizliği üzerinden hesaplanan pulmoner arter sistolik kan basıncı (PAB) ölçümleri aynı operatör tarafından alındı.

Kemoterpi ilişkili kardiyak disfonksiyon: LVEF'nin %53'ün altına inmesi ve daha önce yapılan ölçümlere göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10 puan ve üzerinde azalma olarak tanımlanmıştır. Kardiyak toksisite derecelendirmesinde Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Ortak Toksikite Kriterleri 4.Versiyonu [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0] ve New York Kalp Cemiyeti'nin (New York Heart Association, NYHA) fonksiyonel sınıflaması kullanıldı.

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahat halindeyken dahi nefes darlığı olması

Tablo 5: New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) kalp yetersizliği sınıflaması.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastaların tüm verileri SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL) istatistiksel analiz yazılımına kaydedildi. Yine bu yazılım yardımıyla verilerin analizi gerçekleştirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve aralık kullanılarak verildi. Kardiyotoksisite gelişimi, vücut kitle indeksi ve eşlik eden komorbid durumlara göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Bağımlı değişkenlerdeki değişimin anlamlılığı, bağımlı değişkenler için T-Testi ile değerlendirildi. Anlamli bulunan parametrelerin bağımsız değişkenler ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6. 1. Hastaların özellikleri ve demografik veriler

Çalışmamıza alınan hastaların tümü kadındı. Yaş ortalamaları 52,58 ($\pm 11,16$) (min: 25 maks: 82) yıl olan toplam 50 hasta dâhil edildi. Olguların %90'ı 65 yaş altındaydı. Hastaların %52'sinde (n:26) ailede koroner arter hastalığı öyküsü, %30'unda hipertansiyon (n:15), %18'inde (n:9) hiperlipidemi (LDL>100 mg/dl), %20'sinde (n:10) diabetes mellitus vardı. Sigara kullanım oranı %36, obezite (VKİ \geq 30 kg/m²) oranı ise %38 idi. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi, hastaların tümünde meme kanseri tedavisi öncesinde tespit edilmişti. 9 hastada hiçbir koroner arter hastalığı risk faktörü bulunmuyordu. Menapoz öncesi dönemde meme kanseri tanısı alan hasta oranı %48 (n:24) idi.

Hasta özellikleri	(n:50)
Yaş (yıl)	52,58 \pm 11,16
Diabetes mellitus sıklığı n (%)	10 (20)
Hipertansiyon sıklığı n (%)	15 (30)
Hiperlipidemi sıklığı n (%)	9 (18)
VKİ (kg/m²) n (%)	
<25	18 (36)
25-29	13 (26)
\geq 30	19 (38)
Sigara kullanma sıklığı n (%)	18 (36)
Ailede KAH öyküsü n (%)	26 (52)
Menapoz durumu n (%)	
Pre	24 (48)
Post	26 (52)

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri. KAH= Koroner Arter Hastalığı, VKİ=vücut kitle indeksi

Hastaların tümü NYHA sınıf I-II olarak değerlendirildi. Etkilenen meme %48 (n:24) oranında sağ %52 (n:26) oranında soldu. Sistemik kemoterapi rejimi EC olan olgu oranı %88 (n:44), FEC olan olgu oranı %12 (n:6), hormonoterapi alan olgu oranı %68 (n:34), almayan olgu oranı ise %32 (n:16) olarak saptandı. Radyoterapi almış olan hastalar %90 (n:45) oranındaydı. Radyoterapi almamış olan 5 hastanın tümünde etkilenen sağ memeydi. **Adjuvan trastuzumab tedavisinin bitiminden itibaren**, son ölçümlerin alındığı zamana kadar geçen süre ortalama 14,7 ($\pm 12,8$), medyan 12, minimum 0 maksimum 40 aydı.

		n (%)
Etkilenen meme	Sağ	24 (48)
	Sol	26 (52)
Radyoterapi	Var	45 (90)
	Yok	5 (10)
ER	Pozitif	36 (72)
	Negatif	14 (28)
PR	pozitif	30 (60)
	negatif	20 (40)
Hormonoterapi	Tamoksifen	18 (36)
	Aİ	17 (34)
Kemoterapi protokolü	EC	44 (88)
	FEC	6 (12)
Taksan tedavisi	paklitaksel	23 (46)
	dosetaksel	22 (44)

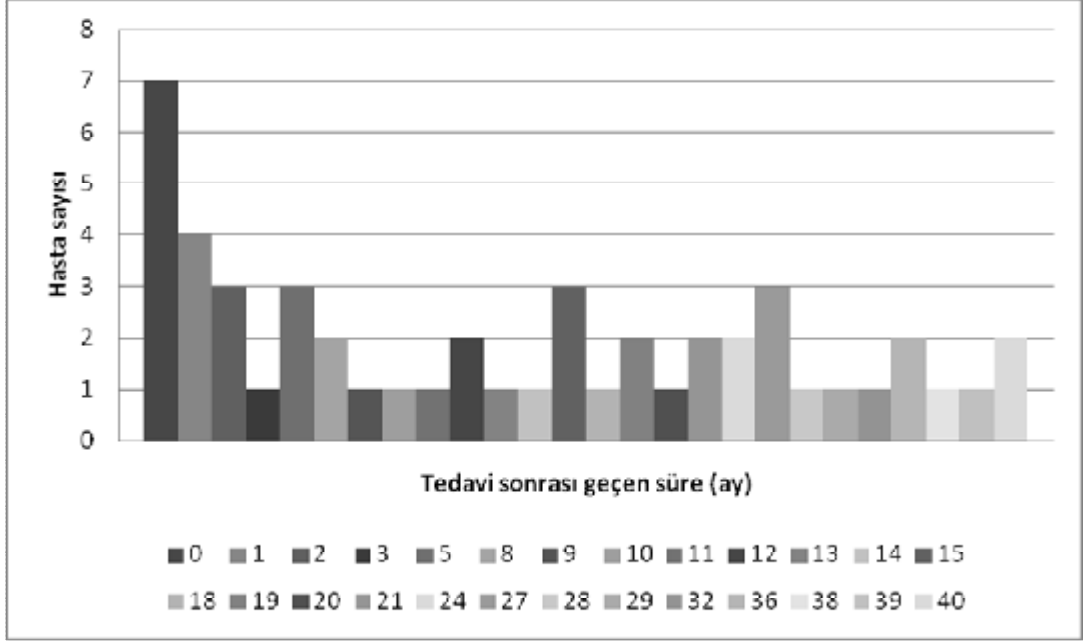
Tablo 7:Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi öncesindeki klinik ve patolojik özellikleri. ER=östrojen reseptörü, PR=progesteron reseptörü, Aİ=aromataz inhibitörü

Trastuzumab tedavisi öncesi ve sonrasında alınan ölçümler arasındaki fark, bağımlı değişkenler için T-Testi ile değerlendirildi. LVEF'de anlamlı azalma ($p < 0,001$), LAç'de anlamlı artış ($p = 0,021$),

PAB'de anlamlı artış ($p=0,001$), diyastolik kan basıncında anlamlı artış ($p=0,01$) ve QTd'de anlamlı artış ($p=0,012$) olduğu; sağ sol meme gurupları ile LVEF ($p=0,025$), radyoterapi var/yok gurupları ile LVEF ($p=0,014$), pre/postmenapoz gurupları ile PAB ($p=0,032$), hormonoterapi var/yok gurupları ile LAç ($p=0,029$) değişimi arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.

		ortalama	Std.sapma	ortanca	minimum	Maksimum
Sistolik basıncı (mmHg)	kan	126	9,3	125	110	145
Diyastolik basıncı (mmHg)	kan	79,6	6,7	80	65	95
Nabız basıncı (mmHg)		45,8	7,9	45	30	70
Kalp hızı (atım/dk)		82,3	7,2	82	63	96
QT (msn)		370,2	24,3	371,5	315	412
QTc (msn)		400,2	21,4	401	332	461
QTd (msn)		22,2	3,5	22	11	28
LVEF (%)		61,6	3,3	60	50	70
LVEDç (cm)		2,7	0,4	2,7	2,0	3,8
LVEDç (cm)		4,5	0,4	4,5	3,7	5,7
İVS (cm)		1,0	0,1	1,0	0,8	1,3
LV arka duvar (cm)		0,9	0,1	1,0	0,6	1,2
LAç (cm)		3,4	0,4	3,2	2,3	4,6
PAB (mmHg)		21	0,1	20	20	45

Tablo 8: Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi öncesindeki arteryel kan basıncı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ölçümleri. QTc=düzeltilmiş QT (Bazett), QTd=QT dispersiyonu, LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDç=sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEŞç=sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS=interventriküler septum, LAç=sol atrium çapı, PAB=pulmoner arter basıncı



Grafik 1: Adjuvan trastuzumab tedavisinin bitiminden itibaren, son ölçümlerin alındığı zamana kadar geçen süreler

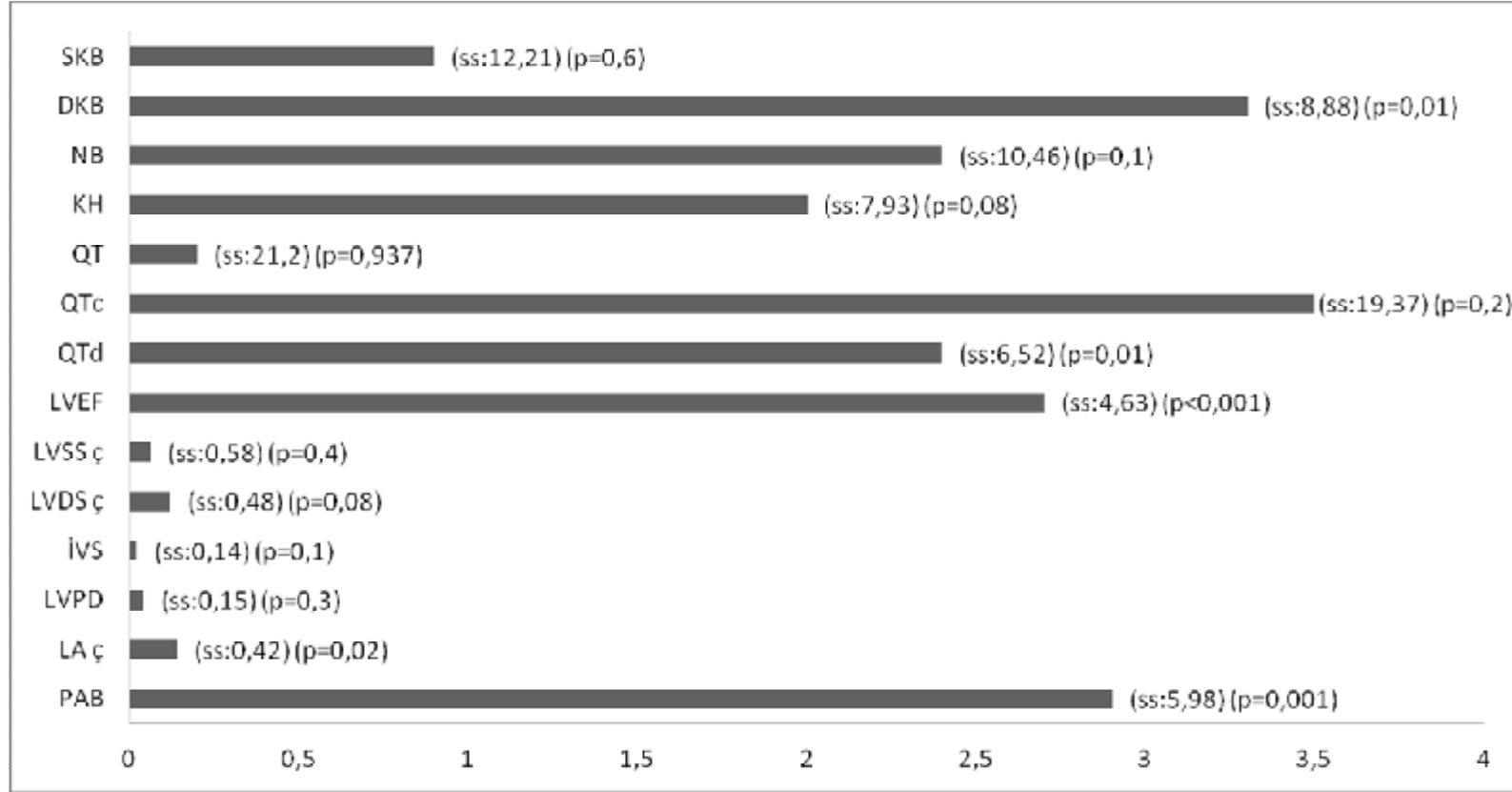
		ortalama	Std.sapma	ortanca	minimum	Maksimum
Sistolik basıncı (mmHg)	kan	126,9	15,4	125	95	162
Diyastolik basıncı (mmHg)	kan	83	10,4	82	52	102
Nabız basıncı (mmHg)		43,3	9,8	44,5	25	65
Kalp hızı (atım/dk)		80,3	10,5	79,5	58	104
QT (msn)		370	30,1	364	292	432
QTc (msn)		403,7	23,4	400,5	346	480
QTd (msn)		24,6	7,1	26	11	42
LVEF (%)		58,9	4,5	60	45	65
LVSSÇ (cm)		2,7	0,4	2,7	2,0	4,1
LVDSÇ (cm)		4,6	0,2	4,7	3,8	5,2
iVS (cm)		1,0	0,1	1,1	0,8	1,3
LVPD (cm)		1,0	0,1	1,0	0,7	1,3
LA (cm)		3,4	0,4	3,4	2,3	4,6
PAB (mmHg)		24	5,6	20	20	35

Tablo 9: Hastaların adjuvan trastuzumab tedavisi sonrası arteryel kan basıncı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ölçümleri. PAB=pulmoner arter basıncı, LA=sol atrium çapı, LVPD=sol ventrikül arka duvar kalınlığı, iVS=interventriküler septum kalınlığı, LVDSÇ=sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ=sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, QTc=düzeltilmiş QT (Bazett), QTd=QT dispersiyonu

	Tedavisi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim (Δ)	P değeri
LVEF (%)	61,66 \pm 3,35	58,9 \pm 4,55	2,76 \pm 4,63	<0,001
LAç (cm)	3,27 \pm 0,39	3,41 \pm 0,43	0,14 \pm 0,42	0,021
PAB (mmHg)	21,1 \pm 4,07	24 \pm 5,62	2,9 \pm 5,98	0,001
DKB (mmHg)	79,64 \pm 6,77	83,02 \pm 10,42	3,38 \pm 8,88	0,01
QTd (msn)	22,24 \pm 3,55	24,66 \pm 7,17	2,42 \pm 6,52	0,01

Tablo 10: Anlamlı değişim izlenen parametrelerin ortalamaları ve p değerleri. LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LAç=sol atrium çapı, PAB= pulmoner arter basıncı, DKB=diyastolik kan basıncı, QTd=QT dispersiyonu, Δ =değişim (mutlak değer)

Ölçümler arasındaki farkın anlamlı olduğu bağımlı değişkenlerle (LVEF, LAç, PAB, diyastolik kan basıncı, QTd) hastaların demografik ve klinik özelliklerinden oluşan bağımsız değişkenler arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. LAç ve hormonoterapi arasında (p=0,022), diyastolik kan basıncı ve VKİ arasında (p=0.003) anlamlı ilişki saptandı. EF ile etkilenen meme [p=0,085 OR:6,9; Güven Aralığı(%95):0,764-62,284], PAB ile menapoz durumu [p=0,094 OR:3,125; Güven Aralığı(%95):0,824-11,85], PAB ile hormonoterapi [p=0,095 OR:0.333; Güven Aralığı(%95):0,092-1,212], LAç ile hormonoterapi [p=0,067 OR:1,144; Güven Aralığı(%95):0,991-1,32] diyastolik kan basıncı ile hormonoterapi [p=0,067 OR:3,25; Güven Aralığı(%95):0,922-11,461], QTd ile menapoz [p=0,081 OR:2,833; Güven Aralığı(%95):0,879-9,13] arasındaki ilişkiler anlamlıya yakındı.



Grafik 2: Ölçümler arasındaki farkların ortalamaları ve p değerleri. ss=standart sapma, PAB=pulmoner arter basıncı, LAç=sol atrium çapı, LVPD=sol ventrikül arka duvar kalınlığı, İVS=interventriküler septum kalınlığı, LVDSÇ=sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ=sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, QTc=düzeltilmiş QT (Bazett), QTd=QT dispersiyonu, KH=kalp hızı, NB=nabız basıncı, DKB=diyastolik kan basıncı, SKB=sistolik kan basıncı

	p değeri	OR	Güven aralığı (%95)	
yaş	0,205	1,05	0,974	1,133
hipertansiyon	0,429	0,516	0,1	2,657
Diabetes mellitus	0,686	0,63	0,067	5,919
Sigara	0,66	0,675	0,117	3,894
VKi	0,686	0,967	0,82	1,14
etkilenen meme	0,085	6,9	0,764	62,284
menapoz durumu	0,28	2,619	0,457	15,003
kemoterapi	0,841	1,267	0,125	12,802
hormonoterapi	0,51	0,578	0,113	2,956
Taksan	0,686	0,615	0,058	6,477

Tablo 11: LVEF ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi, OR=odds ratio, VKİ=vücut kitle indeksi

	p değeri	OR	Güven aralığı (%95)	
Yaş	0,354	1,028	0,97	1,089
hipertansiyon	0,413	0,545	0,128	2,331
Diabetes mellitus	0,35	2,0	0,467	8,557
Sigara	0,979	0,983	0,271	3,562
VKi	0,749	1,02	0,902	1,154
etkilenen meme	0,282	2,012	0,563	7,193
menapoz durumu	0,094	3,125	0,824	11,85
radoterapi	0,677	1,625	0,166	15,953
kemoterapi	0,841	1,267	0,125	12,802
hormonoterapi	0,095	0,333	0,092	1,212
Taksan	0,533	1,833	0,272	12,347

Tablo 12: PAB ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi, OR=odds ratio, VKİ=vücut kitle indeksi

	p değeri	OR	Güven aralığı (%95)	
Yaş	0,778	1,008	0,995	1,064
Diabetes mellitus	0,371	2,154	0,401	11,559
Sigara	0,88	0,909	0,265	3,118
VKi	0,003	1,301	1,093	1,548
etkilenen meme	0,846	1,125	0,343	3,695
menapoz durumu	0,68	0,778	0,235	2,569
kemoterapi	0,405	2,586	0,277	24,189
hormonoterapi	0,067	3,25	0,922	11,461

Tablo 13: diyastolik kan basıncı ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi, OR=odds ratio, VKİ=vücut kitle indeksi

	p değeri	OR	Güven aralığı (%95)	
Yaş	0,572	0,984	0,93	1,041
hipertansiyon	0,891	0,909	0,234	3,539
Diabetes mellitus	0,875	1,13	0,247	5,167
Sigara	0,979	0,983	0,271	3,562
VKi	0,067	1,144	0,991	1,32
etkilenen meme	0,86	0,895	0,26	3,077
menapoz durumu	0,65	1,333	0,384	4,625
kemoterapi	0,757	0,75	0,121	4,64
hormonoterapi	0,022	0,214	0,57	0,801

Tablo 14:LAç ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi, OR=odds ratio, VKİ=vücut kitle indeksi

	p değeri	OR	Güven aralığı (%95)	
yaş	0,174	0,963	0,911	1,017
hipertansiyon	0,851	0,889	0,26	3,044
Diabetes mellitus	0,395	0,524	0,118	2,322
sigara	0,354	0,567	0,171	1,883
VKi	0,914	1,006	0,899	1,126
etkilenen meme	0,598	0,739	0,239	2,279
menapoz durumu	0,081	2,833	0,879	9,13
radoterapi	0,399	0,444	0,067	2,93
kemoterapi	0,209	4,167	0,449	38,654
hormonoterapi	0,863	0,9	0,271	2,991
Taksan	0,924	1,096	0,167	7,216

Tablo 15: QTd ölçümleri arasındaki farkın lojistik regresyon analizi, OR=odds ratio, VKİ=vücut kitle indeksi

LVEF değerinin %50'nin altına düşmesi ve/veya bazal değerden %10 puan veya daha fazla azalma göstermesi olarak tanımlanan kardiyotoksisite 7 hastada (%14) izlendi. Yaş ortalamaları 57,57 (min: 38 maks: 68) yıl olarak saptandı. Hastaların tümü radyoterapi almıştı. 5 hasta postmenapoz gurubundaydı. Etkilenen meme hastaların 6'sında soldu ve yine hastaların 6'sında kemoterapi protokolü olarak EC uygulanmıştı. Hormonoterapi alan hastaların tümünde sol atrium çapında azalma, almayanlarda artış olduğu görüldü. Yalnızca bir hasta taksan tedavisi almamıştı. LVEF'de puan yüzde olarak en fazla düşüş (%20 puan) izlenen hasta; 7 hasta içinde en fazla koroner arter hastalığı risk faktörüne sahip olandı, vücut kitle indeksi 30 üzerinde olan kardiyotoksisite gelişmiş iki hastadan birisiydi ve tedavi sonrası ilk ay içinde LVEF düşüşü saptanmıştı.

	1	2	3	4	5	6	7
Yaş (yıl)	57	68	38	52	63	63	62
Diabetes mellitus	+	-	-	-	-	-	-
Hipertansiyon	-	+	-	+	-	-	+
Hiperlipidemi	-	-	-	-	-	+	+
VKi (kg/m ²)	33	27	27	21	26	21	31
Sigara kullanma	-	-	+	-	-	-	+
Ailede KAH öyküsü	+	-	-	-	-	+	+
Menapoz durumu	post	post	pre	pre	post	post	Post
Etkilenen meme	sağ	sol	sol	sol	sol	sol	Sol
Radyoterapi	+	+	+	+	+	+	+
ER	+	-	+	-	-	+	+
PR	-	-	+	-	-	+	+
Hormonoterapi	Ai	-	Ai+T	-	-	Ai	Ai
Kemoterapi protokolü	EC	EC	EC	FEC	EC	EC	EC
Taksan tedavisi	-	P	D	D	P	P	D
Trastuzumab tedavisi öncesi ve sonrası EF (% puan) farkı	10	10	10	10	10	10	20
LAç1-LAç2 (cm)	0,1	-0,5	0,9	-0,1	-0,5	0,2	0,9
Tedavi sonrası geçen süre (ay)	28	32	9	36	27	8	0

Tablo 16: Kardiyotoksisite gelişen hastaların özellikleri, KAH=koroner arter hastalığı, ER=östrojen reseptörü, PR=progesteron reseptörü, Ai=aromataz inhibitörü, T=tamoksifen, EF=ejeksiyon fraksiyonu, D=dostaksel, P=paklitaksel, LAç1=tedavi öncesi sol atrium çapı, LAç=tedavi sonrası sol atrium çapı

7. TARTIŞMA

Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dünya üzerindeki bütün yetişkin ölüm nedenlerinin yarısına yakınına oluşturmaktadır. Artan ortalama yaşam süreleri ve gelişen yeni tanı tekniklerinin etkisi ile bu hastalıklara yakalanan kişi sayısı da artış göstermektedir. Kanser tedavisinde kullanılan yeni tedavi yöntemleri sayesinde hastalarda beklenen yaşam sürelerinin uzaması sağlanmışsa da, tedavi ilişkili istenmeyen sitotoksik etkiler hala klinisyenler için üstesinden gelinecek önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. En önemli yan etkilerinden biri de kardiyovasküler sistem üzerinde meydana gelenlerdir. Bu nedenle günümüzde kanser hastasının kardiyak monitörizasyonu kardiyoloji ve onkoloji klinikleri için önemli bir uğraş alanı haline gelmiştir. Konu ile ilgili, zamanla artan ihtiyaca yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu hastaların takibinde fikir birliğine varılmış bir algorithmadan ziyade doktorun klinik tecrübesi çerçevesinde takibin planlanması önerilmektedir. Kanser hastasının kardiyovasküler takibi konusundaki kılavuz önerileri yeni çalışma ve verilerle şekillenmeye devam etmektedir.

Slamon ve ark. HER2 pozitifliği olan hastalarda, kemoterapiye trastuzumab eklemenin etkisini değerlendirdikleri pilot çalışmayla ilacın kayda değer düzeydeki yararını göstermişlerdir. Kemoterapiye ek olarak trastuzumab verilen kolda, verilmeyen kola göre; progresyona kadar geçen süre (7,4 aya karşı 4,6 ay; $p<0,001$), objektif yanıt hızı (%50'ye karşı %32; $p<0,001$), yanıt süresi (9,1 aya karşı 6,1 ay; $p<0,001$) ve genel sağ kalım (25,1 aya karşı 20,3 ay; $p=0,046$) verileri daha iyi bulunmuş ve birinci yılda ölüm oranı (%22'ye karşı %33; $p=0,008$) daha düşük olmuştur [12]. Ancak bu çalışmada hastalarda beklenmedik oranda kardiyotoksisite görülmüştür. Etkilenen hastalarda; antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan kolda kardiyak fonksiyon bozukluğu hastaların %27'sinde gözlenirken, sadece antrasiklin ve siklofosfamid alan kolda %8, paklitaksel ve trastuzumab alan kolda %13 ve sadece paklitaksel alan

kolda %1 hastada kardiyotoksisite görülmüştür. Hastalar NYHA sınıf III/IV toksisite açısından değerlendirildiğinde; antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan kolda %16 hastada gözlenirken, sadece antrasiklin ve siklofosfamid alan kolda %3, paklitaksel ve trastuzumab alan kolda %2 ve sadece paklitaksel alan kolda %1 hastada kardiyotoksisite görülmüştür. Bu çalışma ile hastaların kardiyak performansı, rutin kardiyak değerlendirme ve takip parametreleri önem kazanmıştır.

Çalışmamızda meme kanseri hastalarının trastuzumab başta olmak üzere almış oldukları sistemik ve lokal tedavilerin oluşturdukları kardiyovasküler yan etkilerin profilini ortaya koymayı amaçladık. Yan etkinin tipi, ortaya çıkış zamanı, derecesi ile hastaların demografik verileri ve uygulanan tedavi protokolü gibi bağımsız faktörlerle olan ilişkileri odaklanılan noktalardı. Bulgularımız ışığında hastanemize özgü verileri arttırırken, konu edilen hastaların tedavi ilişkili kardiyotoksisite açısından ne ölçüde risk altında olduğu ve takibi için nasıl bir algoritma izlenmesi gerektiği sorusuna cevap bulmaya çalıştık.

Hastalarımızın LVEF ile değerlendirdiğimiz sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı bir düşüş olduğu görüldü. %10 ve üzeri LVEF düşüşü olan hasta oranını çalışmamızda %14 olarak saptadık. Adjuvan trastuzumab tedavisinin izlendiği üç büyük faz 3 randomize klinik çalışmada benzer şekilde LVEF düşüşü izlenen hasta oranı %7 ile %19 arasında değişmektedir [14,16,116]. NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) N9831 ve NSABP (Intergroup trial and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-31 çalışmalarının 4 yıllık takip verilerinin analizinde kardiyak olaylar açısından 60 yaş ve üzerinde ($p=0,003$), hipertansiyonu bulunan ($p=0,005$) ve LVEF normalin alt limitine yakın hastalar ($p=0,033$) riskli bulunmuştur [116]. Çalışma verilerimiz regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, hasta özelliklerinin ve tedavilerin LVEF değişimine etkisini anlamlı saptamadık. Ancak kardiyotoksisite gelişen hastalarda yaş ortalaması 57,57 (min: 38 maks: 68) bulundu ve etkilenen meme açısından anlamlıya yakın bir değer ($p=0,085$) olduğunu

gördük. Ortaya çıkan sonucun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, mevcut hasta özellikleri içinde kimi tedavi parametrelerinin sıklığının fazla olması (radyoterapi alan hasta oranı %90, sol memeye radyoterapi almış olan kardiyotoksite gelişmiş hasta oranı %85, taksan tedavisi alan hasta oranı %90, antrasiklin tedavisi alan hasta oranı %100) ve geri dönüşlü kardiyotoksisite gelişmiş olan hastaların değerlendirilememiş olması olabilir. Çalışmamızda tedavi sonrası geçen süre medyan 12 ay (min: 0 maks: 40) olarak hesapladık. Adjuvan trastuzumab tedavisinin HER-2 pozitif meme karsinomu hastalarında değerlendirildiği HERA (Herceptin Adjuvant Trial) çalışmasının 8 yıllık takip sonuçlarında akut gelişen kardiyotoksisitenin medyan 6,6 (min: 0,7 maks: 61) ay içinde düzelme gösterdiği ve bu hastaların kardiyotoksisite gelişen toplam popülasyonun %79,5'ini oluşturduğu bildirilmektedir [14].

Farmakolojik östrojen maruziyetinin PHT ile ilişkili olduğu ve PHT tanısının hormonal değişikliklerin meydana geldiği gebelik sırasında ve hemen sonrasında sıklıkla konulduğu bilinmektedir [170]. Roberts ve arkadaşları yaptıkları çalışmada östrojen iletim yolağı ile ilgili genetik varyasyonun ve armış östrojen plazma seviyelerinin portal hipertansiyonun eşlik ettiği PHT ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [171]. 8. Uluslararası pulmoner hipertansiyon birliği toplantısına katılan 88 PHT hastasının dahil edildiği hormonal maruziyet çalışmasında hastaların %81'inde hormon tedavisi ve %70'inde 10 yılın üzerinde eksojen hormon kullanımı öyküsü bulunmaktaydı [172]. Çalışmamızda premenapozal hastalarda anlamlı düzeyde ($p=0,004$) PAB değişimi izlendi. Bu hastaların Regresyon analizi değerlendirmesinde PAB ile menapoz ($p=0,094$) durumu ve hormonoterapi ($p=0,095$) ilişkisi anlamlı düzeye yakın saptandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin PAB artışı olmasına rağmen anlamlılığa yakın olması, çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Kadın cinsiyet hormonlarının PAH için koruyucu olduğuna ilişkin veriler kısıtlı sayıda da olsa bulunmaktadır [173]. Skleroderma gibi PHT ile ilişkili bağ dokusu hastalıklarındaki kadın cinsiyetin sıklığı anlamlıdır ve bağ dokusu ilişkili PHT'da kalıtsal ve idiyopatik PHT'dan farklı olarak hastalar tanı

aldıkları sırada genellikle postmenapozal evrededirler [174,175]. Bu bakımdan incelendiğinde çalışmamızın sonuçlarının ikinci görüşü desteklediği ya da menapoz durumu ile ilgili hasta anamnezlerinin yetersizliğinin sonuçları etkilemiş olduğu düşünülebilir. Cinsiyet hormonları ve ilişkili sinyal iletim yollarının pulmoner vasküler yapı üzerindeki etkisi ilgi odağı olan bir konudur. Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da bu konu ile ilgili veriler daha fazla araştırmaya olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Çağımızda sanayileşmiş ve sanayileşmekte olan tüm ülkelerde artan kardiyovasküler hastalık insidansı, metabolik sendrom ve obezite ile olan mücadelenin önem kazanmasına sebep olmuştur. Konu ile ilgili yapılan birçok çalışmada mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değilse de vücut kitle indeksi ile diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki açıkça ortaya konulmuştur [176,177]. Çalışmamızda ulaşılan veriler bu hipotezi desteklemektedir.

Yetişkin dişi rat modellerinde östrojen etkisinin engellenmesi sol ventrikül hipertrofisine, tip I kollajen artışına ve hedef dokularda anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanlara olan hassasiyetin artmasına yol açmaktadır [178]. Xu ve arkadaşları tarafından yapılan ratların kullanıldığı bir hayvan çalışmasında ovariektomi yapılarak estrojen replasman tedavisi verilen, ovariektomi yapılarak plasebo verilen ve ovariektomi uygulanmamış olan üç grupta incelenmiştir [179]. 12 ay ve üzerinde olan ileri yaşlı olarak tanımlanan rat grubunda ovariektomi artmış sol ventrikül kitlesi/vücut kitlesi oranı, artmış tip I/III kollajen oranı, artmış metalloproteinaz-2 aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgulara ek olarak ovariektomi yapılmış olan grupta östrojen reseptörünün α ve β subtiplerinde ve anjiyotensin reseptörü tip 2'de azalma anjiyotensin reseptörü tip 1'de artma saptanmıştır. Östrojen replasmanı yapılması ise kardiyak remodelinging engellenmesinin yanında östrojen reseptörünün β subtipinde artmaya anjiyotensin reseptörü tip 1'de azalmaya sebep olmuştur. Yapılan hayvan deneyi çalışmaları ve daha birçok gözlemsel

çalışma östrojenin kardiyovasküler sistem ve kardiyak remodeling üzerine olumlu etkileri olduğunu desteklese de, büyük randomize klinik çalışmalarda ilginç şekilde bu önermenin tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Farklı sonuçlara yorum olarak; geç başlangıçlı hormon replasman tedavisinin oluşan miyokard hasarını geri çevirmediği, menapoz sonrası süre uzadıkça miyokard dokusu ve endotel hücrelerindeki östrojen reseptörü miktarının azaldığı ve uygulanan hormon tedavisinin yaş ile ilişkili farklı etkisinin olduğu spekülasyonları yapılmıştır. Daha sonra bu konuya odaklı olarak hazırlanan hormon replasman tedavisinin zamanlamasının kardiyovasküler sisteme etkilerinin araştırıldığı ELITE (Early Vs Late Intervention Trial with Estradiol) çalışması yapılan yorumları desteklemiştir [180].

Çalışmamızda regresyon analizi sonucu LAç değişimi ile hormonoterapi arasındaki ilişkinin anlamlı ($p=0,022$) olduğunu ve kardiyotoksisite izlenen hastalar arasında sol atrium çapında azalma olanların hepsinin hormonoterapi almış olduğunu saptadık. LAç ile VKİ arasındaki ise anlamlıya yakın bir p değeri hesapladık ($p=0,067$). Önceki kısımlarda belirtildiği gibi kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite gelişiminin erken evresinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) meydana geldiği ve prognostik değeri olduğuna dair veriler bulunmaktadır [41-46]. Bulgularımız bu açıdan değerlendirildiğinde sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun dolaylı bir göstergesi olarak LAç'daki azalmanın hormonoterapi alan hastalarda izlenmesi ilgi çekicidir. Östrojenin obezite ve insülin rezistansına bağlı gelişen LVDD'deki rolünün araştırıldığı Murase ve ark. ovariectomi yapılmış obez ratlardan oluşturulan bir modelin kullanıldığı çalışmada östrojen replasmanının LVDD'yi alevlendirdiği, kardiyak fibrozisi, inflamasyonu ve oksidatif stresi arttırdığı saptamışlardır [181]. Bu çalışma östrojenin kardiyoprotektif etkisinin diyetle bağlı insülin rezistansı ve obezite koşullarında geçerli olmayabileceğini hatta tersi bir etkiye yol açabileceğini gösteren veriler içermektedir. Çalışmamız bu veriler ışığında hormonoterapi almayan HER-2 pozitif meme kanseri

hastalarında metabolik sendromun kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite gelişiminde bir risk faktörü olabileceğine işaret etmektedir.

ERR α (Estrogen-Related Receptor α) ve ERR γ miyokard dokusunda mitokondri başta olmak üzere enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hayati bir role sahiptir [182]. Bir ERR α agonisti olan 16 α LE2 molekülü kardiyak hipertrofiyi inhibe etmektedir [183]. Östrojen reseptörü (ER) pozitifliği olan meme kanseri hücrelerinde ER'yi kodlayan genlerle ilgili birçok mutasyon tarif edilmiştir [184]. Tedavi direnci saptanan hastalarda ER mutasyonlarının etkisi üzerinde durulmaktadır. Tedavi etkinliğinin artması sağ kalım ve metastaz gibi birçok parametrede iyileşme sağlayabilir. ER mutasyonları meme kanseri ilişkili bilinen diğer mutasyonlara göre oldukça az çalışılmış bir konudur ve etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır. Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkilerinin izlenmemesinin bir diğer sebebi de çalışmamızdaki hormonoterapi alan gurubun HER-2 pozitif meme kanseri hastalarından oluşması olabilir. Bazı çalışmalarda HER-2'nin artmış ekspresyonunun hormonoterpi rezistansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [185]. Trastuzumab tedavisinin etkileri ER pozitifliği ile ilişkili olabilir. Bu durum hormonoterapinin kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite gelişiminde rol oynadığı hipotezini kuvvetlendirmektedir.

Yüzey EKG'de izlenen QTd artışı ventriküler repolarizasyondaki heterojenite ile ilişkili olarak ventriküler aritmilerin oluşumunda etkili olabilmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında ve miyokard enfarktüsü sonrasında arttığını gösteren veriler bulursa da [186] QTd'nin prognostik değeri çalışmalardaki farklı sonuçlar sebebiyle henüz anlaşılammıştır. Çalışmamıza dahil olan hastaların almış oldukları epirubisin, fluorourasil, siklofosfamid, tamoksifen gibi ilaçların ventrikül repolarizasyonu ve QT segmenti üzerine olan etkileri bilinmektedir. Tanrıverdi ve ark. erken evre meme kanseri hastalarında antrasiklin sonrası trastuzumab alan ve almayan kolların her ikisinde de 270 mg/m² kümülatif doz epirubisin tedavisi sonrasında QTd'de anlamlı artış (p=0,034) ve tedavinin

trastuzumabla devam ettiği HER-2 pozitif kolda trastuzumab tedavisi öncesi ile sonrası arasında ve trastuzumab tedavisi almayan kola göre anlamlı QTd artışı saptamışlardır (p=0,036, p=0,029) [187]. Uzun süreli (12 ay) trastuzumab tedavisinin diğer tedavilerden bağımsız olarak meme kanseri hastalarında QTd'de artışa sebep olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda antrasiklin ve trastuzumab tedavileri almış olan hastalarda tedavi sonrası ölçüme kadar geçen süre medyan 12 aydı ve anlamlı QTd artışı mevcuttu. Hasta alt gurupları ile ilişki saptamadık. Bulduğumuz sonuç trastuzumab tedavisinin QTd üzerine etkisi ile ilgili az sayıdaki veriyi desteklemesi açısından önemlidir. Konu ile ilgili bir başka çalışmada Yavaş ve ark. trastuzumab infüzyonundan hemen sonra meydana gelen akut aritmojenik etkinin değerlendirilmesi için aldıkları QTd ölçümlerinde anlamlı değişim saptamamışlardır [188]. HERA çalışmasının 1 yıllık sonuçlarında kardiyotoksisite gelişen hastaların %79,5'inde akut düzelme izlenmiştir [14]. LVEF'deki derlenme için medyan süre 6,6 aydır. Takiplerde derlenme izlenen hasta gurubunda %37,9 oranında LVEF'de %50'nin altına yeniden düşüş meydana gelmiştir. Çalışmamızda ve Tanrıverdi ve ark. tarafından yapılan çalışmada medyan 12 ayda anlamlı olarak artış izlenen QTd ölçümünün; geri dönüşlü kardiyotoksisite gelişen popülasyondaki tekrarlayan LVEF düşüşü açısından riskli hastaların belirlenmesinde kullanımı konusu dikkate değerdir. Kolay ulaşılabilir olması sebebiyle QTd'nin; yapılacak yeni araştırmaların ışığında HER-2 pozitif meme kanseri hastalarının kardiyak takip ve değerlendirmesinde kullanılması muhtemeldir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda kliniğimizdeki HER-2 pozitif meme kanseri hastalarının trastuzumab başta olmak üzere aldıkları sistemik ve lokal kemoterapötik tedaviler ile ilişkili olarak meydana gelen kardiyovasküler toksik etkileri, risk faktörlerini ve kardiyovasküler monitörizasyonun nasıl olması gerektiğini inceledik. Trastuzumab ve antrasiklin tedavisinin birlikte uygulandığında miyokard üzerindeki toksik etkisine bağlı yapılmış olan büyük randomize çalışmalarla benzer oranlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalmaya sebep olduğunu saptadık. Anlamlı değişiklikler saptadığımız diğer parametreler diyastolik kan basıncı, PAB, LAç ve QTd idi. VKİ tedaviden bağımsız olarak diyastolik kan basıncı üzerine etkiliydi. İlginç bir şekilde PAB ve LAç parametrelerinde, dolaylı olarak da sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerinde östrojen sinyal yolağının etkilerini destekleyen veriler elde ettik. Farklı popülasyonlardaki bilinen etkilerinin aksine trastuzumab alan HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında östrojen etkisinin engellenmesinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine iyileştirici etkide bulunduğunu saptadık. LAç azalmasının hormonoterapi ile olan anlamlı ve VKİ ile olan anlamlıya yakın ilişkisi bazı çalışmalarda saptanan obezite, insülin rezistansı, LVDD arasındaki bağlantıyı destekler niteliktedir. Elde ettiğimiz veriler hormonoterapi almayan HER-2 pozitif meme kanseri hastalarının LVDD gelişimi için daha fazla risk altında olabileceğine işaret etmektedir. Verilerimiz hasta popülasyonumuzdaki kardiyotoksik etkilerin östrojen reseptörü insülin rezistansı ve obezite ilişkisinin oldukça bakir bir konu olması sebebiyle önemlidir. Prognostik değeri bilinmeyen QTd'nin trastuzumab ve antrasiklin tedavisi sonrasında nasıl değiştiğini değerlendirdik. Trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite gelişen (tip II kardiyotoksisite) ve derlenme sonrası tekrarlayan LVEF düşüşü izlenen alt gurubun belirlenmesinde kullanılabileceğini düşündüren sonuçlar elde ettik.

9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda ulaşılabilen veri kayıtlarındaki kayıplar sebebiyle alınan hasta sayısının az olması LVEF, PAB, LAç, QTd parametrelerinde saptadığımız anlamlı değişimlerin bağımsız değişkenlerle olan ilişkilerini değerlendirdiğimiz regresyon analizini etkilediğini düşündüğümüz en önemli kısıtlılıktı. Çalışmamızda kontrol gurubu bulunmaması, bağımsız değişkenler açısından hastaların büyük çoğunluğunun aynı grupta olması, tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi ölçümlerinin farklı operatörler tarafından yapılması ve tedavi sonrası ölçümleri sıfırncı ayda alınan hasta sayısının fazla olması sayılabilecek diğer kısıtlılıklardır.

10. ÖZET

Giriş ve amaç: Çalışmamızda başta trastuzumab tedavisi olmak üzere erken evre HER-2 pozitif meme kanseri hastalarına uygulanan lokal ve sistemik tedavilerin kardiyovasküler sistem üzerine etkisini araştırdık. Kanser tedavisinin kardiyovasküler yan etkileri, risk faktörleri ve kardiyak takibinde kullanılacak algoritma ve parametrelerin belirlenmesine yönelik verileri arttırmayı amaçladık.

Gereçler ve yöntem: Aralık 2010 – Aralık 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTF) Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan HER-2 reseptörü pozitif adjuvan trastuzumab tedavisi tamamlanmış, trastuzumab tedavisine başlamadan önceki ekokardiyografi, elektrokardiyografi, arteriyel kan basıncı ölçümlerine ulaşılabilen, hayatta olan ve kendisine ulaşılabilen bütün hastalar çalışmaya dahil edildi. Kriterlere uyan 50 hasta araştırmamıza alındı ve adjuvan trastuzumab tedavisi öncesinde yapılan ölçümler tekrarlandı. Elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamaları 52,58 (min: 25 maks: 82) yıldır. Hastalarda en sık izlenen KAH risk faktörü (%52) ailede koroner arter hastalığı öyküsüydü. Etkilenen meme oranları birbirine yakındı (%48 sağ %52 sol). Olguların çoğunluğu EC almıştı [%88 (n:44)], hormonoterapi alan olgu oranı %68'di. Hastaların %90'ı (n:45) radyoterapi almıştı. Radyoterapi almayanların tümünde etkilenen sağ memeydi. Adjuvan trastuzumab tedavisinin bitiminden itibaren, son ölçümlerin alındığı zamana kadar geçen süre medyan 12 aydı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerde LVEF düşüşünün ($p<0,001$), LAç artışının ($p=0,021$), PAB artışının ($p=0,001$) diyastolik kan basıncı artışının ($p=0,01$) ve QTd artışının ($p=0,012$) anlamlı olduğunu; sağ sol meme gurupları ile LVEF ($p=0,025$), radyoterapi var/yok gurupları ile LVEF ($p=0,014$), pre/postmenapoz gurupları ile PAB ($p=0,032$), hormonoterapi var/yok

gurupları ile LAç (p=0,029) değişimi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu saptadık. Lojistik regresyon analizinde LAç ve hormonoterapi arasında (p=0,022), diyastolik kan basıncı ve VKİ arasında (p=0.003) anlamlı ilişki saptandık.

Kardiyotoksisite 7 hastada (%14) izlendi. Yaş ortalamaları 57,57 (min: 38 maks: 68) yıldır. Tümü radyoterapi almıştı. 5 hasta postmenapozal dönemdeydi. Hastaların büyük bir çoğunluğunda etkilenen meme soldu ve almış olduğu tedavi EC idi (n:6, n:6).Hormonoterapi alan hastaların tümünde sol atrium çapında azalma izlendi. LVEF'de puan yüzde olarak en fazla düşüş (%20 puan) izlenen hasta; 7 hasta içinde en fazla koroner arter hastalığı risk faktörüne sahip olandı.

Sonuç: Trastuzumab tedavisi alan hastaların kardiyak yan etkiler açısından tedavi öncesi değerlendirmesi ve sonrasında yakın takibi önemlidir. Bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. HER-2 pozitif meme kanseri hastalarında trastuzumab ve antrasiklin tedavisi anlamlı sol ventrikül sistolik fonksiyon kaybına sebep olabilir. Ekokardiyografi ile değerlendirilen diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyondan önce meydana geldiği bilinmektedir. Sol atrium dilatasyonu ve çap artışı sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun indirekt bir belirtisidir. Hormonoterapi uygulanmayan metabolik sendromlu HER-2 pozitif meme kanseri hastaları sol atrial çap artışı; dolaylı olarak da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişimi için daha yüksek risk altındadır.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, trastuzumab, kardiyotoksisite

11. SUMMARY

Background: Trastuzumab is a main treatment option in HER-2 positive breast cancer. Although trastuzumab related cardiotoxicity is well known, risk factors and following algorithms are not clear. The aim of this study is to obtain more data about the breast cancer therapy related cardiovascular toxicity and to investigate the risk factors and monitoring algorithms.

Materials and method: Fifty early stage HER-2 positive breast cancer patients who received 104 mg/m² adjuvant trastuzumab therapy after 300 and 360 mg/m² epirubicin including FEC and EC protocols are investigated from medical records. Echocardiography, electrocardiography, arterial blood pressure measurements performed before chemotherapy obtained from medical records. Same studies and measurements were repeated after the completion of chemotherapy. Chemotherapy related cardiotoxicity defined as %10 and more decrease in points in LVEF. Dependent variables analysed with T test for dependent variables and logistic regression model used for significant categorical variables.

Results: Mean patient age was 52,58 (min:25, max:82). Most frequent cardiovascular risk factors were family history of CAD (%52) and smoking (%36). 19 patients (%38) were obese. Time, end of chemotherapy to last measurements was median 12 months. Significant differences was observed between two measurements in LVEF ($p<0,001$), LA diameter ($p=0,021$), PAB ($p=0,001$), diastolic arterial pressure ($p=0,01$) and QT dispersion ($p=0,012$) parameters. There was a significant relation between LA diameter change and hormonal therapy state ($p=0,022$). Chemotherapy related cardiotoxicity ratio was %14 (n:7). All chemotherapy relevant cardiotoxicity positive patients treated with hormonal therapy have LA diameter decrease. Maximum LVEF decrease with %20 in points observed in patient whose CVD risk factors were the most.

Conclusion: Trastuzumab treatment is related with left ventricular systolic dysfunction. HER-2 positive breast cancer patients with metabolic syndrome treated without hormonal therapy have increased risk for left ventricular diastolic dysfunction.

Key words: breast cancer, trastuzumab, cardiotoxicity

12. KAYNAKLAR

1. DeSantis, C., et al., Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin, 2011. 61(6): p. 409-18.
2. http://www.kanser.gov.tr/folders/file/ANA_rapor_2012v02.pdf
3. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R: Anthracycline induced cardiotoxicity in children with cancer. Strategies for prevention and management. *Pediatr Drugs* 2005, 7:67-76.
4. Gutteridge JM. Anthracycline toxicity, iron and oxygen radicals and chelation therapy. *J Lab Clin Med.* 1993;122:228-9.
5. Leondro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *The Am J Cardiol.* 1994;74:1152-6.
6. Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol.* 2006;33:S8-14. 76. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs.* 2005;7:67-76.
7. Evans WE, Petros WP, Relling MV, Crom WR, Madden T, Rodman JH et al. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy in children. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36:1199-230.
8. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *her-2/neu* oncogene. *Science.* 1987;235:177–82.
9. Yan M, Parker BA, Schwab R, et al. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40: 770–80. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. *Science* 1987; 235(4785):177-82.
10. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the *HER-2/neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905):707- 12.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783- 92.

12. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265- 74.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659- 72.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673- 84.
15. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC→TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9- 13, 2009; (abstract 62).
16. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow J, Kaufman PA, Ingle JN, et al. Results of Chemotherapy Alone, with Sequential or Concurrent Addition of 52 Weeks of Trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2Positive Adjuvant Breast Cancer Trial. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9- 13, 2009; (abstract 80).
17. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34): 5685-92.
18. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kühn T, du Bois A, Blohmer JU, Thomssen C, Dan Costa S, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2024-31.

19. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v277-82.
20. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, Provencher L, Sawyer MB, Verma S. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*. 2008 Jan;15(1):24-35.
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2014 Sep;27(9):911-39.
22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1375-80.
23. Negishi K¹, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 May;26(5):493-8.
24. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 31;57(22):2263-70.
25. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H, Paridaens R, Rademakers F, Voigt JU. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Dec;21(12):1283-9.
26. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2751-68.

27. Poterucha JT¹, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012 Jul;25(7):733-40.
28. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. 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.
29. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, Clarke J, Thomas L. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Dec;12(12):945-52.
30. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009 Aug;158(2):294-301.
31. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23.
32. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, Kirova YM, Pignol JP, Remouchamps V, Verhoeven K, Weltens C, Arenas M, Gabrys D, Kopek N, Krause M, Lundstedt D, Marinko T, Montero A, Yarnold J, Poortmans P. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015 Jan;114(1):3-10.
33. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
34. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
35. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(5): 315-8.

36. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212-36.
37. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713; quiz 786–688.
38. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 381–396.
39. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 220–227.
40. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jul;20(1):62-9.
41. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol*. 2008 May;97(5):318-26.
42. Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotti NG, Fiorentini M, Roggia M, Pereira R, Clausell N. Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity*. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Apr;23(2):185-91.
43. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010 May;96(9):701-7.
44. Nagy AC, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*. 2006;53(6):511-7.

45. Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res.* 2008 Mar;14(1):69-77.
46. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J.* 2000 Aug;21(16):1387-96.
47. Naik MM, Diamond GA, Pai T, Soffer A, Siegel RJ. Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 15;25(4):937-42.
48. Møgelvang J, Stokholm KH, Saunamäki K, Reimer A, Stubgaard M, Thomsen C, Fritz-Hansen P, Henriksen O. Assessment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. *Eur Heart J.* 1992 Dec;13(12):1677-83.
49. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, Dandekar V, Chung J, Bhat G, Desai AA, Kwong RY, Farzaneh-Far A. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Oct 1;15: 89.
50. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1940-65.
51. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Heydari B, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2013 Mar 1;111(5):717-22.
52. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 4;52(19):1574-80.
53. Kenk M, Thackeray JT, Thorn SL, Dhimi K, Chow BJ, Ascah KJ, DaSilva JN, Beanlands RS. Alterations of pre- and postsynaptic noradrenergic signaling in a

rat model of adriamycin-induced cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol.* 2010 Apr; 17(2):254-63.

54. Nony P, Guastalla JP, Rebattu P, Landais P, Lievre M, Bontemps L, Itti R, Beaune J, Andre-Fouet X, Janier M. In vivo measurement of myocardial oxidative metabolism and blood flow does not show changes in cancer patients undergoing doxorubicin therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 45(5): 375-80.

55. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy.* 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.

56. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002 May;13(5):797-801.

57. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al: Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 102:596, 2010.

58. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al: Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 163:156, 2012.

59. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993 Aug;20(4 Suppl 3):1-15.

60. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1704-12.

61. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, Oakes M, McGuire W, Reed E, Gibbs H, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.

62. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al: Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 117:412, 2011.

63. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869, 2003.

64. Iarussi D, Indorfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer. Strategies for prevention and management. *Pediatr Drugs* 2005, 7: 67-76.

65. Gutteridge JM. Anthracycline toxicity, iron and oxygen radicals and chelation therapy. *J Lab Clin Med.* 1993;122:228-9.
66. Leondro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *The Am J Cardiol.* 1994;74: 1152-6.
67. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011 Nov;7(4): 214-20.
68. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008; 31(6):459-67.
69. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49:330-52.
70. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics Adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 727–741.
71. Minotti G, 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.
72. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al: Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 18:1639, 2012.
73. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015 Sep 3. pii: S0959-8049(15)00711-X.
74. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. 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.
75. Bolis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principle and Practice Pediatric Oncology.* J.B. Lippincott Company, USA, 2001:186-9
76. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaa HJ. Complications of treatment cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30:181-191.
77. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-84.

78. Berger JM, Gamblin SJ, Harrison SC, Wang JC. Structure and mechanism of DNA topoisomerase II. *Nature*. 1996 Jan 18;379(6562):225-32.
79. Olson RD, Mushlin PS: Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypothesis. *FASEB J* 4: 3076-3086,1990
80. Weiss RB: The anthracyclines: Will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 19:670-686, 1992 11. Doroshow, J. H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat-heart. *Cancer Res.* 43:460–472; 1983.[6]
81. Vasquezvivar, J.; Martasek, P.; Hogg, N.; Masters, B. S. S.; Pritchard, K. A.; Kalyanaraman, B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry* 36:11293–11297; 1997
82. Lebrecht, D.; Kokkori, A.; Ketelsen, U. P.; Setzer, B.; Walker, U. A. Tissuespecific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J. Pathol.* 207:436–444; 2005.
83. Solem, L. E.; Henry, T. R.; Wallace, K. B. Disruption of mitochondrial calcium homeostasis following chronic doxorubicin administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129:214–222; 1994.
84. Kotamraju, S.; Chitambar, C. R.; Kalivendi, S. V.; Joseph, J.; Kalyanaraman, B. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicinmediated apoptosis in endothelial cells - role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J. Biol. Chem.* 277:17179–17187; 2002.
85. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.*131(5),561–578 (2005).
86. Gianni L, Zweier JL, Levy A, Myers CE. Characterization of the cycle of iron-mediated electron transfer from adriamycin to molecular oxygen. *J. Biol. Chem.*260(11),6820–6826 (1985).
87. Ferrero ME, Ferrero E, Gaja U. Adriamycin: energy metabolism and mitochondrial oxidations in the heart of treated rabbits. *Biochem. Pharmacol.*25(2),125–130 (1976).
88. Earm YE, Ho WK, So I. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.*26(2),163–172 (1994).

89. Olson RD, Li X, Palade P et al. Sarcoplasmic reticulum calcium release is stimulated and inhibited by daunorubicin and daunorubicinol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*169(2),168–176 (2000).
90. Gozalvez M, Blanco M. Inhibition of NA-K ATPase by the antitumor antibiotic adriamycin. 5th International Biophysics Congress, Copenhagen. *Cancer Res.*39(1),257–261 (1979).
91. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycin-induced myocardial toxicity: new solutions for an old problem? *Int. J. Cardiol.*117(1),6–15 (2007).
92. Milei J, Boveris A, Llesuy S *et al.* Amelioration of adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits by prenylamine and vitamins A and E. *Am. Heart J.*111,95–102 (1986).
93. Lou H, Danelisen I, Singal PK. Cytokines are not upregulated in adriamycin-induced cardiomyopathy and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*36(5),683–690 (2004).
94. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat. Rev.*3(3),111–120 (1976).
95. Pointon AV, Walker TM, Phillips KM et al. Doxorubicin in vivo rapidly alters expression and translation of myocardial electron transport chain genes, leads to ATP loss and caspase 3 activation. *PLoS ONE*5(9),e12733 (2010).
96. Gonzalvez F, Gottlieb E. Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis*12(5),877–885 (2007).
97. Goormaghtigh E, Bresseur R, Huart P, Ruyschaert JM. Study of the adriamycin cardiolipin complex structure using attenuated total reflection infrared spectroscopy. *Biochemistry*26(6),1789–1794 (1987).
98. Vlasova II, Tyurin VA, Kapralov AA *et al.* Nitric oxide inhibits peroxidase activity of cytochrome C cardiolipin complex and blocks cardiolipin oxidation. *J. Biol. Chem.*281(21),14554–14562 (2006).
99. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr. Blood Cancer*44(7),600–606 (2005).

100. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.*324(12),808–815 (1991).
101. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J. Clin. Invest.*65(1),128–135 (1980).
102. Cascales A, Sanchez-Vega B, Navarro N, Pastor-Quirante F, Corral J, Vicente V, de la Pena FA. Clinical and genetic determinants of anthracycline-induced cardiac iron accumulation. *Int. J. Cardiol.*154(3),282–286 (2010).
103. Arai M, Yoguchi A, Takizawa T *et al.* Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene transcription. *Circ. Res.*86(1),8–14 (2000).
104. Lebrecht DMS, Setzer B, Ketelsen UP, Haberstroh J, Walker UA. Time-dependant and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation* 108(19),2423–2429 (2003).
105. Distefano G: molecular pathogenetic mechanisms and new therapeutic perspectives in anthracycline-induced cardiomyopathy. *Italian Journal of Pediatrics* 2009, 35:37
106. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol.* 1992;70:73-4.
107. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*27,53-68 (1998).
108. Tsuda N, Oka R, Kajino H, Kajino M, Okuno A. Sudden death of a patient in complete remission after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2000 Jun;42(3):319-21.
109. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.*15,1544–1552 (1997).

110. Marklund SL. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids. *Methods Enzymol.* 1990;186:260-5.
111. Steinherz, L.J., et al., Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991. 266(12): p. 1672-7.
112. Van Dalen, E.C., et al., Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): p. CD005006.
113. Carver, J.R., et al., American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3991-4008.
114. Ewer MS, Ewer SM: Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 7:564, 2010.
115. Perez, E.A., et al., Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3366-73.
116. Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:1-12.
117. Dogan E, Yorgun H, Petekkaya I, et al: Evaluation of cardiac safety of lapatinib therapy for ErbB2-positive metastatic breast cancer: A single center experience. *Med Oncol* 29:3232, 2012.
118. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol.* 2014 Apr 25;48(2):105-12.
119. Yeh, E.T. and C.L. Bickford, Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(24): p. 2231-47.
120. Perez, E.A., et al., Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(6): p. 679-86.
121. Geyer, C.E., et al., Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(26): p. 2733-43.
122. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000 Apr;22(4):263-302.

123. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002 Mar;13(3):484-5.
124. Cardinale D, Colombo A, Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can J Cardiol*. 2006 Mar 1;22(3):251-3.
125. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, Canal P, Chevreau C, Carrié D, Soulié P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992 Nov;10(11):1795-801.
126. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, Karabelis A, Tsavaris N. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Jan;134(1):75-82. Epub 2007 Jul 17.
127. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, al-Sarraf M, Revels S, Olivenstein A, Bhasin S, Kerpel-Fronious S, Turi ZG. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1989 Apr;7(4):509-14.
128. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2):493-509.
129. By Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby MD. and ed. Braunwald's Heart Disease. 9 ed. 2012, Elsevier. 1898.
130. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary review. *Clin Oncol* 2006; 18: 236–246.
131. Demirci S, Nam J, Hubbs JL et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 980–987.
132. Nixon AJ, Manola J, Gelman R et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1374–1379.
133. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 60: 247–255.
134. Taylor CW, McGale P, Povall JM et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1061–1068.

135. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a Collaborative British Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206–214.
136. Noble, S. and J. Pasi, Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*, 2010. 102 Suppl 1: p. S2-9.
137. Dogan, M. and A. Demirkazik, Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor. *Support Cancer Ther*, 2005. 3(1): p. 28-34.
138. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85-92.
139. Varinostat (Zolinza). Package Insert. Whitehouse station, NJ: Merc & Co Inc.
140. Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005 Dec;80(12):1549-51.
141. Amir, E., et al., Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(17): p. 1299-309.
142. Jonat W. Clinical overview of anastrozole--a new selective oral aromatase inhibitor. *Oncology*. 1997;54 Suppl 2:15-8. Rees, M.L. and A.Y. Khakoo, Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin*, 2011. 7(3): p. 299-311.
143. Kamba, T. and D.M. McDonald, Mechanisms of adverse effects of antiVEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*, 2007. 96(12): p. 1788-95.
144. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. (2011) *J Clin Oncol*, 29, pp 632–638
145. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, Choueiri TK. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3450-6. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4309.
146. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol*. 1993;11: 2405–2410.
147. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL: Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 21:3609, 2003.

148. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, Kim DH. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2013 Jan 1;1(1):2324709613480346.
149. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al: Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood* 117:412, 2011.
150. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al: Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 125:2128, 2012.
151. Force T: Double-edged sword of the new cancer therapeutics. *Circulation* 125:2057, 2012.
152. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J: Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 12:337, 2012
153. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1095-102.
154. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Gewillig M, Bijmens B, Sutherland GR, Mertens L. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 1;99(7):974-7.
155. Van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJ. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 15;77(10):843-50.
156. Zethelius, B., et al., Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2107-16.
157. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006 Jul;92(7):987-93.
158. Cardinale, D., et al., Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004. 109(22): p. 2749-54.
159. Cardinale, D., et al., Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 2010. 28(25): p. 3910-6.
160. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(25): p. 2357-68.

161. Martinez-Rumayor, A., et al., Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*, 2008. 101(3A): p. 3-8.
162. Maeda, K., et al., Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 1998. 135(5 Pt 1): p. 825-32.
163. Kragelund, C., et al., N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2005. 352(7): p. 666-75.
164. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, Pecking AP. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo*. 2005 May-Jun;19(3):567-76.
165. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, Kurabayashi M, Yamaoki K, Mitani K, Hirai H, Nagai R, Yazaki Y. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J*. 1998 Aug;136(2):362-3.
166. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Puustinen J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol*. 1998 Nov;61(5):347-53.
167. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, Ikeno A, Usuda K, Ishikawa T, Ohtake S, Matsuda T. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol*. 2000;104(4):158-63.
168. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP, Volkers C, Haaksma J, de Vries EG, Sleijfer DT, van der Graaf WT. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2746-53.
169. Gei A, Montúfar-Rueda C. Pulmonary hypertension and pregnancy: an overview. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Dec;57(4):806-26.
170. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:835–42
171. Sweeney L, Voelkel NF. Estrogen exposure, obesity and thyroid disease in women with severe pulmonary hypertension. *Eur J Med Res*. 2009;14:433–42.

172. Beretta, L, Caronni, M, Origgi, L, Ponti, A, Santaniello, A, Scorza, R . Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(6):468–471.
173. Badesch, DB, Raskob, GE, Elliott, CG . Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–387.
174. Scorza, R, Caronni, M, Bazzi, S . Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:238–246.
175. Aljaroudi W, Halley C, Houghtaling P, Agarwal S, Menon V, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, Jaber WA. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutr Diabetes*. 2012 Aug 6;2:e39.
176. Cil H, Bulur S, Türker Y, Kaya A, Alemdar R, Karabacak A, Aslantaş Y, Ekinözü I, Albayrak S, Ozhan H; MELEN Investigators. Impact of body mass index on left ventricular diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2012 Jul;29(6):647-51.
177. Stice JP, Lee JS, Pechenino AS, Knowlton AA. Estrogen, aging and the cardiovascular system. *Future Cardiol*. 2009 Jan;5(1):93-103. doi: 10.2217/14796678.5.1.93.
178. Xu Y, Arenas IA, Armstrong SJ, Davidge ST. Estrogen modulation of left ventricular remodeling in the aged heart. *Cardiovasc Res*. 2003 Feb;57(2):388-94.
179. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, Budoff MJ, Henderson VW. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause*. 2015 Apr;22(4):391-401.
180. Murase T, Hattori T, Ohtake M, Nakashima C, Takatsu M, Murohara T, Nagata K Effects of estrogen on cardiovascular injury in ovariectomized female DahlS.Z-Lepr(fa)/Lepr(fa) rats as a new animal model of metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012 Mar; 59(3):694-704.
181. Wang T, McDonald C, Petrenko NB, Leblanc M, Wang T, Giguere V, Evans RM, Patel VV, Pei L. Estrogen-related receptor α (ERR α) and ERR γ are essential coordinators of cardiac metabolism and function. *Mol Cell Biol*. 2015 Apr;35(7):1281-98.
182. Pelzer T, Jazbutyte V, Hu K, Segerer S, Nahrendorf M, Nordbeck P, Bonz AW, Muck J, Fritzemeier KH, Hegele-Hartung C, Ertl G, Neyses L. The estrogen

receptor-alpha agonist 16alpha-LE2 inhibits cardiac hypertrophy and improves hemodynamic function in estrogen-deficient spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 2005 Sep 1;67(4):604-12.

183. Fuqua SA, Gu G, Rechoum Y. Estrogen receptor (ER) α mutations in breast cancer: hidden in plain sight. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;144(1):11-9.

184. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol.* 2013 Feb;24(2):283-91.

185. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? *QJM.* 2000 Jul;93(7):425-31.

186. Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer: a pilot study. *Med Oncol.* 2012 Dec;29(5):3265-71.

187. Yavas O, Yazici M, Eren O, Oyan B. The acute effect of trastuzumab infusion on ECG parameters in metastatic breast cancer patients. *Swiss Med Wkly.* 2007 Oct 6;137(39-40):556-8.