

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-HER2 TEDAVİ ALAN MEME
KARSİNOMU TANILI HASTALARDA
KARDİYOTOKSİSİTE ORANLARININ VE BUNU
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DENİZ BAKIRCIOĞLU ALP

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANTI-HER2 TEDAVİ ALAN MEME
KARSİNOMU TANILI HASTALARDA
KARDİYOTOKSİSİTE ORANLARININ VE BUNU
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DENİZ BAKIRCIOĞLU ALP

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ELİF ATAĞ

İZMİR-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2- GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 Meme kanseri epidemiyolojisi ve risk faktörleri.....	9
2.2 Meme Kanserinde Tarama	9
2.3. Anti-her2 pozitifliğinin saptanması.....	10
2.4. Anti-her2 pozitif meme kanserinde transtuzumabın yeri	11
2.5 Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi.....	12
2.5.1 Ekokardiyografi.....	12
2.5.2 Nükleer Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.5.3 Manyetik rezonans görüntüleme	15
2.5.4 Pozitron Emüsyon Tomografi (PET).....	15
2.5.5 Biyolojik belirteçler.....	15
2.6 Kemoterapötiklerin kardiyak komplikasyonları	16
2.6.1 Kanser tedavisi ilişkili miyokard hasarı ve kalp yetmezliği.....	17
2.6.2 Tip 1 miyokard hasarına sebep olan ajanlar: Antrasiklinler	18
2.6.3 Tip II Miyokarda fonksiyon bozukluğu yapan ajanlar: Anti-Her2 inhibitörleri.....	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 İstatiksel Analiz:.....	25
4. BULGULAR:	26
4.1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	26
4.2. Demografik ve klinik özelliklerinin EF düşmesi üzerine etkisi	30
4.3. KKY gelişen ve KKY gelişmeyen gruplarda hastaların demografik ve klinik bulgularının değerlendirilmesi	32
4.4 EF düşmesi ve KKY gelişmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi	34
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKÇA	45

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı üzerimde emeği olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin çalışma konusunun şekillenmesini sağlayan, tezin her aşamasında bana bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, bilimsel düşünmenin önemini vurgulayan, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç.Dr.Elif Atağ'a,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız, birlikte dayanıştığımız başta eş kıdemim olan Kardelen, Güzide ve Fadimana arkadaşlarıma,

Yetişme, öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili annem Yüksel Bakırcıoğlu, canım babam Zeynel Abidin Bakırcıoğlu ve biricik abim Mehmet Bakırcıoğlu'na,

Bu süreçte tüm zorluk ve mutluluklarda yanımda olan, desteğini esirgemeyen yol arkadaşım sevgili eşim Boran Alp'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Deniz Bakırcıoğlu Alp

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kemoterapi İlişkili Kardiyotoksisite

Tablo 2: KT İlişkili Miyokardiyal hasar

Tablo 3: New York Kalp Cemiyetinin (NHYA) Konjesif Kalp Yetmezliği Sınıflaması

Tablo 4: Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Tablo 5: Tedavi İlişkili Özellikler

Tablo 6: Kardiyotoksisite özellikleri ve kardiyak medikal tedaviler

Tablo 7: Demografik ve klinik özelliklerin EF düşüş üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 8: Tedavi ilişkili özelliklerin EF düşüşüne etkisi

Tablo 9: KKY Gelişen ve KKY Gelişmeyen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 10: KKY Gelişen ve KKY Gelişmeyen Hastaların Tedavi İlişkili Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 11: Yaş ve Eko Bazal Değerin EF düşmesi için prediktif değeri (ROC analizi)

Tablo 12: EF düşmesi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizi)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Anticancer Agents in Medicinal Chemistry

Şekil 2: HER2 inhibitörü kardiyotoksitesi yönetimi

Şekil 3: Tanı Anındaki Evre Dağılımı

Şekil 4: Anti-HER2 tedavi süresinde hastaların EF düşme oranı

Şekil 5: Yaşın EF düşmesi için prediktif değeri (ROC analizi)



KISALTMALAR

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MDT: Multidisipliner takım

GLS: Global longitudinal strain

cTn: Kardiyak Troponin

NP: Natriüretik Peptit

ACE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

BB: Beta Blokör

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

KİKFB: Kemoterapi İlişkili Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

FS:Fraksiyonel Kısaltma

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SPECT: Tek Foton Emüsyon Bilgisayarlı Tomografi

ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji. Derneği

MUGA: Radyonüklid Ventrikülografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ICI: İmmun Kontrol Nokta İnhibitörü

MBC: Metastatik Meme Kanseri

BCT: Meme Koruyucu Tedavi

BCS: Meme Kotuyucu Cerrahi

ER:Östrojen Resaptörü

PR:Progesteron Reseptörü

RT:Radyoterapi

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Scale

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

T: Transtuzumab

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

HFA-EACVI: Heart Failure Association/ European Association of Cardiyovasculer Imaging

FDA: Food and Drug Administration

BRCA 1-2: Breast cancer susceptibility

DNA: Deoksiribonükleik asit

ÖZET

Anti-HER2 tedavi alan meme kansinomu tanılı hastalarda kardiyotoksisite oranlarının ve bunu etkileyen faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Dr.Deniz Bakırcıoğlu Alp

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim dalı,35340, İnciraltı/İZMİR

Amaç: Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen malignitedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Meme kanseri mortalitenin de önemli bir sebebi haline gelmektedir. Meme kanseri tedavisinde anti-HER2(Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2) inhibitörleri giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu tezde, meme kanseri tedavisinde kullanılan anti-HER2 tedavileri ile kardiyotoksisite gelişme oranları ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2017 – 2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜ) Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne meme kanseri tanısıyla başvuran; tanı, tedavi ve takipleri DEÜTF Tıbbi Onkoloji kliniğinde gerçekleştirilmiş 18 yaş üstü toplam 257 hasta dahil edilmiştir. Meme kanseri tanısı olup verileri eksik olan ve anti-HER2 tedavi almayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların demografik, klinik, labaratuvar ve ekokardiyografik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Takiplerinde ejeksiyon fraksiyonunda (EF) düşüş olan ve konjesif kalp yetmezliği (KKY) gelişen hastalar belirlenmiştir. Bu hastaların demografik, klinik ve tedavi ilişkili özellikleri, bu özelliklerin anti-HER2 tedavisi alan hastalarda EF düşüşüne ve takiplerinde KKY gelişmesine etkisi incelenmiştir. Grupların karşılaştırmasında Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. EF düşme ve KKY gelişimi risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli regresyon analizinde $p<0,1$ olan parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Tüm testlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Tüm evrelerdeki meme kanserli hastalar karşılaştırıldığında bazal EKO (ekokardiyografi) median düzeyi 60,0 (45,0-68,0) idi. EF'si düşen hasta oranı %12,1 ve EF düşme % düzeyi $11,2 \pm 6,2$ 'di. EF düşme zamanı tedavi sonrası $11,2 \pm 6,1$ ay olarak hesaplandı. EF düşen hastalarda ortalama tanı yaşı $58,7 \pm 14,6$ ve EF düşmeyen hastalarda ortalama tanı yaşı $53,3 \pm 11,8$ yıldır ve gruplar arasında sınırdan istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0,051$). Cinsiyet dağılımı, tanı anında menopoz durumu, tanı anında evre dağılımı ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skor dağılımı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyonu (HT)'nu olan hasta oranları EF'si düşen gruptaki hastalarda EF düşmeyen gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (**sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,026$**). Hastaların %29,6'sı dual anti-HER-2 tedavi ve %76,3 ise antrasiklin tedavisi almıştı. EF'si düşmeyen hasta grubunda antrasiklin tedavi alan hasta oranı daha yüksekti. Dual anti-HER2 tedavi alan hastalarla tekli anti-HER2 tedavi alan hastalar kıyaslandığında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

EF de düşme saptanan hastaların %35,5'inde tedavinin kesildiği saptandı ve takiplerinde %73,3 hastada EF de düzelme olduğu belirlendi. Tedavisi kesilen hastalarda yeniden tedavi başlanma oranı %45,5 olduğu bulundu. EF'si düşen hastaların %51,6'sına medikal tedavi verilmiş ve medikal tedavi verilen hastaların %68,8'ine anjiyotensin dönüştürücü enzim/anjiyotensin reseptör blokeri (ACEİ/ARB) %31,3'üne B-Bloker verildiği belirlendi. EF'si düşen hastaların %35,5'inde KKY (Konjesif kalp yetmezliği) geliştiği gözlemlendi. Gelişen KKY'nin %45,5'i evre 1 ve %54,5'i Evre 2'ydi.

Sonuç: Çalışmamızda meme kanseri tanısı olan ve anti-her 2 tedavi alan hastaların bu tedaviye bağlı olarak %12,1 inde EF yüzdesinde düşme, %4.2 sinde KKY geliştiği saptanmıştır. Kardiyak disfonksiyon gelişmesi için ileri yaş, HT ve antrasiklin almamış olmanın bağımlı risk faktörü olduğu, KAH varlığının ise bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Tedavinin kesilmesi ve medikal tedavilerin zamanında başlanması ile bu kardiyotoksitenin geri dönmesi, hastalarda öncelikle gelişen bu durumun fark edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu sebeple meme kanseri tanılı hastalarda anti-her2 tedavi aldığı sırada periyodik olarak kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Eko değerlendirmelerinde EF düşüşü veya kalp yetmezliği kliniği açısından hastalar takipte olmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, anti-HER2 tedavi, kardiyotoksosite, KKY

SUMMARY

Retrospective evaluation of cardiotoxicity rates and influencing factors in patients with breast carcinoma receiving anti-HER2 therapy

Dr.Deniz Bakırcıoğlu Alp

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine , Department of Internal Medicine

Division of Medical Oncology, 35340, İnciraltı/İZMİR

Objective: Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide, and its incidence is steadily increasing. Breast cancer has also become a significant cause of mortality. Anti-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) inhibitors are increasingly being utilized in the treatment of breast cancer. This thesis aims to determine the rates of cardiotoxicity associated with anti-HER2 therapies used in breast cancer treatment and identify the factors influencing its development.

Methods: The study included a total of 257 patients aged 18 and older who presented with a diagnosis of breast cancer to the Medical Oncology Clinic of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEÜ) between 2017 and 2022. Diagnosis, treatment, and follow-up were conducted at the DEÜ Faculty of Medicine Medical Oncology Clinic. Patients with incomplete data and those not receiving anti-HER2 treatment were excluded from the study. The demographic, clinical, laboratory, and echocardiographic data of the patients were retrospectively analyzed. Patients with a decrease in ejection fraction (EF) and the development of congestive heart failure (CHF) during follow-up were identified. The demographic, clinical, and treatment-related characteristics of these patients were examined for their impact on EF decline and the development of CHF during follow-up in patients receiving anti-HER2 therapy. Chi-square and Fisher's exact tests were used for group comparisons. Multivariate regression analysis was performed with parameters with $p < 0.1$ in the univariate regression analysis to determine risk factors for EF decline and CHF development. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant in all tests.

Results: When comparing breast cancer patients at all stages, the baseline echocardiography (EKO) median level was 60.0 (45.0-68.0). The rate of patients with decreased ejection fraction (EF) was 12.1%, and the mean percentage decrease in EF was $11.2 \pm 6.2\%$. The time to EF decline after treatment was calculated as 11.2 ± 6.1 months. The average age at diagnosis for patients with EF decline was 58.7 ± 14.6 , while for those without EF decline, it was 53.3 ± 11.8 years, with a borderline statistical significance between the groups ($p=0.051$). There were no statistically significant differences between the groups in terms of gender distribution, menopausal status at the time of diagnosis, stage distribution at the time of diagnosis, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score distribution.

The rates of coronary artery disease (CAD) and hypertension (HT) were statistically significantly higher in the group with EF decline compared to the group without EF decline ($p=0.003$ and $p=0.026$, respectively). Among the patients, 29.6% received dual anti-HER2 therapy, and 76.3% received anthracycline treatment. The group without EF decline had a higher percentage of patients receiving anthracycline treatment. There was no statistical difference when comparing patients receiving dual anti-HER2 therapy to those receiving single anti-HER2 therapy. In patients with identified EF decline, it was found that treatment was discontinued in 35.5% of cases, and 73.3% showed improvement in EF during follow-up. The rate of restarting treatment in patients whose treatment was discontinued was 45.5%. Medical treatment was administered to 51.6% of patients with EF decline, with 68.8% receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker (ACEI/ARB) and 31.3% receiving beta-blockers. Congestive heart failure (CHF) developed in 35.5% of patients with EF decline, and among those, 45.5% were in stage 1 and 54.5% were in stage

Conclusion: In our study, it was determined that 12.1% of patients diagnosed with breast cancer and receiving anti-HER2 treatment experienced a decrease in EF percentage, and 4.2% developed congestive heart failure (CHF) as a result of this treatment. Advanced age, hypertension (HT), and not receiving anthracycline were identified as dependent risk factors for the development of cardiac dysfunction, with the presence of CAD being an independent risk factor. The reversibility of this cardiotoxicity with treatment cessation and timely initiation of medical interventions underscores the importance of recognizing this condition, which primarily occurs in patients. Therefore, regular cardiac assessments should be performed periodically in patients diagnosed with breast cancer receiving anti-HER2 treatment. Patients

should be monitored for EF decline or clinical signs of heart failure during follow-up based on echocardiographic evaluations.

Keywords: Breast cancer, anti-her2 therapy, cardiotoxicity, congestive heart failure



1. GİRİŞ VE AMAC

2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre meme kanseri, dünya genelinde ikinci en sık görülen kanser türü iken, 2020 yılında bu durum önemli bir değişiklik göstermiş ve meme kanseri akciğer kanserini geride bırakarak birinci sıraya yükselmiştir. 2020'de yeni tanı konulan meme kanserli hasta sayısı dünya genelinde oldukça yüksek bir insidansa ulaşarak 2,26 milyon olarak kaydedilmiştir. Ne yazık ki, aynı yıl içinde meme kanseri nedeniyle kaybedilen hasta sayısı 685.000'dir, bu da meme kanserinin hala ciddi bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. 2020 sonu itibariyle, son beş yılda meme kanseri teşhisi konulan kadın sayısının 7,8 milyonu aşması, meme kanserinin dünya genelindeki yaygınlığının yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak, bu artan tanı sayısına rağmen, meme kanseri ile ilgili erken teşhis yöntemlerinin ve tedavi seçeneklerinin gelişmesi sayesinde, hastaların sağ kalım oranları artmıştır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, meme kanseri tanısı konulan ve metastatik olmayan hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır. Bu, erken teşhisin ve etkili tedavinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, on yıllık sağ kalım oranı %84'tür, bu da meme kanseri tedavisinin uzun vadeli başarı şansını yüksek kılar. Sonuç olarak, meme kanseri dünya genelinde birinci sıraya yükselmiş olsa da, erken teşhis ve gelişen tedavi yöntemleri sayesinde hastaların yaşam süreleri artmış ve bu ciddi sağlık sorununun üstesinden gelme şansı artmıştır (1,2).

Artan yaşam süreleri nedeniyle ilerlemiş yaşta bulunan hastalar hem kanser için hem de kalp-damar hastalıkları açısından risk faktörüne sahiptir. Bu nedenle kanser hastaları için kalp-damar hastalığı veya tersi durumda, kalp-damar hastalığına sahip olan kişiler için kanser riski artmış olabilir. Bunun yanı sıra, kanser ve kanser tedavisi, özellikle altta yatan kalp-damar hastalığı veya solunum problemleri gibi sorunları olan bireylerde vücut için ek bir stres faktörü olabilir. Dolayısı ile kanser hastalarında kardiyak sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle kardiyotoksik olabilecek tedavi veriliyor ise yakın kardiyak takip daha çok önem kazanır.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan antrasiklinler ve trastuzumab, büyük öneme sahip tedavi seçenekleridir ve hem erken evre hem de ileri evre meme kanseri hastalarının tedavisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-25'inde, Human

epidermal growth faktör reseptörü 2 (HER-2) adı verilen bir genin aşırı ifadesi veya kopya sayısının artışı tespit edilmiştir. HER-2 pozitifliği, meme kanseri hastaları için olumsuz bir prognozla ilişkilendirilmiştir. HER2-negatif meme kanserlerine göre daha genç hastalarda ve daha ileri evrede teşhis edilme olasılığı daha yüksektir. Bu durum, standart tedavilere direnç, hastalığın erken tekrarlama riski, daha kısa süreli hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süresinin azalması gibi sonuçlara yol açabilir (3,4). Ancak günümüzde Anti-HER2 tedavilerin etkin kullanımı ile bu hasta grubunda sağ kalımlar iyileşmiş ve hormon pozitif HER-2 negatif hastalar ile benzer oranlara ulaşmıştır.

Trastuzumab, HER-2 adı verilen bu genin aşırı ifadesine karşı geliştirilen ve klinik olarak kanıtlanmış bir tedavi olan bir monoklonal antikörün adıdır. Bu nedenle, HER-2 pozitif meme kanseri hastaları için trastuzumab gibi özel tedaviler, hastalığın seyrini olumlu bir şekilde etkileyip daha iyi sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir. Bu tedaviler, meme kanseri tedavisinde önemli bir dönüm noktasıdır ve hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım sürelerini artırabilir. Trastuzumab, öncelikle HER2 adı verilen bir proteini aşırı derecede ifade eden metastatik meme kanserinde etkili olduğunu gösteren çalışmaların ardından, hem metastatik hem de adjuvan kullanımda önemli bir rol oynamıştır. Food and Drug Administration (FDA), bu ilacın kullanımını ilk olarak 1998 yılında metastatik hastalık için onaylamış ve daha sonra 2006 yılında adjuvan kullanım için de onay vermiştir. Ancak, antrasiklinlerin ve trastuzumabın kardiyotoksik etkileri, bu ilaçların kullanımını sınırlayan önemli bir faktördür. Trastuzumabın en önemli kardiyotoksik etkisi, kalp kaslarının zayıflamasına yol açabilen bir durum olan kardiyomyopati olarak bilinir. Bu nedenle, trastuzumab tedavisi alan meme kanseri hastalarında kardiyomyopati riskini izlemek amacıyla düzenli ekokardiyografi kontrolleri yapılması, uluslararası onkoloji ve kardiyoloji kılavuzlarında önerilen bir uygulamadır (5,6,7).

Antrasiklinler, vücuda kümülatif dozlar halinde verildiğinde kalp kaslarında bozukluklara neden olabilir. Bu durum, 1970'lerden itibaren kanser tedavisinde çalışan doktorlar için önemli bir konu haline gelmiştir (8). Aslında, kanser tedavisinde kullanılan hemen hemen tüm ilaçlar, kalp sağlığını olumsuz etkileyebilir. Kemoterapiye bağlı kalp fonksiyon bozuklukları, farklı türde sorunlar yaratabilir, bunlar arasında kalp kasının sistolik disfonksiyonu, kalp krizi riski artışı (iskemi), ritim bozuklukları, perikardit ve pıhtılaşma sorunları (trombofili) yer alabilir (9-15). Ayrıca, radyoterapi de, koroner arterlerde sorunlara, kalp kapaklarında, kalp kasında ve kalp zarında fibrotik değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle, özellikle kalp hastalığı geçmişi

olan hastaların yanı sıra kemoterapi alacak tüm hastaların, en iyi tedaviyi alabilmeleri için ayrıntılı bir kardiyak değerlendirmeye tabi tutulması gereklidir.

Uygun hastalar için, kemoterapinin kalp üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE-İ), anjiotensin reseptör bloker (ARB), beta bloker, kan pıhtılarını önleyen ilaçlar (antiplatelet) ve kan pıhtılaşmasını engelleyen antikoagülanlar gibi ilaçlar kullanılabilir. Bu yaklaşım, kanser hastalarının tedavi sürecini daha etkili ve güvenli hale getirebilir. Bu nedenle, kanser hastalarının tedavisi sırasında hem kanserle mücadele eden hem de kalp sağlığını korumak için birlikte çalışan uzmanlara ihtiyaç vardır. Bu sayede kanser tedavisi sırasında olası kalp problemleri önceden tanımlanabilir ve tedavi edilebilir, böylece hastaların sağlığı daha iyi korunabilir (6,16).

Bu çalışma, 2017-2022 tarihleri arasında DEÜ Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen meme kanseri tanılı ve tedavisinde anti-HER2 ilaçları kullanan hastalarda kardiyotoksisite gelişme oranlarını geriye dönük bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Trastuzumab gibi anti-HER2 ilaçları alan hastalarda gelişebilecek olan kardiyomiyopati riskini, bu riski etkileyen faktörleri daha iyi anlamak ve tedavi sırasında bu riski yönetmek için bu ilaçların etkileri incelenmektedir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Meme kanseri epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlar arasında kanser nedeniyle ölümlerin en yaygın sebebidir. Ülkemizde de sıklığı giderek artmaktadır. 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, 24/100.000 olarak belirlenen meme kanseri sıklığı, geçen 25 yıllık sürede yaklaşık 2.5 kat artış göstermektedir (17,18,19).

Çoğu hastada meme kanseri lokal veya lokal ileri evrede teşhis edilmektedir. Evre 2 ve 3 meme kanseri için 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %93 ve %72 gibi görünmektedir. Son yıllarda erken teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi, meme kanseri tanısı konulan hastaların yaşam sürelerini olumlu bir şekilde etkilemiştir (29).

Meme kanseri için en kritik risk faktörü, cinsiyetin kadın olmasıdır. Bunun yanı sıra, ilerlemiş yaş (>50 yaş), erken adet başlaması (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş), hiç doğum yapmamış olmak, emzirmemek, ilerlemiş yaşta doğum yapmak (>35 yaş), çocukluk döneminde göğüs bölgesine uygulanan radyoterapi, menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavileri, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, kronik alkol kullanımı, postmenopozal obezite, benign proliferatif meme hastalıkları, önceki biyopsi sonuçlarında atipik hiperplazi bulunması, lobüler karsinoma insitu varlığı, mamografide yoğun meme dokusu, ailesel ve genetik faktörler gibi etkenler, meme kanseri riskini artırmaktadır. Genetik risk faktörleri arasında en sık rastlananlar BRCA1(breast cancer susceptibility 1) ve BRCA2 (breast cancer susceptibility 2) mutasyonlarıdır. Bu mutasyona sahip bireylerde meme kanseri riskinin yanı sıra over kanseri riski de belirgin şekilde yükselmektedir (19-28)

2.2 Meme Kanserinde Tarama

Meme kanseri tarama yöntemleri arasında, 20 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenesi, 20 yaşından sonra klinik muayene ve 40 yaşından sonra mamografi önerilmektedir. Meme kanserini tararken en etkili görüntüleme yöntemi mamografidir. Bu yöntemlerin içinde, yalnızca mamografi meme kanserinden kaynaklanan ölüm riskini azaltırken, diğerleri meme

kanseri farkındalığını artırmaktadır. Meme kanseri tarama programının temel amacı, kadınlarda meme kanserini erken aşamada tespit ederek (küçük boyutta ve lenf nodları negatif durumda) meme kanserine bağlı ölüm oranını düşürmek, meme koruyucu cerrahi oranını artırmak ve tedavi ile ilişkili morbiditeyi azaltmaktır (30,31).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, mamografinin meme kanserinden ölümleri %20 ile %40 arasında azalttığını göstermektedir (30). Bu nedenle, tüm dünyada mamografi, meme kanserini taramak için kullanılan bir yöntem olarak benimsenmiş ve bu yöntemin toplum tabanlı ve organize bir şekilde uygulandığı ülkelerde meme kanserinin erken teşhisi önemli ölçüde artmıştır. Meme kanserinde mortalitenin azalmasında taramanın katkısı 2/3 iken tedavi edici yöntemlerin etkisi 1/3 olarak hesaplanmaktadır (31,32).

2.3. Anti-her2 pozitifliğinin saptanması

HER2 onkogeninin aktivitesini ölçmenin birçok yolu vardır; Klinikte kullanılan testler HER2 protein ürününün aşırı ekspresyonunu içeren Western blot, enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) veya immünohistokimya (IHC) ile HER2 geninin in situ hibridizasyon (ISH) yoluyla amplifikasyonu – Floresan in situ hibridizasyon (FISH), kromojenik in situ hibridizasyon (CISH), gümüşle güçlendirilmiş in situ hibridizasyon (SISH) veya diferansiyel polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR). Genel olarak yeni tanı almış, invaziv meme kanseri veya nüks vakalarında immünohistokimya (IHC) elde ediyoruz ve IHC 2+ için in situ hibridizasyon (ISH) elde ediyoruz (33).

IHC boyaması şu şekilde tanımlanır:

- Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazla tam ve yoğun çevresel membran boyaması varsa IHC 3+. Tüm IHC 3+ tümörleri HER2 pozitif olarak kabul edilir.
- Tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında eksik ve/veya zayıf/orta düzeyde çevresel membran boyaması varsa IHC 2+. Tüm IHC 2+ tümörleri HER2 şüpheli olarak rapor edilir.
- Tümör hücrelerinin %10'unda soluk veya zar zor algılanabilen, tamamlanmamış membran boyaması varsa IHC 1+. Tüm IHC 1+ tümörleri HER2 negatif olarak rapor edilmiştir.
- IHC 0, eğer (1) hiçbir boyama gözlenmiyorsa veya (2) tümör hücrelerinin %10'unda soluk veya zorlukla algılanabilen, eksik membran boyaması varsa. Tüm IHC 0 tümörleri HER2 negatif olarak rapor edilmiştir.

2.4. Anti-her2 pozitif meme kanserinde transtuzumabın yeri

Metastatik olmayan meme kanseri genel olarak erken evre ve lokal ileri evre olarak iki kategoride değerlendirilir. Erken evre, evre I, IIA veya evre IIB hastalığının bir alt kümesini (T2N1) içerir. Lokal ileri olarak tanımlanan kategorisi ise evre IIB hastalığı (T3N0) olan hastaların bir alt grubunu ve evre IIIA ila IIIC hastalığı olan hastaları içerir.

Genel olarak, erken evre meme kanseri olan hastalar, radyoterapi (RT) ile birlikte veya RT olmaksızın memeye ve bölgesel düğümlere yönelik birincil cerrahiye (lumpektomi veya mastektomi) tabi tutulur. Kesin lokal tedaviyi takiben, tümör boyutu, derecesi, tutulan lenf düğümlerinin sayısı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin durumu ve insan epidermal ekspresyonu gibi birincil tümör özelliklerine bağlı olarak adjuvan sistemik tedavi önerilir. Bununla birlikte, erken evre invaziv meme kanseri olan bazı hastalar (özellikle HER2 pozitif veya üçlü negatif hastalığı olanlar) önce neoadjuvan tedaviyle, ardından ameliyatla tedavi edilebilir. Neoadjuvan tedavinin kullanımı son yıllarda daha çok yaygınlaşmıştır.

Anti-HER2 tedavisinin (çoğunlukla trastuzumab ve pertuzumab) kemoterapiye eklenmesi, meme kanserinin doğal seyrini değiştirmiştir. 2 cm veya daha büyük bir tümörü veya lenf nodu tutulumu olan hastaların büyük bir çoğunluğuna neoadjuvan trastuzumab ve pertuzumab verilmekte, ayrıca doksorubisin-siklofosamid veya epirubisin-siklofosamidin ardından bir taksan veya doksetaksel-karboplatin ile birlikte verilmektedir. Bu rejim, patolojik tam yanıt oranını yaklaşık %65-70'e çıkarmış ve olaysız sağkalım ve hastalıksız sağkalımı iyileştirmiştir. Anti-HER2 tedavisinin süresini kısaltma veya kemoterapi ajanlarının kullanımını azaltma girişimlerinde bulunulmuştur fakat trastuzumabın daha kısa süreli kullanıldığı rastgele kontrollü çalışmalar, böyle bir azaltmanın ikna edici bir şekilde sonuçlanmadığını göstermiştir. Anti-HER2 tedavisinin standart süresi hala 1 yıldır. Randomize olmayan APT çalışması (NCT00542451), 12 hafta boyunca paklitaksel ve 1 yıl boyunca trastuzumab ile tedavi edilen kadınların 7 yıllık hastalıksız sağkalım oranını %93 (95% CI 90–93%) gösterdi. Bu rejim, düşük tümör yüküne sahip olanlar dahil düşük riskli HER2-pozitif meme kanseri hastaları için standart bir seçenek haline gelmiştir. ExteNET çalışması, yüksek riskli HER2-pozitif, hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında 1 yıl trastuzumab sonrası neratinib ile ek 1 yıl tedavinin hastalıksız sağkalımı artırabileceğini göstermiştir (34).

Erken evre HER2-pozitif meme kanserinde olduğu gibi, ilerleyen dönemde de anti-HER2 tedavisi, ya kemoterapi ya da hormonoterapi ile birleştirildiğinde sağkalımı artırır (35). Metastatik meme kanseri tanılı hastalarda transtuzumab tedavisinin etkinliği gösterildikten

sonra adjuvan kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda transtuzumabı adjuvan olarak bir yıl kullanan grupta kullanmayanlara göre hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım farkı elde edilmiştir (36,37). Daha az sayıda hastanın dahil edildiği diğer adjuvan transtuzumab kullanılan çalışmada 9 haftalık kullanımı sonrasında kullanmayan gruba göre hastaliksız sağkalım farkı elde edilmiştir (38). Ortalama toplam sağkalım şu an için 5 yıldır. İlk basamak tedavisi olarak, trastuzumab ve pertuzumab'ın birleşimine dayalı dual anti-HER2 tedavisi, çoğunlukla taksanlar gibi kemoterapi ile birlikte önerilir. İkinci basamak tedavisi, trastuzumab emtansine veya bu mümkün değilse trastuzumab ile herhangi bir kemoterapi ajanını içerir.

2.5 Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi

Kanser hastalarının kardiyovasküler değerlendirmesi, detaylı bir hastalık öyküsü alımı ve fizik muayene ile başlar. Hasta hikayesinde özellikle perikardiyal hastalıklar, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği ve aritmi gibi bulgu ve belirtiler özenle sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise kan basıncı ölçümü, boyun venlerinin dolgunluğunun kontrolü, periferik ödemin varlığının incelenmesi ve kalp ile akciğer dinlemesi yapılmalıdır. Kardiyak sorunların olasılığını değerlendirmek amacıyla hastanın elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi ve ekokardiyografi gibi invaziv olmayan testlere tabi tutulması gerekebilir. Kemoterapi infüzyonu sırasında özellikle fluorourasil ve paklitaksel gibi ilaçların uygulandığı durumlarda, hastanın vital parametreleri yakından izlenmelidir. Bazı hastalarda, koroner arter hastalığını veya kalp ritmi bozukluklarını değerlendirmek için daha fazla bilgi gerekebilir. Bu durumlarda, koroner anjiyografi veya elektrofizyolojik çalışma gibi ileri testler yapılabilir.

Tüm bu değerlendirmeler, kanser hastalarının hem kanser tedavisi alırken hem de kardiyovasküler sağlıklarını korurken en iyi şekilde yönetilmelerine yardımcı olmak için önemlidir. Bu sayede, tedavi sırasında olası kardiyovasküler komplikasyonlar erken teşhis edilebilir ve uygun müdahaleler yapılabilir.

2.5.1 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kanser hastalarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Diğer tekniklere kıyasla kardiyak fonksiyonlardaki

azalmayı tespit etme yeteneği belirli durumlarda daha sınırlı olmakla birlikte kullanım kolaylığı, erişilebilirlik, güvenlik ve maliyet avantajları nedeniyle EKO, tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. EKO'da özellikle, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) gibi sistolik fonksiyonları gösteren ölçümler sıkça kullanılır. Ayrıca, kalp duvar hareketleri, perikard ve kapak fonksiyonları gibi diğer değerlendirmeler de EKO ile yapılabilir. EKO'nun bu özellikleri, kardiyak fonksiyonları izlemek ve tedavi sürecini yönlendirmek için önemlidir.

Kanser tedavisi gören hastalarda, yeni kardiyovasküler semptomları olan her hasta için tam bir ekokardiyogram yapılması önerilmektedir. Trastuzumab alan hastalarda ise ekokardiyografik izleme sıklığı konusunda kılavuz tavsiyeleri değişkenlik arz etmektedir; bazıları üç ayda bir eko kontrolü önerirken, bazıları zaman aralığı belirtmemektedir. Antrasiklin ve transtuzumab tedavisi alan hastalarda eko ile takip sıklığı belirleyen klavuzlarda HFA-EACVI (*European Association of Cardiovvascular Imaging/Heart Failure Association*), 2020 de hastaların risk durumuna göre farklı aralıklarla takip önerilmektedir. Anti-her2 inhibitörleri için düşük riskli olan hastalarda 4 döngüde bir (12 haftada bir olacak şekilde), orta riskli olan hastalarda her 3 döngüde bir (9 haftada bir olacak şekilde) olacak şekilde eko ile takip önermektedir. Takiplerinde 4 ayda bir ve hasta stabilse her 4 döngüde bir olacak şekilde azaltmayı önermektedir. Yüksek riskli olan hastalar için, her 2 döngüde bir (6 haftada bir), ardından 4 ayda bir takip önermektedir. Hasta stabilse her 3 döngüde bir olacak şekilde takip sıklığının azaltılmasını önermektedir. Uzun dönemde ise düşük riskli hastalar için; tedavinin 1. yılında her 4 döngüde, 2. yılında ise her 6 döngüde bir, daha sonra her 6 ayda bir, orta risk için; her 3 döngüde bir, daha sonra stabilse her 6 ayda bir olacak şekilde eko ile takip sıklığının azaltılmasını önermektedir. Yüksek riskli hastalar için 3 ay boyunca her 2 veya 3 döngüde bir, ardından 1. yılda her 4 döngüde bir takip sıklığını azaltmayı önermektedir (8).

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) 2020'de ise anti-her2 tedavisi alan hastalar için her 3 ayda bir (yüksek riskli hastalar daha sık izleme gerektirebilir) izleme önerilmektedir (39).

Tedavi ilişkili kardiyak toksisite sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'nunda %10 dan fazla azalma ya da LVEF'nin %50 nin altına düşmesi olarak tanımlanır. %50 ila %54'lük bir LVEF sınırda düşük olarak kabul edilir. Eskiden trastuzumab, sol ventrikül sistolik disfonksiyon gelişen hastalarda ara verilirdi veya kesilirdi. Ancak şu anda, kişiselleştirilmiş

izleme ve tedavi ile belirgin semptomları olmayan hastaların, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %40 ila %49'a kadar azalma yaşasalar dahi, kardiyak olaylarda önemli bir artış olmadan kanser tedavilerini güvenle tamamlayabilecekleri konusunda veriler bulunmaktadır (40,41). Ekokardiyografi, kardiyotoksik tedavi sonrasında kişinin durumuna bağlı olarak genellikle 3-12 ay sonra tüm hastalara önerilmektedir. Ancak, 12 aydan sonraki ekokardiyogram sıklığı, hastanın kardiyotoksosite gelişip gelişmediğine bağlı olarak değişebilir (8).

ESMO, kanser tedavisi alacak hastalar arasında özellikle 60 yaş ve üzeri, daha önce mediastinal radyoterapi almış olanlar veya kardiyovasküler risk faktörleri taşıyanlar için monoklonal antikor ve/veya antrasiklin grubu ilaçlarla tedavi başlamadan önce doppler EKO (ekokardiyografi) yapılmasını önermektedir. Bu öneri, kardiyovasküler sağlık riski taşıyan veya önceki radyoterapi geçmişi olan hastaların, kanser tedavisinin kardiyak yan etkilerini erken teşhis etmek ve yönetmek için daha yakından izlenmesini sağlamayı amaçlar. Doppler EKO, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi de dahil olmak üzere kardiyak fonksiyonların detaylı bir incelemesini sağlar. Birçok çalışma, diyastolik fonksiyon bozukluğunun kardiyotoksitenin erken bir belirtisi olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, EKO ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, kanser tedavisi sırasında kardiyak yan etkileri izlemek için önemli bir araç olabilir. Ancak, rutin değerlendirmeler genellikle sistolik fonksiyonları (kalp kasının kasılma dönemi) içerir ve diyastolik fonksiyonlar daha spesifik bir inceleme gerektirir.

2.5.2 Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer görüntüleme yöntemleri, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, iskemi varlığını ve derecesini belirlemede önemli bilgiler sağlar. Sol ventrikül işlevlerini değerlendirmede kullanılan multigated radyonüklid anjiyografi (MUGA), kemoterapi nedenli kardiyotoksitenin tanısında tekrarlanabilirlik, yüksek hassasiyet ve teknik kısıtlılığın az olması nedeniyle yıllardır kullanılmaktadır. MUGA kardiyak kan havuzundaki ^{99m}Tc-eritrositlerin alfa ve gama kameraları yardımıyla izlenmesi esasına dayanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Ancak radyasyon maruziyeti, diastolik fonksiyonlarla ilgili sınırlı bilgi vermesi ve erken miyokardiyal değişikliklerin izlenmemesi dezavantajlarıdır. EKO ve MUGA farklı referans değerlere sahip olduğundan, başlangıçta ve takipte aynı teknik uygulanmalıdır (42,43)

2.5.3 Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), radyasyon maruziyeti olmadan kardiyak yapı ve fonksiyonu değerlendirmede yardımcı bir araçtır. Sol ventrikül işlev bozukluğu nedenini saptamada ve zor vakalarda sol ve sağ ventrikül işlevlerini aydınlatmada faydalıdır. MR özellikle RT alan hastalarda perikardı da değerlendirmeyi sağlar. Geç gadolinum görüntüleme skar veya fibrozisi saptamada yararlı olabilir ve bu durum etkilenmiş sol ventrikül işlevleri açısından prognostik işaret olabilir. Ancak, uzun görüntüleme süresi, yüksek maliyeti ve ulaşılabilirlik bu yöntemin önemli sınırlamalarındandır. MRG, EKO ve multi-gated radionuclide angiography (MUGA) gibi diğer yöntemlerle benzer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesi yapma yeteneğine sahiptir ve kardiyak volümleri ölçmek için bir altın standart tekniği temsil eder.

2.5.4 Pozitron Emüsyon Tomografi (PET)

PET ve single photon emission computed tomography (SPECT), kanser tedavisi gören hastalarda kardiyotoksitenin tespiti ve izlenmesi konusunda sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Bu görüntüleme tekniklerinde çeşitli radyolojik işaretçi maddeler kullanılabilir. Bu tekniklerin, miyositlerdeki hücre içi erken değişiklikleri izlemek amacıyla sağladığı faydalar üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir. Ratlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, adriamisin tedavisi sonrasında PET ile β reseptör yoğunluğundaki azalma tespit edilmiştir (44). Bu görüntüleme yöntemleri, genellikle miyokardın metabolik işlevi ve perfüzyonu hakkında bilgi sağlama odaklıdır (45).

2.5.5 Biyolojik belirteçler

ESC (*European Society of Cardiology*), ESC-CCO (*European Society of Cardiology-Countil of Cardio-oncology*), ve ICOS (*International Cardio-Oncology Society*)'un işbirliğiyle hazırlanan verilere göre, kardiyak serum biyobelirteçlerin ölçümünün kardiyak troponin (cTn) I veya T ve natriüretik peptitler (NP) (örneğin B-tipi natriüretik peptit [BNP] veya N-terminal pro-BNP [NT-proBNP])—antarsiklinler, insan epidermal reseptör 2 (HER2) hedefli tedaviler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (VEGFi), proteazom inhibitörleri (PI), immün kontrol nokta inhibitörleri (ICI), şimerik antijen reseptör T hücresi (CAR-T) ve tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) tedavileri dahil kanser tedavilerine hazırlanan hastaların

başlangıç kardiyovasküler risk belirlenmesinde yardımcı olduğu belirlenmiştir. Kanser tedavisi sırasında subklinik kardiyak hasarı tanımlamak için biyobelirteçlerdeki değişimin derecesi kullanılacaksa, başlangıç kardiyak serum biyobelirteç ölçümleri gereklidir.

Troponinler, miyosit hasarı meydana geldiğinde dolaşıma salınan miyokardiyumun düzenleyici proteinleridir (46). Troponinler normalde tespit edilemez, ancak kalp hasarı olduğunda (genellikle 2 veya 3 saat sonra) kan seviyeleri yükselir (47,48). Araştırmalar, troponinlerin antikanser ilaç kullanan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda herhangi bir azalma olmadan (subklinik) kardiyotoksisiteyi tespit edebileceğini göstermiştir (47,49,50).

Natriüretik peptitler, kalp yetmezliğinin tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve çok düşük seviyelerde bile yüksek riskli hastaları tanımlayabilir ve tedaviyi yönlendirebilir (51). Kemoterapi bağlamında, B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve NT-proBNP potansiyel olarak faydalı olabilir, ancak rutin takipte yüksek riskli hastaları tanımlamadaki rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir (52). Gelecekteki araştırmalar, farklı kemoterapiler için biyobelirteç ölçümlerinin doğru zamanlamasını belirlemeyi ve her bir testin klinisyenler için daha iyi bir rehber olup olmadığını doğrulamayı gerektirecektir.

2.6 Kemoterapötiklerin kardiyak komplikasyonları

Kanser tedavisi sırasında kullanılan birçok sistemik ve lokal tedavi, tablo 1’de de belirtildiği gibi kardiyak yan etkilere yol açabilen çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu yan etkiler, kimyasal ajanların normal vücut hücrelerinin genetik materyaline zarar vermesi, biyolojik ajanların hedef dışı etkileri ve radyasyonun iyonize edici etkileri gibi çeşitli nedenlere dayanabilir. Kardiyotoksik etkiler, perikard, miyokard, kalp kapakları, iletim sistemi ve damar yapıları ile ilgili olabilir. Bu tür hasarlar geçici veya kalıcı kalp kası kontraksiyon bozukluğuna, kan akışı yetersizliğine, ritim bozukluklarına veya kan basıncı değişikliklerine neden olabilir.

Örneğin, antimetabolitler olarak bilinen ilaçlar, fluorourasil ve kapesitabin gibi ajanlar akut koroner sendroma yol açabilen kardiyotoksik etkilere sahip olabilirler. Bevacizumab gibi hedefe yönelik bir monoklonal antikora tedavi edilen hastalarda dirençli hipertansiyon gelişebilir (53). Taksanlar olarak adlandırılan ilaçlara bağlı kardiyotoksik etkilerin yaklaşık dörtte üçü bradikardi şeklinde ortaya çıkabilir. Yüksek dozda siklofosfamid tedavisi, nadiren

ölümcül seyredabilen ciddi komplikasyonlar, örneğin hemorajik miyokardit gibi durumlarla ilişkilendirilebilir (54).

Tablo 1: Kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite

Tip 1 KİKFB	Antrasiklinler Daunorubisin Doksorubisin,Epirubisin,İdarubisin Pırarubisin,Lipozomal Daunorubisin/Doksorubisin	Hipertansif ilaçlar	Bevacizumab Sunitinib Sorafenib
Tip 2 KİKFB	Trastuzumab Lapatinib Diğer İlaçlar: TKİ	Tromboembolizm	<ul style="list-style-type: none">• Sisplatin• Lenalidomid/Talidomid• Vorinostat• Erlotinib
İskemik ilaçlar	5-Fluorourasil Kapesitabin bevasizumab Vinkristin/Vinblastin Erlotinib sorafenib Bleomisin Sisplatin Paklitaksel/Docetaksel	Hipotansif ilaçlar	İnterlökin-2

TKİ: tirozin kinaz inhibitörü, KİKFB:KT ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu

Kardiyak yan etkilerin geniş bir yelpazede olabileceği unutulmamalıdır, ancak onkologlar ve kardiyologlar için en sık karşılaşılan sorunlar genellikle birçok ajanın neden olduğu miyokard ve miyokard hasarı sonucu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp yetmezliği ile ilgilidir. Bu nedenle kanser tedavisi alan hastaların kardiyak sağlığı yakından izlenmelidir.

2.6.1 Kanser tedavisi ilişkili miyokard hasarı ve kalp yetmezliği

Kemoterapötik ajanlar, özellikle antrasiklinler, miyokard (kalp kası) hücrelerine yönelik toksik etkileri nedeniyle kardiyak yan etkilere yol açabilir. Antrasiklinler, kardiyotoksik etkileri açısından en bilinen ve en toksik ilaç grubudur. Özellikle kümülatif dozları arttıkça kardiyotoksik etkileri daha da artar (54).

Kemoterapötik ajanlara bağlı kardiyotoksisite, miyokard hücreleri üzerindeki etkiye bağlı olarak tip 1 veya tip 2 olarak sınıflandırılabilir. Tip 1 kardiyotoksisite, kardiyomiyositlerin nekroz (hücre ölümü) veya apoptoz (programlı hücre ölümü) sonucu ölmesiyle meydana gelir

ve bu nedenle tablo-1 de belirtildiği üzere geri dönüşümsüzdür. Yani, bu tür kardiyotoksisite bir kez oluştuğunda genellikle kalıcıdır. Antasiklinlerin neden olduğu kardiyoksisite buna örnek gösterilebilir.

Öte yandan, tip 2 kardiyotoksisite, hücre ölümünden ziyade kardiyomiyositlerin işlevsel bozukluğuna dayanır ve bu nedenle geri dönüşülebilir olabilir. Bu tip kardiyotoksisite, kalp kası hücrelerinin işlevsiz hale gelmesine ve kalp fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, tip 2 kardiyotoksisite durumunda kalp fonksiyonlarının yeniden düzeltilmesi mümkün olabilir. Anti-her2 inhibitörlerinin örnek olduğu kardiyoksisite tip2 miyokardiyal bozukluğa örnektir. Kemoterapi sırasında kardiyotoksisite riski taşıyan hastalar, düzenli olarak kardiyak değerlendirmelerden geçirilmeli ve bu yan etkilerin erken teşhis edilmesi için izlenmelidir.

Tablo 2: KT ilişkili miyokardiyal hasar (54).

Tip 1 Miyokardiyal Hasar	Tip2 Miyokardiyal Fonksiyon Bozukluğu
Antrasiklin	Anti-her2 inhib.
Hasar kalıcıdır.	2-4 aylık süreçte genellikle bazal düzeye geri döner.
Hasar kümülatif doz ilişkili	Dozdan bağımsız
Tedavi tekrar verildiği zaman dirençli KY ve ölüme neden olabilir.	Tedavi tekrar verildiğinde güvenli olabileceği belirtilmekle birlikte ek verilere ihtiyaç var.
Fonksiyon bozukluğunun tekrarlama ve ilerleme riski yüksektir.	Düşüktür.

2.6.2 Tip 1 miyokard hasarına sebep olan ajanlar: Antrasiklinler

Antrasiklinler, birçok hematolojik malignite ve solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. 1938 yılında antibiyotik olarak keşfedilen antrasiklinlerin, sitotoksik etkilerinin anlaşılması ile kanser tedavisinde kullanılabilirliği gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar, kanser hücrelerini hedef alarak büyümelerini ve çoğalmalarını engellerler. Daunorubisin ve doksorubisin, 1960'lar ve 1970'lerde keşfedilmiş ve sonrasında topoizomera II enzimi üzerinde

etkili oldukları bulunmuştur. Bu iki antrasiklin türü, geniş bir antitümöral etkinliğe sahiptirler (55).

Yapılan birçok çalışma ile antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri iyi anlaşılmıştır. Antrasiklinlere bağlı miyosit hasarı tipik olarak tip 1 olarak sınıflandırılır. Antrasiklinler, DNA'nın sarmalındaki bazlara geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak bağlanarak etki ederler. Ayrıca, DNA ve topoizomerez II enzimi kompleksini stabilize ederek topoizomerez II enzimini engellerler. Topoizomerezlar, deoksiribonükleik asit (DNA)'lerin yapısını değiştiren enzimlerdir ve DNA replikasyonu gibi temel süreçler için gerekli olup kanser hücrelerinin büyümesini kontrol ederler. Bu enzimler, DNA çift sarmalında kırıklar oluşturarak işlev görürler. Bu nedenle, antrasiklinlerin kanser hücrelerine etkisi bu enzimlerin işlevini bozmalarıyla ilişkilendirilir. Ancak, antrasiklinlerin aynı zamanda kalp hücrelerine de etki etmesi, kardiyotoksik etkilere yol açar.

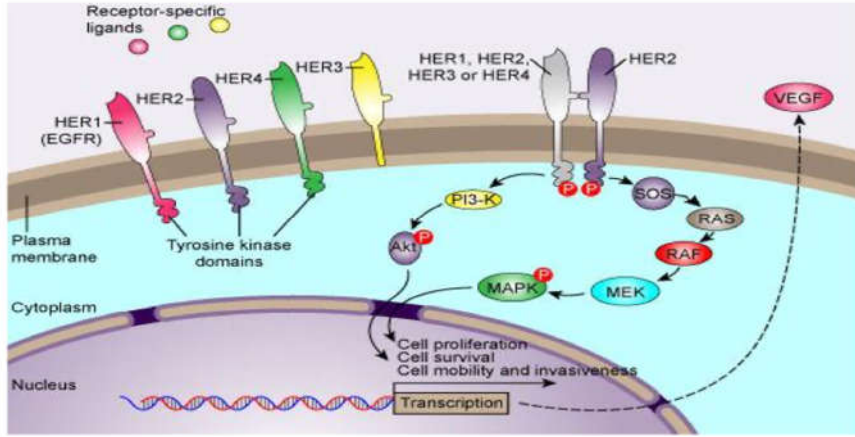
Antineoplastik aktivitenin temel olarak topoizomerez II enziminin inhibisyonu, serbest radikal oluşumu, sinyal iletim yollarının aktivasyonu, DNA interkalasyonu (DNA zincirleri arasında yerleşme), bağlanma ve apoptozise yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle, antrasiklinlere bağlı kardiyotoksitenin birden fazla faktöre bağlı olduğu görülmektedir. Büyük olasılıkla, bu etkilerin ana nedeni mitokondri üzerinde oluşan serbest radikal oluşumu ve oksidasyon-redüksiyon (redoks) reaksiyonlarına bağlı hasarlar olabilir.

Antrasiklinlere maruz kalan hücrelerde meydana gelen serbest radikaller, hücre membranlarının hasar görmesine neden olabilir ve bu, lipid peroksidasyonu olarak bilinen bir sürece yol açabilir. Ayrıca, antrasiklinlerin mitokondriyal hasara yol açabileceği bilinmektedir. Bunun yanı sıra, sarkoplazmik retikulum ve sodyum-potasyum adenozin trifosfaz (NA-K ATPaz) fonksiyonlarının bozulması da kardiyotoksositeye katkıda bulunabilir. Antrasiklinlerin kullanılması sonucu hücre içi kalsiyum seviyelerinin artması, kardiyotoksitenin gelişiminde etkili olabilir. Ayrıca, antrasiklinlerin miyokardiyal tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) seviyelerini azaltması ve bivalent katyonlar olan kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), bakır (Cu) ve çinko (Zn) gibi elementlere bağlanması da toksik etkiye katkıda bulunabilir.

2.6.3 Tip II Miyokarda fonksiyon bozukluğu yapan ajanlar: Anti-Her2 inhibitörleri

HER2, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesine ait olan, hücre yüzeyinde bulunan ve hücre büyümesi ve çoğalmasını düzenleyen bir transmembran reseptördür. Normalde, vücudun sağlıklı hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini düzenlemek için önemli bir rol oynar. Ancak, bazı durumlarda HER2 geninde amplifikasyon meydana gelir ve bu durum genin fazla kopyalarının üretilmesine yol açar. Böylece hücre yüzeyinde aşırı HER2 ekspresyonu oluşur. Bu durum reseptörün normal düzenleyici işlevinin aksine, hücrelerin malign transformasyonuna yol açabilen bir faktör haline gelir.

Meme kanserli hastaların %20-25'inde artmış HER-2 ekspresyonu görülür. Bu durum çoğunlukla daha agresif tümör ve daha kötü prognoz ve erken relaps ile ilişkilidir (3,56). Transtuzumab, HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (57). HER2 reseptörüne spesifik ligand yoktur. Ligand bağlanması sonrasında tirozin kinaz aktivitesine sahip HER2 reseptörü aktivitesi ile hücre içi sinyal yolları aktive olarak hücre çoğalması meydana gelir (Şekil 1).

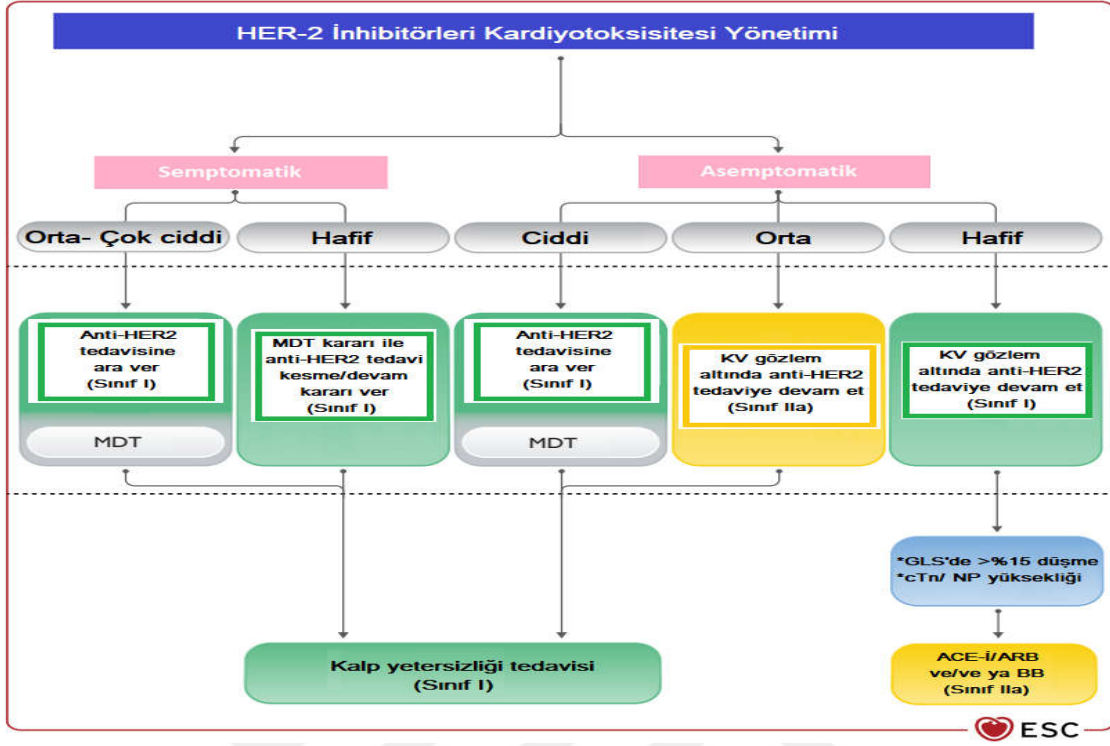


Şekil 1. Anticancer Agents in Medicinal Chemistry 2009;9:348-55 (58)

Transtuzumabın etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Antikor bağımlı hücresel sitotoksisteye, HER2 down regülasyonuna, hücre içine alınıp proteolitik yıkıma uğramasına, fosfoinositol 3 kinaz aktivasyonunun engellenmesine, anjiogenez inhibisyonuna, hücre siklusunun G1 fazında durmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Ancak, bu ilacın kullanımı bazen kardiyak yan etkilere neden olabilir. Bu yan etki, kemoterapi ile ilişkilendirilen tip 2 kardiyotoksisite olarak adlandırılır. Tip 2 kardiyotoksisite, doza bağımlı değildir. Genellikle ciddi klinik belirtilerle kendini göstermez. Bu, hasta tarafından fark edilmeyebilir veya hafif semptomlarla kendini gösterebilir. İzlenebilen yapısal kardiyomiyosit değişiklikleri nadiren görülür. Trastuzumab ile ilişkilendirilen kardiyak yan etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Yani, ilacın kesilmesi veya tedaviye ara verilmesi durumunda kardiyak fonksiyonlar genellikle düzelir (61,62). Sonuç olarak, Trastuzumabın tip 2 kardiyotoksisiteye neden olduğu durumlar nadirdir ve genellikle klinik açıdan ciddi değildir. Bu nedenle, HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde Trastuzumab kullanımı yaygın bir uygulamadır ve ilacın kardiyak yan etkileri izlenebilir ve genellikle geri dönüşlüdür. Ancak, bu ilacın kullanımı sırasında hastaların kardiyak fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önemlidir.

ESC şekil-2 de belirtildiği üzere, anti-HER2 inhibitörleri ile gelişen kardiyotoksisite izlenmesinde semptomatik olan hastalardan hafif semptomları olanların tedavi devam/kesme kararının multidisipliner olarak verilmesini önermektedir. Orta ve çok ciddi semptomları olan hastalarda ise tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Asemptomatik olan hastalarda orta ve hafif etkilenimlerde yakın takip ile tedaviye devam edilmesi, GLS (global longitudinal strain) 'de %15 üzerinde düşme ve troponin ve BNP (brain natriüretik peptit) yüksekliği olması durumunda medikal tedavi eklenmesini önermektedir. Ciddi etkilenimlerde tedaviye ara verilmesi, multidisipliner yaklaşım ve kalp yetmezliği tedavisi verilmesi önerilmektedir.



Şekil-2. HER2 inhibitörü kardiyotoksitesisi yönetimi (59)

KV: Kardiyovasküler, MDT: Multidisipliner takım, GLS: Global longitudinal strain, cTn: Kardiyak troponin, NP: Natriüretik peptid, ACE-İ: ACE inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, BB: Beta blokör

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra 02/01/2017– 28/12/2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine meme kanseri tanısıyla başvuran; tanı- tedavi ve takipleri D.E.Ü. Tıbbi Onkoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiş olan, anti-HER2 tedavi almış olan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Bu hastaların demografik, biyokimyasal, patolojik, radyolojik verileri retrospektif olarak incelenerek; anti-Her2 tedavi alan meme kanseri tanılı hastalarda meydana gelen kardiyotoksisite oranları ve bunu etkileyen faktörler incelendi. Kriterlere uyan 257 hasta çalışmaya dahil edildi.

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

Dahil Edilme Kriterleri:

1. Meme kanseri tanısıyla takip / tedavi almış olması,
2. Anti-HER-2 tedavi almış olması
3. Tanı anında evreleme amaçlı sistemik görüntülemenin olması,
4. Daha önce herhangi bir solid ya da hematolojik malignite öyküsü bulunmaması,
5. Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olması olarak belirlendi.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar,
2. Patolojik verilerine ulaşılamayan hastalar,
3. Tanı ve takipteki verilerine ulaşılamayan hastalar,
4. Meme kanseri dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı ve bu sebeple anti-HER2 tedavi alan hastalar
5. Hastanın takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılıyor olması olarak belirlendi.

DEÜTF Onkoloji Bilim Dalı meme polikliniği kayıtları incelenerek Ocak 2017 ve Aralık 2022 tarihleri arasında erken veya ileri evre meme karsinomu nedeniyle adjuvan, neoadjuvan veya metastatik aşamada anti-her2 tedavi alan hastalarda gelişebilecek olan kardiyotoksisitenin

ekokardiyografi ile takip edildiği hastaların bilgileri alındı. Bu hastaların DEÜTF hastanesi ve Onkoloji Bilim Dalı arşivlerinde ulaşılabilen dosyaları incelendi. Arşiv dosyalarından cinsiyet, tanı anındaki yaşı ve menapoz durumu, hastalığın evresi, primerinin opere olup olmadığı, neadjuvan ve adjuvan hangi rejim tedavileri aldığı, adjuvan RT öyküsü, ECOG performans skoru, komorbidite varlığı, hipertansiyon olması, diyabet varlığı, kardiyak hastalık öyküsü, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kronik karaciğer hastalık öyküsü, hiperlipidemi, obezite, alkol-sigara öyküsü, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, dual anti-HER2 tedavisi alıp almadığı not edildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar tedavilerinin herhangi bir sürecinde trastuzumab tedavisi almıştı. Hastaların tedavi boyunca kardiyotoksik olabilecek etkileri nedeniyle antrasiklin tedavisi alıp almadığı kaydedildi. Hastaların anti-her2 tedavisi boyunca olan takiplerinde ekokardiyografik incelemelerinde olan ejeksiyon fraksiyon ölçümleri kaydedildi. EF yüzdelerinde düşüş olan bu sebeple semptomatik hale gelen ve kalp yetmezliği kliniği gelişen hastalar belirtildi. Düşüş yüzdesi yüksek olan ve semptomatik olan, tedaviye ara verilmesi gereken hastaların takiplerinde hangi tedavilere başvurulduğu, hangi medikal tedavilerin kullanıldığı kaydedildi. Yapılan tedaviler sonucunda hastaların ekokardiyografik incelemelerinde olan değişikliklerin reversible olup olmadığı belirlendi ve bu özellik kullanılarak gelişen kardiyotoksitenin ön planda tip1 ve/veya tip2 kardiyotoksiste grubundan olduğu ile ilgili bilgi edinildi.

Kalp yetmezliği New York Kalp Cemiyetinin (NHYA) Konjesif Kalp Yetmezliği Sınıflama kriterlerine göre yapıldı. (Tablo 3)

SINIF 1	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları
SINIF 2	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
SINIF 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
SINIF 4	İstirahatta bile nefes darlığı olması

Tablo 3: New York Kalp Cemiyetinin Konjesif Kalp Yetmezliği Sınıflaması (60)

3.1 İstatiksel Analiz:

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında ise Student T testi kullanıldı ve sonuçlar $\text{mean} \pm \text{sd}$ ve median (min-max) olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

EF düşme ve KKY gelişimi risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli regresyon analizinde $p < 0,1$ olan parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile beraber verildi.

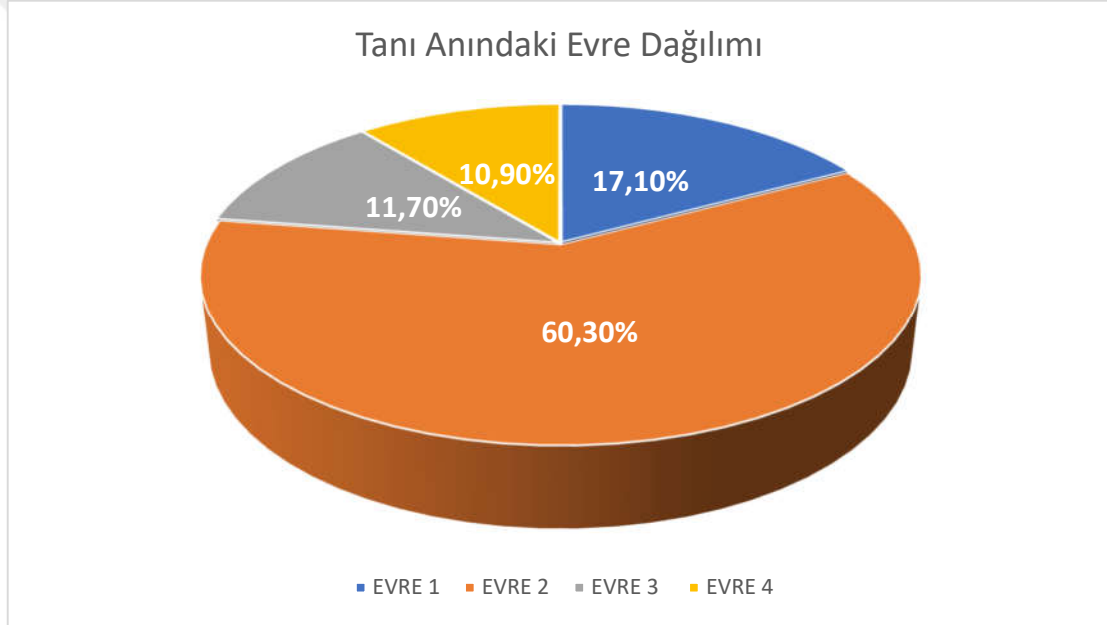
Tüm testlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

4.1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan 5 erkek 252 kadın toplam 257 hastanın ortalama yaşı $54,0 \pm 12,3$ yıl idi. Hastaların %69,8'i tanı anında postmenapozal dönemde, %24,6'sı premenapozal dönemde ve %3,6'sı perimenapozal dönemdedi. Hastaların demografik özellikleri tablo-4 de sunuldu.

Tanı anında evre 1 hastalık oranı %17.1, evre 2 hastalık oranı %60.3 evre 3 hastalık oranı %11.7, evre 4 hastalık oranı % 10.9 idi (Şekil 3). ECOG skor 0 hasta oranı %89.9, ECOG 1 hasta oranı (%9.7) ve ECOG 2 hasta oranı %0.4 olduğu belirlendi.



Şekil 3: Tanı anındaki evre dağılımı

Komorbid hastalıklar incelendiğinde koroner arter hastalığı (KAH) oranı %5.4, diabetes mellitus (DM) oranı %17.9, hipertansiyon oranı %33.9 ve hiperlipidemi oranı %17.9 olarak saptandı. Kronik böbrek hastalığı olan (GFR <60 altında olan) hastaların oranı %3.1 olarak bulundu.

Hastaların sigara kullanım durumu değerlendirildiğinde %17.1'inin verilerine ulaşılamamıştır. Verilerine ulaşılabilen hastaların %66.9'unun sigara kullanım durumu 10 paket/yılıının altında, %16 sının ise 10 paket/yılıının üzerindedir. Kronik alkol kullanan hastaya rastlanmadı (Tablo-4). Hastaların meme ca olan taraf oranları sağ meme %50,19 sol meme %49,81 olduğu ortaya kondu.

Tablo 4: Demografik veriler ve klinik özellikler

	n(%)
Tanı yaşı (yıl) (ortalama± serbestlik derecesi)	54,0±12,3
Cinsiyet	
Erkek	5 (1,9)
Kadın	252 (98,1)
Tanı anında menapoz durumu	
Premenopozal	62 (24,6)
Postmenopozal	176 (69,8)
Perimenopozal	9 (3,6)
Bilinmiyor	5 (2,0)
Sigara öyküsü	
<10 paket/yıl	172 (66,9)
>10 paket/yıl	41 (16,0)
Bilinmiyor	44 (17,1)
Tanı anında Evre	
Evre 1	44 (17,1)
Evre 2	155 (60,3)
Evre 3	30 (11,7)
Evre 4	28 (10,9)
Tanı anında ECOG skoru	
ECOG 0	231 (89,9)
ECOG 1	25 (9,7)
ECOG 2	1 (0,4)
Böbrek fonksiyon durumu	
GFR>90	193 (75,1)
GFR 89-60	56 (21,8)
GFR 59-30	7 (2,7)
GFR 29-15	0 (0,0)
GFR<15	1 (0,4)
KAH	14 (5,4)
Kronik Karaciğer hastalığı	1 (0,4)
DM	46 (17,9)
HT	87 (33,9)
HL	46 (17,9)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , GFR:Glomeruler Filtrasyon Hızı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM:Diyabetes Mellitus, HT:hipertansiyon, HL:hiperlipidemi

Primeri opere olan hasta oranı %85,6 olarak hesaplandı. Hastaların %47,1'ine adjuvan KT, %52,9'na neoadjuvan KT ve %70,0'ına adjuvan RT verilmişti. Tablo 5'de hastalara verilen tedavilerle ilişkili özellikler sunulmuştur.

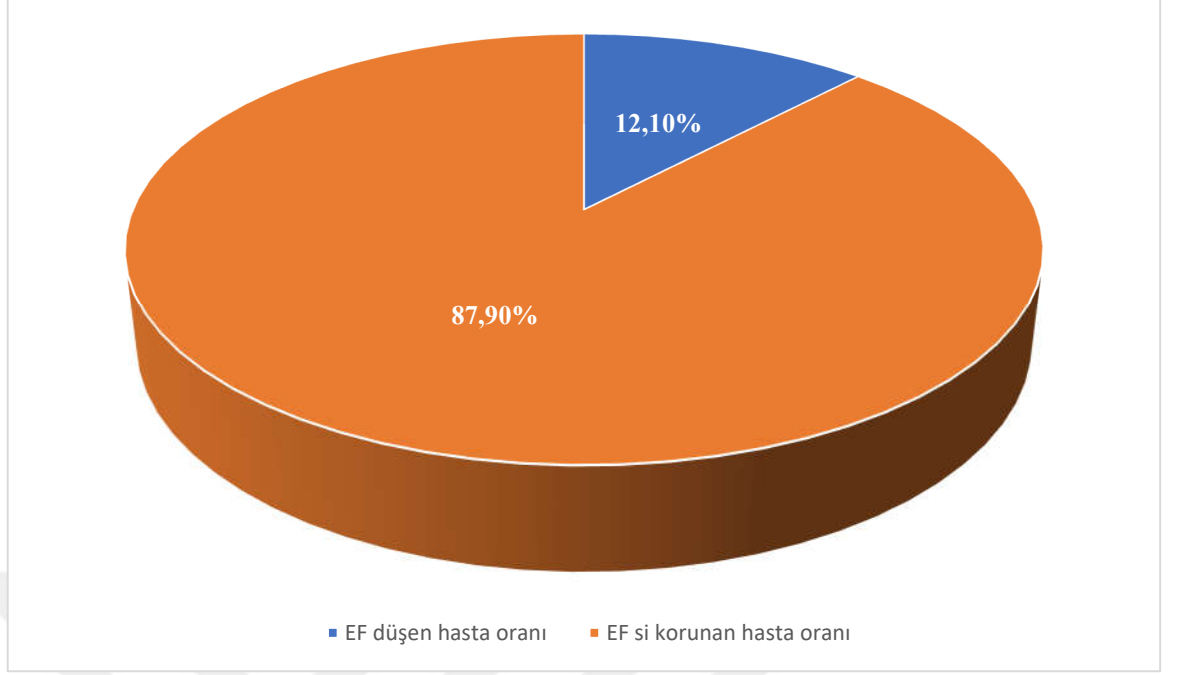
Tablo 5: Tedavi ilişkili Özellikler

Tedavi İlişkili Özellikler	n(%)
Primeri opere olan	220 (85,6)
Adjuvan KT alan	121 (47,1)
Adjuvan tedavi rejim türleri (n=199)	
Dosetaksel+Siklofosfamid	5 (2,5)
AC/EC+Taksan +trastuzumab	80 (40,2)
Paklitaksel + trastuzumab / Trastuzumab	114 (57,28)
Neoadjuvan KT alan	136 (52,9)
Neoadjuvan KT rejim türleri (n=136)	
Taksan+Antrasiklin+H	71 (52,2)
T+A+HP	37 (27,2)
Platinli rejim+Anti-HER2 ted	20 (14,7)
Diğer	8 (5,9)
Adjuvan RT alan	180 (70,0)
Dual HER-2 tedavi alan	76 (29,6)
Antrasiklin alan	196 (76,3)

KT:Kemoterapi, AC: Adriamisin+ siklofosfamid, EC: Epirubicin+siklofosfamid

T:Transtuzumab, A:Antrasiklin, H: Herceptin, P:Pertuzumab , RT:Radyoterapi

Çalışmada hastaların bazal EKO EF median düzeyi 60,0 (45,0-68,0) idi. Hastaların %29,6 sını dual HER-2 tedavi ve %76,3 ise Antrasiklin tedavisi almıştı. Şekil-4'te de belirtildiği üzere EF'si düşen hasta oranı %12,1 ve EF düşme % düzeyi ortalama 11,2±6,2'di. EF sinde düşme saptanan 31 hastanın 22 tanesinde EF düşme oranı %10 un üzerinde, 9 hastanın ise %10 un altındaydı. EF düşme zamanı anti-HER2 tedavi başlaması sonrası ortalama 11,2±6,1 ay olarak hesaplandı.



Şekil 4: Anti-HER2 tedavi süresinde hastaların EF değişim oranı

EF de düşme saptanan 31 hastadan; 11'inde (%35,5'inde) anti-her2 tedavinin kesildiği saptandı. Bu 31 hastanın takiplerinde 22 (%73,3) hastada EF de düzelme olduğu belirlendi. Tedavisi kesilen 11 hastadan 5 kişiye (%45.5) yeniden anti-her-2 tedavi başlandı. EF si düşen hastaların %51,6 sına (16 kişi) kardiyak medikal tedavi verilmişti ve medikal tedavi verilen hastaların %68,8'ine ACEİ/ARB %31,3'üne B-Bloker verildiği belirlendi.

EF si düşen hastaların %35,5'inde (11 hasta) KKY geliştiği gözlemlendi. Gelişen KKY'nin %45,5'i evre 1 ve %54,5'i Evre 2'ydi (Tablo 6).

Çalışmaya alınan tüm hastalarda mortalite oranı %13,6 olarak belirlendi.

Tablo 6: Kardiyotoksisite özellikleri ve kardiyak medikal tedaviler

EF düşen hasta oranı	31 (12,1)
EF düşme yüzdesi ortalama± serbestlik derecesi	11,2±6,1
EF düşme zamanı (ay)	14,5±16,9
Tedavi kesilme	11 (35,5)
Takipte EF düzelme	22 (73,3)
Yeniden tedavi başlama (n=11)	5 (45,5)
Kardiyak medikal tedavi	16 (51,6)
Medikal tedavi türü (n=16 hasta)	
ACEİ/ARB	11 (68,8)
B-bloker	5 (31,3)
KKY gelişme oranı	11 (35,5)
KKY sınıf (n=11)	
Evre 1	6 (54,5)
Evre 2	5 (45,5)
Tüm hastalar mortalite oranı	35 (13,6)

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ACE-i:anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB:anjiyotensin reseptör blokleri, KKY: Konjesif Kalp Yetmezliği

4.2. Demografik ve klinik özelliklerinin EF düşmesi üzerine etkisi

EF'si düşen hastalarda ortalama tanı yaşı $58,7\pm 14,6$ ve EF düşmeyen hastalarda ortalama tanı yaşı $53,3\pm 11,8$ yıldır ve gruplar arasında sınırda istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (**p=0,051**). Cinsiyet dağılımı, tanı anında menopoz durumu, tanı anında evre dağılımı ve ECOG skor dağılımı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. KAH'ı ve HT'nu olan hasta oranları EF düşen gruptaki hastalarda EF düşmeyen gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (**sırasıyla p=0,003 ve p=0,026**). Diğer komorbidite oranları, sigara kullanım ve alkol kullanım oranları gruplar arasında benzerdi (Tablo 7).

Primeri opere olan hasta yüzdesi, adjuvan KT ve RT alan hasta ve neoadjuvan KT alan hasta oranları için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

EF düşen ve EF düşmeyen gruplar arasında Bazal EKO düzeyleri için istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Dual HER-2 tedavi alan hastalar ile tekli anti-HER2 tedavi alan hastalar arasında EF düşüşü açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu. EF düşmeyen grupta antrasiklin tedavi alan hasta oranı daha yüksekti (0,015) (Tablo 8). Gruplar arasında mortalite oranları için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 7: Demografik ve klinik özelliklerin EF düşüşü üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

	EF düşen n=31	EF düşmeyen n=226	p değeri
Tanı yaşı	58,7±14,6	53,3±11,8	0,051
Cinsiyet			
Kadın	31 (100,0)	221 (97,8)	1,000
Erkek	0 (0,0)	5 (2,2)	
Tanı anında menopoz durumu			
Premenopozal	5 (16,7)	57 (26,3)	0,228
Postmenopozal	25 (83,3)	151 (69,6)	
Perimenopozal	0 (0,0)	9 (4,1)	
Tanı anında Evre			
Evre 1	5 (16,1)	39 (17,3)	0,969
Evre 2	19 (61,3)	136 (60,2)	
Evre 3	3 (9,7)	27 (11,9)	
Evre 4	4 (12,9)	24 (10,6)	
Tanı anında ECOG skoru			
ECOG 0	26 (83,9)	205 (90,7)	0,411
ECOG 1	5 (16,1)	20 (8,8)	
ECOG 2	0 (0,0)	1 (0,4)	
KAH varlığı	6 (19,4)	8 (3,5)	0,003
Böbrek fonksiyon durumu			
GFR>90	22 (71,0)	171 (75,7)	0,068
GFR 89-60	6 (19,4)	50 (22,1)	
GFR 59-30	2 (6,5)	5 (2,2)	
GFR 29-15	-	-	
GFR<15	1 (3,2)	0 (0,0)	
DM	9 (29,0)	37 (16,4)	0,130
HT	16 (51,6)	71 (31,4)	0,026
HL	7 (22,6)	39 (17,3)	0,476
Sigara öyküsü			
<10 paket/yıl	23 (74,2)	149 (65,9)	0,579
>10 paket/yıl	3 (9,7)	38 (16,8)	
Bilinmiyor	5 (16,1)	39 (17,3)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı DM:Diyabetes Mellitus ,

HT:Hipertansiyon , HL:Hiperlipidemi

Tablo 8: Tedavi ilişkili özelliklerin EF düşüşüne etkisi

Primeri opere olan	26 (83,9)	194 (85,8)	0,809
Adjuvan KT / T alan	25 (80,6)	174 (77,7)	0,883
Neoadjuvan KT alan	14 (45,2)	122 (54,0)	0,356
Meme ca taraf			
Sağ	16 (51,6)	112 (49,8)	0,848
Sol	15 (48,4)	113 (50,2)	
Adjuvan RT alan	23 (74,2)	157 (69,8)	0,614
Bazal EKO (ortanca, min-max)	60,0 (50,0-68,0)	60,0 (45,0-67,0)	0,319
Dual HER-2 tedavi alan	8 (25,8)	68 (30,1)	0,624
Antrasiklin alma	18 (58,1)	178 (78,8)	0,015

KT:Kemoterapi , T:Transtuzumab RT: Radyoterapi EKO:Ekokardiyografi

4.3. KKY gelişen ve KKY gelişmeyen gruplarda hastaların demografik ve klinik bulgularının değerlendirilmesi

KKY gelişen hastalarla KKY gelişmeyen hastaların tanı yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında tanı anında menopoz durumu, hastalık evresi ve ECOG prognostik skoru için istatistiksel fark bulunamadı. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu. Sigara kullanım ve alkol kullanım oranları gruplar arasında benzerdi. Meme taraf dağılımları KKY gelişen ve KKY gelişmeyen gruplar arasında farklı değildi. KKY gelişmeyen hasta grubunda primeri opere olan hasta oranı sınırdan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,080$) (Tablo 10). Adjuvan KT, Adjuvan RT ve neoadjuvan KT alan hasta oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KKY gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında Bazal Eko median değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ancak EF düşme yüzdesi median değeri KKY gelişen grupta KKY gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 10). Dual HER2 tedavi ve Antrasiklin tedavisi alan hasta oranları için gruplar arasında fark yoktu. KKY gelişen hastalarda KKY gelişmeyen hastalara göre tedavi kesilme oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p=0,004$) (Tablo 10). KKY gelişen grupta medikal tedavi başlama oranı KKY gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 10) Medikal tedavi türleri için gruplar arasında fark yoktu. KKY gelişen ve gelişmeyen gruplardaki hastaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 9: KKY gelişen ve KKY gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

	KKY gelişen n=11	KKY gelişmeyen n=20	p değeri
Tanı yaşı	60,4±10,0	57,9±16,8	0,655
Tanı anında menapoz durumu			
Premenopozal	0 (0,0)	5 (26,3)	0,129
Postmenopozal	11 (100,0)	14 (73,7)	
Tanı anında Evre			
Evre 1	2 (18,2)	3 (15,0)	0,929
Evre 2	6 (54,5)	13 (65,0)	
Evre 3	1 (9,1)	2 (10,0)	
Evre 4	2 (18,2)	2 (10,0)	
Tanı anında ECOG skoru			
ECOG 0	9 (81,8)	17 (85,0)	1,000
ECOG 1	2 (18,2)	3 (15,0)	
KAH	3 (27,3)	3 (15,0)	0,638
Böbrek Fonkiyon Durumu			
GFR>90	8 (72,7)	14 (70,0)	0,512
GFR 89-60	1 (9,1)	5 (25,0)	
GFR 59-30	1 (9,1)	1 (5,0)	
GFR<15	1 (9,1)	0 (0,0)	
DM	5 (45,5)	4 (20,0)	0,217
HT	7 (63,6)	9 (45,0)	0,320
HL	3 (27,3)	4 (20,0)	0,676
Sigara öyküsü			
<10 paket/yıl	8 (72,7)	15 (75,0)	1,000
>10 paket/yıl	1 (9,1)	2 (10,0)	
Bilinmiyor	2 (18,2)	3 (15,0)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı DM:Diyabetes Mellitus ,
HT:Hipertansiyon , HL:Hiperlipidemi

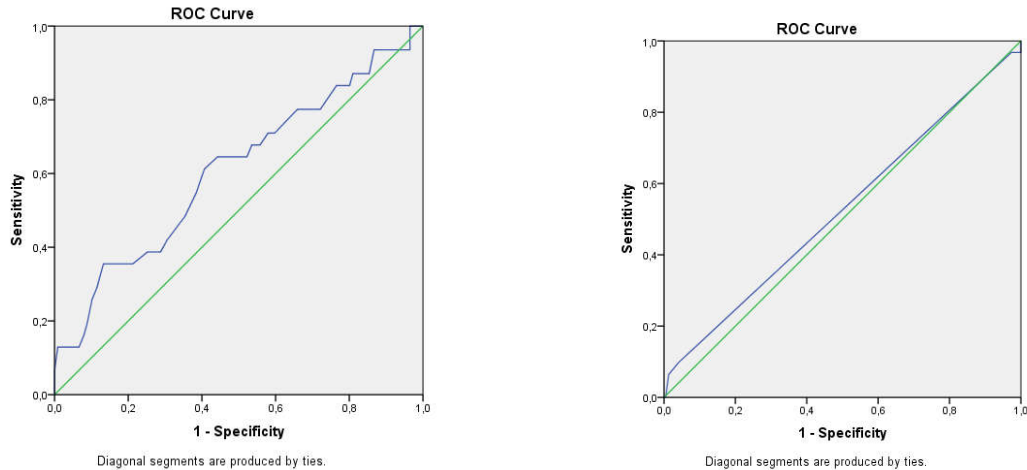
Tablo-10: KKY gelişen ve KKY gelişmeyen hastaların tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Primeri opere olan	7 (63,6)	19 (95,0)	0,080
Adjuvan KT alan	7 (63,6)	18 (90,0)	0,151
Neoadjuvan KT alan	7 (63,6)	7 (35,0)	0,153
Meme taraf			
Sağ	7 (63,6)	9 (45,0)	0,320
Sol	4 (36,4)	11 (55,0)	
Adjuvan RT alan	10 (90,9)	13 (65,0)	0,203
Bazal EKO	60,0 (50,0-60,0)	60,0 (60,0-68,0)	0,169
EF düşme yüzdesi	15,0 (5,0-30,0)	10 (5,0-20,0)	0,025
Dual HER-2 tedavi alan	3 (27,3)	5 (25,0)	0,890
Antrasiklin ted alan	5 (45,5)	13 (65,0)	0,291
Tedavi kesilmesi	8 (72,7)	3 (15,0)	0,004
Medikal tedavi	10 (90,9)	6 (30,0)	0,001
Medikal ted türü			
ACEİ/ARB	7 (70,0)	4 (66,7)	1,000
B-bloker	3 (30,0)	2 (33,3)	
Mortalite oranı	4 (36,4)	3 (15,0)	0,210

KT:Kemoterapi, RT:Radyoterapi EKO:ekokardiyografi EF:ejeksiyon fraksiyonu HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

4.4 EF düşmesi ve KKY gelişmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi

Meme ca tanılı anti-HER2 tedavi alan hastalarda yaşın 56,5 yıl cut-off değerinde %61,3 sensitivite ve %59,3 spesifisite ile EF düşmesi için sınırda anlamı olan bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (AUC=0,608 ve p=0,051) (Şekil 5). Bazal EKO-EF değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir cut-off değer bulunamamıştır (p=0,651). (Tablo 11).



Şekil 5: Yaş ve Bazal EKO-EF değerinin EF düşmesi için prediktif değeri (ROC analizi)

Tablo 11: Yaş ve Eko Bazal Değerin EF düşmesi için prediktif değeri (ROC analizi)

	AUC	%95 GA	p değeri	Cut-off	Sensitivite	Spesifite
Yaş	0,608	0,495-0,721	0,051	56,5	61,3	59,3
Bazal EKO-EF	0,525	0,412-0,639	0,651			

EF düşmesinde risk faktörü olabilecek parametrelerin belirlenmesi için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde, 56,5 yaştan büyük olan hastaların 56,5 yaştan küçük olan hastalara göre 2,3 kat (OR=2,3 %95 GA 1,1-5,9 ve p=0,033), KAH olan hastaların olmayan hastalara göre 6,5 kat (OR=6,5 %95 GA 2,1-20,4 ve p=0,001), HT olan hastaların HT olmayan hastalara göre 2,4 kat (OR=2,4 %95 GA 1,1-5,0 ve p=0,029), DM olan hastaların DM olmayan hastalara göre 2,1 kat (OR=2,1 %95 GA 0,0-4,9 ve p=0,090) ve antrasiklin tedavisi almayan hastalarda antrasiklin tedavisi alan hastalara göre 2,7 kat (OR=2,7 %95 GA 1,2-5,9 ve p=0,013) EF de düşme riski olduğu ortaya konmuştur.

Hastaların tanı anındaki evresi, ECOG derecesi ve menopoz durumu, adjuvan RT ve KT alıp almaması, neoadjuvan KT ve dual anti-HER2 tedavi alıp almamasının; EF düşmesi için risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur (Tablo 12). Tek değişkenli regresyon analizinde risk faktörü olabilecek (p<0,1) parametrelerle oluşturulan modelin çok değişkenli regresyon analizinde hastalarda KAH varlığının EF düşmesi için en önemli risk faktörü olduğu bulundu (OR=4,2 %95 1,2-15,2 ve p=0,029) (Tablo 12).

EF düşen hasta grubunda KKY gelişimi için risk faktörü olabilecek parametrelerin belirlenmesi için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde, primer tümörü opere edilmeyen hastaların primer tümörü opere edilen hastalara göre 10,6 kat (OR=10,6 %95 GA 1,0-114,6 ve p=0,047) ve adjuvan KT almayan hastaların adjuvan KT alan hastalara göre 5,1 kat (OR=5,1 %95 GA 0,8-34,7 ve p=0,090) KKY gelişme riski olduğu ortaya konmuştur. Tanı anındaki yaşı, evresi, ECOG derecesi ve menopoz durumu, adjuvan RT alıp almaması, neoadjuvan KT ve Dual HER2 tedavi ve antrasiklin tedavi alıp almaması KKY gelişmesi için risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur. Tek değişkenli regresyon analizinde risk faktörü olabilecek (p<0,1) parametrelerle primer tümör operasyon durumu ve adjuvan KT durumu ile hasta modeli oluşturulamadığı için (primeri tümörü opere olmayan ve adjuvan KT alan 0 hasta, primer tümörü opere olan ve Adjuvan KT almayan 1 hasta olduğu için SPSS de model oluşturulamıyor) çok değişkenli regresyon analizi yapılamadı. Bu risk faktörleri birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 12:EF düşmesi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi(Tek değişkenli ve Çok değişkenli regresyon analizi)

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA	p değeri
Tanı yaşı <56,5 vs >56,5	2,3	1,1-5,9	0,033	1,6	0,6-4,1	0,317
Tanı anında menapoz durumu			0,466			
premenopoz vs postmenopoz	1,9	0,7-5,2	0,217			
premenopoz vs perimenopoz	0,0	0,0----	0,999			
Tanı anında evre			0,965			
Evre 1 vs Evre 2	1,1	0,4-3,1	0,872			
Evre 1 vs Evre 3	0,9	0,2-3,9	0,853			
Evre 1 vs Evre 4	1,3	0,3-5,3	0,715			
Tanı anında ECOG			0,456			
ECOG 0 vs ECOG 1	1,9	0,7-5,7	0,210			
ECOG 0 vs ECOG 2	0,0	0,0-----	1,000			
KAH Yok vs Var	6,5	2,1-20,4	0,001	4,2	1,2-15,2	0,029
Böbrek Fonksiyon Değeri			0,614			
GFR>90 vs GFR 89-60	0,9	0,4-2,4	0,886			
GFR>90 vs GFR 59-30	3,1	0,6-17,0	0,191			
GFR>90 vs GFR<15	0,0	0,0----	1,000			
DM Yok vs Var	2,1	0,9-4,9	0,090	1,1	0,4-3,2	0,811
HT Yok vs Var	2,4	1,1-5,0	0,029	1,3	0,5-3,4	0,654
HL Yok vs Var	1,4	0,6-3,5	0,477			
Primer Tm opere Evet vs Hayır	1,2	0,4-3,4	0,717			
Adjuvan KT Evet vs Hayır	1,2	0,5-3,1	0,709			
Neoadjuvan KT Hayır vs Evet	1,4	0,7-3,0	0,358			
Adjuvan RT Hayır vs Evet	1,2	0,5-2,9	0,614			
Hangi meme Sol vs Sağ	1,1	0,5-2,3	0,848			
Dual HER2 tedavi Hayır vs Evet	1,2	0,5-2,9	0,625			
Antrasiklin tedavi Evet vs Hayır	2,7	1,2-5,9	0,013	1,8	0,8-4,4	0,147

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı DM:Diyabetes Mellitus ,

HT:Hipertansiyon , HL:Hiperlipidemi. KT: Kemoterapi, RT:Radyoterapi HER2:Human Epidermal Growth

Factor 2

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda görülme sıklığı giderek artan ve tüm kanserler içinde artık kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Meme kanseri tedavisinde kullanılan antrasiklinler ve trastuzumab, hastalığın seyrini olumlu bir şekilde etkileyen ve sağkalım sürelerini arttıran büyük öneme sahip tedavi seçenekleridir. Hem erken evre hem de ileri evre meme kanseri hastalarının tedavisinde kullanılabilir olmaları önemli değişikliklere yol açmıştır. Meme kanseri vakalarının yaklaşık %20-25'inde, HER-2 adı verilen bir genin aşırı ifadesi veya kopya sayısının artışı tespit edilmiştir ve bu HER-2 pozitifliği, meme kanseri hastaları için olumsuz bir prognozla ilişkilendirilmiştir (3,4).

Anti-HER2 pozitif meme kanseri tanılı hastaların tedavisinde kullanılan transtuzumab, tipik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik bir azalma ve daha az sıklıkla klinik kalp yetmezliği ile kendini gösteren kardiyotoksisite için bir riske sahiptir.

Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde 3,1 milyondan fazla meme kanserinden kurtulan kişi bulunmaktadır ve her yıl 260.000'den fazla yeni vakanın ortaya çıkması beklenmektedir. Meme kanseri insidansındaki artışlar, daha erken teşhis oranları ve kanser tedavilerindeki ilerlemelerle değerlendirildiğinde, diğer komorbiditeler ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için artan risk altında olan bir popülasyonla sonuçlanmıştır (63). Meme kanseri hastalarında KVH insidansı kanser olmayan kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir ve KVH geliştikten sonra genel sağkalım sonuçları önemli ölçüde daha kötüdür (64,65). Geniş kapsamlı yapılan çalışmalarda, majör kardiyak olayların kümülatif insidansı 5 yılda %4,1 olarak bildirilmiştir (66). İleri yaş ve genel kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı da 5 yılda %8,9 gibi daha yüksek bir kardiyak olay oranıyla ilişkilendirilmiştir (66). KVH, meme kanseri hastalarında ölümlerin %16,3'ünü oluşturmaktadır ve 10 yıllık takipte önceden kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda meme kanserine bağlı ölüm oranını geçmektedir (65). Genel olarak, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, kanserden kurtulanlarda KVH gelişenlerde gelişmeyenlere kıyasla 3,8 kat artmaktadır (64).

Çalışmamızda DEÜTF Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2017-2022 yılları arasında takip edilen 5 erkek ve 252'si kadın olmak üzere 257 hastanın verileri incelenmiştir. 257 hastanın ortalama tanı yaşı $54.0 \pm 12,3$ dü. ABD'de meme kanseri tanısı alan kadınların %6,6'sı 40 yaşının altında, %33'ü 65 yaşının üzerindedir (67). Medyan meme kanseri yaşı ise 61 olup, hastaların %25'i premenopozaldır (67,90). Bizim çalışmamızda genç yaş meme kanserli hasta

oranı daha yüksek olup, medyan yaş ise 54'tür. Yani, hastalarımızın medyan yaşı ABD'deki hastalardan 6 yıl daha küçüktür. Olgularımızın %24,6 de premenopozal olup ABD'deki ile benzerdir. Genç yaş grubunda (≤ 40) meme kanseri vakalarının oranı Asya ve Afrika ülkelerinde daha yüksek olup, %30'a ulaşmaktadır (68). Bu durumun nedeni, Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde nüfusun genç olması ve buna bağlı olarak genç/yaşlı nüfus oranının yüksek olması olabilir. Ülkemizde görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması, sosyal sigorta desteğinin sağlanmasıyla birlikte hastaların hastanelere daha kolay erişebilmesini mümkün kılar. Bu durum, hastaların daha erken tanı almalarını sağlayarak olumlu sonuçlara yol açabilir.

Çalışmamıza alınan 257 meme kanseri tanılı hastanın 5 tanesi erkek cinsiyete sahip olup, %1,94 oranında görülen erkek meme kanseri Türkiye'de daha önce yapılmış olan bir çalışmada belirlenen %1-1.7 görülme oranına göre hafif yüksek görülmektedir (69,70). Çalışma yapılan merkezin 3.basamak üniversite hastanesi olması ve klinik deneyimin yüksek olması ve zamanla artan meme kanseri tanı sıklığı ile açıklanabilir.

Meme kanserinin prognozunda en önemli faktör evredir. Bizim çalışmamızda tanı anındaki evre dağılımı incelendiğinde evre 1 hastalık oranı %17,1, evre 2 hastalık oranı %60,3 evre 3 hastalık oranı %11,7, evre 4 hastalık oranı %10,9 olarak belirlenmiştir. Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı verilerinde, tüm yaş grubundaki hastalarda meme kanseri evre I ve II görülme oranının %79,6, sadece evre II görülme oranının %52,8 ve sadece evre III görülme oranının da %9 olduğu görülmektedir (71). Hastalarımızın evrelere göre dağılımı incelendiğinde literatürü desteklediği görülmektedir. SEER verilerine göre, lokalize hastalığı olan hastaların %98,9'u, bölgesel ilerlemesi olan hastaların %85,7'si ve uzak metastazı olan hastaların sadece %28,1'i hayatta kalacaktır (72). Tanı anındaki evrelerin büyük çoğunluğunu evre 1 ve 2 nin oluşturması artan meme kanseri farkındalığı ve tarama programlarının etkili şekilde yürütülmesiyle ilişkilendirilebilir.

EF si düşen hastalarda cinsiyet dağılımı, tanı anında menapoz durumu, tanı anında evre dağılımı ve ECOG skor dağılımı gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu durum hastaların çoğunluğunun kadın olması, tanı anındaki evrelerin erken olması ve ECOG skorlarının iyi olması ile açıklanabilir.

KAH'ı ve HT'nu olan hastaların oranı EF düşen gruptaki hastalarda EF düşmeyen gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla **p:0.003** ve **p=0.026**). Bazal kardiyak disfonksiyonun üzerine verilen tedavilerin eklenmesi kalbin iş yükünü daha da arttırarak yarattığı harabiyet sonucunda EF düşmesine sebep oluyor olabilir.

Çalışmamızda KKY gelişmeyen hasta grubunda primeri opere olan hasta oranı sınırda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (**p:0,025**). Operasyon kararı verilirken hastanın genel performans durumuna, komorbidlerine dikkat edilmesi ve genel durumu orta-iyi olan hastalarda cerrahinin ön planda düşünülmesi ve yaygın hastalık olmayanlarda cerrahinin bir seçenek olarak gündeme gelmesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda EF si düşen hasta oranı %12,1 ve EF düşme düzeyi ortalama %11,2± 6,2 dir. Hem klinik çalışma verileri hem de gerçek dünyadaki kanıtlar trastuzumab tedavisi ile kardiyotoksikite riskinin arttığını göstermektedir. HER2+ metastatik meme kanseri hastalarında trastuzumabın ilk faz 3 çalışmasında, tek başına kemoterapi alan hastaların %8'i ile karşılaştırıldığında, trastuzumab artı kemoterapi alan hastaların %27'sinde kardiyak disfonksiyon görülmüştür (73).

Slamon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 469 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup Her2 pozitif metastatik meme ca tanılı hastalarda kemoterapi rejimine transtuzumab eklenmesi ile görülen en önemli advers olay; antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab verilen grubun yüzde 27'sinde; sadece antrasiklin ve siklofosfamid verilen grubun yüzde 8'inde; paklitaksel ve trastuzumab verilen grubun yüzde 13'ünde ve sadece paklitaksel verilen grubun yüzde 1'inde görülen kardiyak disfonksiyondur. Çalışmaya alınan 469 hastadan 25 hasta (%5) advers olaylar nedeniyle trastuzumab almayı bırakmıştır. On sekiz hastada (%3,8) klinik kardiyak disfonksiyon belirtileri görülmüştür. Bu incelemede semptomatik veya asemptomatik kardiyak disfonksiyonu olan 63 (%13,4) hasta tespit edilmiştir: Bu hastalar arasında, New York Kalp Derneği sınıf III veya IV kardiyak disfonksiyon insidansı antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan hastalar arasında %16'lık bir oranla en yüksekti (sadece antrasiklin ve siklofosfamid alan hastalar arasında %3, paklitaksel ve trastuzumab alan hastalar arasında %2 ve sadece paklitaksel alan hastalar arasında %1) (89).

Çalışmamızda gözlenen hastalardaki EF düşme oranı %12,1 ile Slamon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki oranlara (%13,4) benzer olarak izlenmiştir. EF düşüş olan 31 hasta sayımızın yeterli olmaması nedeniyle aldıkları KT ajanları detaylandırılmamıştır. Yine

çalışmamızda EF düşüşü olan hastalarda gelişen KKY oranı %4,2 ile Slamon ve arkadaşlarının çalışmasına (%3,8) benzer olarak saptanmış olup literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda EF de düşme saptanan hastaların %35,5 inde tedavinin kesildiği ve takiplerinde %73,3 hastada EF de düzelmeye belirlenmiştir. Tedavisi kesilen hastalarda yeniden tedavi başlanma oranı %45,5 olduğu bulunmuştur. EF si düşen hastaların %51,6 sına medikal tedavi verilmiş ve medikal tedavi verilen hastaların %68,8 inde ACE/ARB %31,3 üne B-bloker verildiği belirlenmiştir. Mevcut kanıtlar sınırlı olsa da, birkaç çalışma, ACE inhibitörleri veya beta blokerler gibi kanser tedavisine bağlı LVEF düşüşü ve kalp yetmezliği için standart tedavilerin trastuzumab veya kemoterapi alan hastalarda kardiyak fonksiyonu koruyabileceğini göstermektedir (74,75). Slamon ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyotoksisite potansiyel olarak şiddetli ve bazı vakalarda hayatı tehdit edici olsa da, semptomlar genellikle standart tıbbi tedavi ile düzelmiştir. Kardiyak disfonksiyonu olan 63 hastanın 44'ü standart medikal tedavi almıştır. Bu 44 hastanın 33'ünde(%75'inde) durum düzelmiş olup çalışmamızdaki verilere benzeridir. 5 hastada ise durum değişmemiş olup 4'ünde kötüleşmiştir. Antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab verilen gruptaki bir hasta, sadece antrasiklin ve siklofosfamid verilen gruptaki bir hasta gibi kardiyak disfonksiyon nedeniyle ölmüştür.

Çalışmamızda da EF si düşen hastaların %35,5 inde KKY geliştiği gözlenmiş olup gelişen KKY nin %45,5 i evre 1 ve %54,5 i evre 2 olarak tespit edilmiştir. EF düşmeyen grupta antrasiklin tedavi alan hasta oranı daha yüksek saptanmıştır (**0,015**). Çalışmamızda bu durum beklemediğimiz bir şekilde sonuçlanmış olup bunun sebebi olarak hastaların tedavi başlangıcında kardiyak risk profilinin etkili bir şekilde belirlenmesi ve yüksek olan hastalarda ikinci bir kardiyotoksik ajan olan antrasiklin tedavisinden kaçınılması olabilir. EF si düşen hasta grubuna baktığımızda hastaların yarısından fazlası antrasiklin tedavisi almıştır. EF si düşen hasta sayısı 31 kişi olarak hesaplanmış olup bunlarında 18 kişisi yani %58,1 i daha önceden antrasiklin içeren kemoterapi rejimi almıştır.

Literatürde ileri evre hastalıkta trastuzumabın ilk çalışmalarından itibaren, özellikle hastaların daha önce antrasiklin kullanım öyküsü varsa veya bunları birlikte kullanmışlarsa, LVEF azalması ve KKY şeklinde kardiyak toksisitenin bu anti-HER2 ajanın önemli bir yan etkisini temsil ettiği açıkça ortaya çıkmıştır (73). Pivotal ilk çalışma, %13 (trastuzumab + paklitaksel) ve %27 (trastuzumab + antrasiklin) arasında kardiyak disfonksiyon oranları göstermiştir; bu oranlar trastuzumab kullanılmayan gruplardan önemli ölçüde daha yüksektir. (Sadece paklitaksel alanlarda %1 ve sadece antrasiklin alanlarda %8) (73). Trastuzumabın

önceden antrasiklinlerle tedavi edildikten sonra uygulanması, klinik çalışmalarda bildirilen nispeten yüksek kardiyotoksisite seviyelerine katkıda bulunabilir (73). Trastuzumabın klinik çalışmalarında kardiyak disfonksiyon sergileyen hastaların %75'i semptomatik olmasına rağmen, bunların büyük çoğunluğu daha önce antrasiklinlerle tedavi görmüştür (73). Buna karşılık, antrasiklin olmadan trastuzumab alan hastalar arasında semptomatik kalp yetmezliği ve asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma insidansı düşüktür (76,77).

Kemoterapi ile birlikte uygulanan trastuzumabın risklerine ek olarak, sol memeye (veya sol torasik duvara) eşzamanlı radyoterapi, uzun vadeli kardiyotoksisite riskinde bir artış ile ilişkili olabilir, ancak bu fenomen henüz tam olarak anlaşılammıştır (78). Trastuzumabın ve agresif hastalığı tedavi etmek için sıklıkla kullanılan multimodal tedavilerin potansiyel kardiyak risklerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. NSABP-B31 çalışmasına dahil edilen 1503 hasta incelendiğinde hastaların sol veya sağ meme/toraks duvarına ışınlanıp ışınlanmadığına bakılmaksızın kardiyovasküler olay insidansında herhangi bir farklılık görülmemiştir (87). Çalışmamızda bu sebeple hastalığın hangi taraf memede olduğu ayırımını ve RT etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların %70'i adjuvan RT almış olup, meme tarafları değerlendirildiğinde EF sinde düşüş olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

MMK'li hastalarda yapılan yedi çalışmanın değerlendirildiği metanalizde (N = 1497), trastuzumab içeren rejimleri alan hastalarda kardiyak toksisite riski, trastuzumab içermeyen rejimlerle karşılaştırıldığında, normal kardiyak fonksiyon ilk çalışma hariç hepsi için bir giriş kriteri olmasına rağmen anlamlı derecede artmıştır (76). Hem ciddi kardiyak disfonksiyon [konjestif kalp yetmezliği (KKY) dahil] hem de LVEF düşüşü riskleri, trastuzumab alan hastalarda, ilk basamak tedavi olarak veya hastalığın ilerlemesinden sonra uygulanmasına bakılmaksızın önemli ölçüde artmıştır. Primer veya MMK için trastuzumab alan hastaların gerçek dünya kohortunda (N = 388), kardiyotoksisite beklenenden daha yüksek bir oranda meydana gelmiş ve daha yaşlı olan ve daha önce bir antrasiklin ile tedavi görmüş olan hastalarda daha sık görülmüştür (79). Bizim çalışmamızda EF si düşen hastalarda ortalama tanı yaşı %58,7±14,6 ve EF düşmeyen hastalarda ortalama tanı yaşı 53,3±11,8 yıl olup EF si düşen hastalarda median yaş EF düşüşü olmayanlara göre daha ileri olup literatür ile uyumluydu. Bu veriler, özellikle daha yaşlı olan MMK hastaları için tedavi boyunca kardiyak izleme ihtiyacını

doğrulmaktadır. Bu durum hastaların ilerleyen yaş sebebiyle daha çok kronik hastalığa sahip olması ile ilişkili olabilir.

Gerçek dünya ortamında trastuzumab bazlı adjuvan tedavi alan hastalar üzerinde yapılan bir Hollanda çalışmasında (N = 230) hastaların %12,6'sında kardiyotoksisite görüldüğü ve bu hastaların %8,7'sinin semptomatik kardiyotoksisite yaşadığı bildirilmiştir (80) Erken meme kanseri için trastuzumab alan kadınlar üzerinde yapılan bir İtalyan çalışmasında (N = 499) daha da yüksek kardiyotoksisite oranları kaydedilmiş, hastaların %27'sinde LVEF düşüşü görülmüştür (Önemli olarak, her iki çalışma da trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisitenin tedavinin erken dönemlerinde (≤ 6 aylık tedavi) ortaya çıktığına dikkat çekmekte ve erken izlemenin önemini vurgulamaktadır. (80,81). Bizim çalışmamızda EF düşme zamanı tedavi başlangıcı sonrası ortalama $11,2 \pm 6,1$ ay olarak hesaplanmıştır. Bu EF düşüş zaman farklılığının sebebi yapılan çalışmalarda dahil edilen hastaların erken evre olması ve anti-HER2 tedavinin 1 sene kullanılması, bizim çalışmalarımızda ise ileri evre/metastatik hastaların olması ve anti-HER2 tedavinin daha uzun süre kullanılması olabilir. Gerçekten de trastuzumab etiketi, tedaviye başlamadan önce, tedavi süresince düzenli aralıklarla ve adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonra en az 2 yıl boyunca her 6 ayda bir kardiyak fonksiyonun izlenmesi için rehberlik içerir (82,83)

Çalışmamızda hastaların %29,6 sı transtuzumab tedavisi yanında pertuzumab tedavisi de almıştır. Gruplar arasında dual anti-HER2 tedavi alan hasta oranları için istatistiksel olarak farklılık yoktu. NeoSphere çalışması pertuzumab bazlı neoadjuvan tedaviyi değerlendirmiştir (84). Pertuzumab olumlu bir güvenlik kardiyak profili göstermiştir. LVEF ölçümündeki ortalama maksimum düşüş %4-5 olup, pertuzumab trastuzumaba eklendiğinde anlamlı bir değişiklik olmaksızın tedavi grupları arasında iyi dengelenmiştir. Pertuzumab ve trastuzumab, daha kapsamlı sinyal blokajı nedeniyle kombinasyon halinde tek başına olduğundan daha etkindir. 2,3 CLEOPATRA çalışmasında HER2-pozitif metastatik meme kanserinin ilk basamak tedavisi için dosetaksel ile kombinasyon tedavisini araştırılmış olup, birincil sonlanım noktasının analizi, pertuzumab, trastuzumab ve docetaxel alan hastaların (pertuzumab grubu), bağımsız hakemler tarafından değerlendirildiği üzere, plasebo, trastuzumab ve docetaxel alan hastalara (kontrol grubu) kıyasla önemli ölçüde daha uzun medyan progresyonsuz sağkalım süresine sahip olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da pertuzumabın transtuzumaba eklenmesi kardiyotoksisite oranını arttırmamış olup literatür ile uyumludur.

Dual anti-HER2 tedavi alan hastalarda kardiyoksisite riskinin artmamış olması, uzayan sağkalım süresi ve daha iyi hastalık kontrolü ile açıklanabilir.

KKY gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Fakat mortalite değerlendirilmesi için hasta grubumuz tüm evreleri içermesi sebebiyle heterojendi ve KKY gelişen hasta sayımız yetersizdi.

Kardiyotoksistenin farkedilmesi ve yapılan sıkı takipler neticesinde, yapılan adjuvan çalışmalarda da (HERA, NSABP B31, NCCTG 9831 ve diğerleri), trastuzumab antrasiklinlere sekonder olarak verildiğinde kardiyoksisite oranların genel olarak düşük olduğu görülmüştür ve semptom yaşayan hastalar tedavi kesildikten sonra hızla iyileşmiştir (85,86). Trastuzumab alanlarda gelişen kardiyotoksosite bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda da yakın takip edilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi, trastuzumabın miyosit ölümünden ziyade miyosit disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir ve bu hastalarda kardiyak toksisite neredeyse sadece tedavi sırasında meydana gelmiştir, bu da nadiren geç bir olay olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun geri döndürülebilir bir kardiyoksisite olması mortalitenin de düşük olmasına sebep oluyor olabilir. Trastuzumab kaynaklı kardiyotoksosite ile ilişkili olabilecek risk faktörleri vücut kitle indeksinin >25 kg/m² olması, trastuzumab tedavisi öncesinde düşük LVEF, yaş ve daha önce antihipertansif ilaç kullanımınıdır (87,88).

Bu durum ve yapılan çalışmalar gösteriyor ki periyodik olarak yapılan kardiyak değerlendirme ve EF düşüşü saptanan hastalarda gerekli medikal tedavilerin erken verilmesi ile gelişen kalp yetmezliğinin erken evrelerde tanınıp müdahale edilmesiyle Anti-HER2 ye bağlı gelişen kalp yetmezliği geri döndürülebilir olup kalp yetmezliğinin önüne geçilebilmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönü her evrede meme kanseri tanılı 257 hastayı içeren geniş bir hasta grubuna sahip olmasıdır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, retrospektif bir tasarımla tek merkezde yapılmış olmasıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda anti-HER2 tedavilere bağlı kardiyak disfonksiyon oranı %11,2 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla anti-HER2 tedavi alan hastalarda gelişebilecek olan bu durumun erken fark edilmesi için düzenli kardiyak muayene ve düzenli eko takibinin yapılması gerekmektedir.
- Kardiyak disfonksiyon gelişmesi için ileri yaş, HT ve antrasiklin almamış olmanın bağımlı risk faktörü olduğu, KAH varlığının ise bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu riskleri taşıyan hastalarda daha dikkatli olunmalı ve daha yakın takip yapılmalıdır.
- Anti-HER2 tedavilere bağlı KKY gelişme oranı %4,2 olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların tamamında evre 1 ve evre 2 kalp yetmezliği görülmüştür. Anti-HER2 pozitif meme kanseri tanılı hastalarda özellikle sağ kalımı olumlu yönde etkileyen bu ajanların kullanılmasında kardiyotoksisite düşünülerek kaçınılmaması, hastalar özelinde zarar oranının iyi belirlenerek karar verilmesi gerekmektedir.
- Kardiyak disfonksiyon saptanan hastaların %73,3 ünde EF de düzelme olduğu görülmüş olup hastaların yaklaşık yarısında yeniden anti-HER2 tedaviye başlanmıştır. Gelişen kardiyoksisitenin reversibl olabileceği unutulmamalı ve kardiyoksisite gelişen hastalar bundan sonra yakın takip edilerek düzelme olduğunda tedaviye yeniden başlanması için değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak meme kanseri nedeniyle anti-her2 tedavi alan hastaların tedavi süresince ve sonrasında periyodik olarak kardiyolojik değerlendirmelerinin yapılması ile anti-her2 tedaviye bağlı gelişen geri döndürülebilir bir durum olan kardiyak disfonksiyon erken tanınabilmekte olup böylece etkili medikal tedavilerin zamanında verilmesini sağlamaktadır.

Böylece hastanın sağ kalımını ve kaliteli yaşam süresini de etkileyebilecek bir komorbidite olan kalp yetmezliğinin önüne geçilebilmektedir.

7. KAYNAKÇA

- 1- Cancer. World Health Organization 2022. Erişim: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>)
- 2- Cancer Stat Facts: Female Breast, 2020, Erişim: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- 3- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the her-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82.
- 4- Yan M, Parker BA, Schwab R, et al. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40: 770
- 5- Perez, EA, *Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know?* *Clin Breast Cancer*, 2008. 8 Suppl 3: p. S114-20.
- 6- Khakoo, A.Y. and E.T. Yeh, *Therapy insight: Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008. 5(11): p. 655-67.
- 7- Hossain A, et al., *The importance of clinical grading of heart failure and other cardiac toxicities during chemotherapy: updating the common terminology criteria for clinical trial reporting*. *Heart Fail Clin*, 2011. 7(3): p. 373-84.
- 8- Rebecca Dobson, Arjun K. Ghosh, Bonnie Ky et al. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC: CARDIOONCOLOGY*, VOL. 3, NO. 1, 2021
- 9- Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75–82.
- 10- Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466–3473.
- 11- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*

2010;28:4649–4657.

- 12- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513–1523.
- 13- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232–1239.
- 14- Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
- 15- Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797–801.
- 16- Hong, R.A, et al, *Cardio-oncology/onco-cardiology*. *Clin Cardiol*, 2010. **33**(12): p. 733-7.
- 17- Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. *EurJBreast Health*. 2019;15:141-146.
- 18- Fidaner C, Ese, SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):83-92. PMID: 11165134
- 19- Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 July23(3):409-22
- 20- Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):37-42
- 21- Kelsey JL, Berkowitz GS. (1998). Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*. 1988 Oct 15;48(20):5615-23
- 22- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51
- 23- Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 May

1;156(9):635-48.

- 24- Yaghjyan L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Aug 3;103(15):1179-89
- 25- Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, et al. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Feb;13(2):220-4.
- 26- Henderson TO, Amsterda A, Bhatia S, Hudson MM, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54
- 27- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA.* 2006 Jul 12;296(2):193-201
- 28- Narod S, Foulkes , BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond, 2004 Sep;4(9):665-76.
- 29- Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-68.
- 30- Niell BL, Freer PE, Weinfurtner RJ, Arleo EK, et al. Screening for Breast Cancer *Radiol Clin N Am* 2017; 55: 1145–1162.
- 31- Özmen V, Fidaner C, Aksaz E. Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programlarının Hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”, *Journal of Breast Health* 2009; 5(3):125-134.
- 32- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO;1968: (34)111-115
- 33- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997.

- 34- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792
- 35- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-84
- 36- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer: First planned interim efficacy analysis. Data presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8, 2005.
- 37- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(8):809-820.
- 38- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
- 39- G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley, S. Ganatra et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations *Ann Oncol*, 31 (2020), pp. 171-190
- 40- F. Lynce, A. Barac, X. Geng, *et al.* Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study
- 41- D.P. Leong, T. Cosman, M.M. Alhussein, *et al.* Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity *J Am Coll Cardiol CardioOnc*, 1 (2019), pp. 1-10
- 42- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, et al. 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;21:1387–1396.

- 43- Schwartz RG, Jain D, Storzynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443–464.
- 44- Nony P, Guastalla JP, Rebattu P, Landais P, et al. 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.
- 45- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul- Aug;17(4):729-36.
- 46- Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:691-699.
- 47- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754.
- 48- Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864-1871.
- 49- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, et al. Low to moderate dose anthracyclinebased chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:877-885.
- 50- Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:809-816.
- 51- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, et al. Natriuretic peptide- based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
- 52- Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail* 2014;20:155–158.
- 53- Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:933–942.
- 54- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-96.

- 55- Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycine- induced myocardial toxicity: New solutions for an old problem? *Int J Cardiol* 2007; 117: 6-15.
- 56- Ravdin PM, Chamness GC: The *c-erbB-2* proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: A paradigm for the development of other macromolecular markers—A review. *Gene* 159:19-27, 1995
- 57- Hudis CA. Trastuzumab mechanism of action and use in clinical practice *N Engl J Med* 2007;357(1):39–51.
- 58- Tolaney S, Krop I: Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer, *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry* 2009;9:348-55
- 59- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)
- 60- John J V McMurray 1 , Stamatis Adamopoulos, Stefan D Anker, Angelo Auricchio, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *ESC* 2012 Jul;33(14):1787-847
- 61- Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012;367:2150–2153.
- 62- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2902.
- 63- American Cancer Society. *How Common Is Breast Cancer?* [cited 2018 Oct 29]. Erişim: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>.
- 64- Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016. April 1;34(10):1122–30.
- 65- Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*. 2017. January 1;2(1):88–93.

- 66- Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, et al. Breast Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016. 01;34(19):2239–46.
- 67- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, et al. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009; 36:237-249. (PMID: 19460581)
- 68- Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, et al. Spectrum of Breast Cancer in Asian Women. *World J Surg* 2007; 31:1031-1040.
- 69- Haydaroğlu A, Dubova S, Ozsaran Z, Bolukbaşı Y, et al. Breast cancer in Ege University “Evaluation of 3897 cases”. *J Breast Health* 2005; 1: 6-11.
- 70- Ozmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (Anaysis of 13,240 Patients). *J Breast Health* 2014; 10: 98-105.
- 71- Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı 2017 erişim: <http://www.mdkk.org/memekanseri/register.php>
- 72- SEER. 2020 Erişim: <http://seer.cancer.gov> (accessed on 1 June 2020).
- 73- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* (2002) 20(5):1215– 1221.
- 74- Kalam K, Marwick TH Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* (2013) 49(13):2900–2909.
- 75- Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, et al. (2017) Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 35(8):870
- 76- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, et al. (2014) Trastuzumab-containing regimens for meta- static breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD006242. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006242.pub2>
- 77- Yu AF, Mukku RB, Verma S, Liu JE, et al. (2017) Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 166(1):241–247.
- 78- Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C (2014) Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumabfor early breast cancer. *Radiol Oncol* 48(2):105–112.

- 79- Naumann D, Rusius V, Margiotta C, Nevill A, et al. (2013) Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Res* 33(4):1717–1720
- 80- Seferina SC, de Boer M, Derksen MW, van den Berkmortel F, et al (2016) Cardiotoxicity and cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab in daily Dutch practice: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist* 21(5):555–562.
- 81- Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, et al. Italian Cardio-Oncologic Network (2012) Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail* 18(2):113–119. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.10.015>
- 82- Herceptin (trastuzumab) [package insert] (2017). Genentech, Inc., South San Francisco, CA
- 83- Herceptin (trastuzumab) [summary of product characteristics] (2017). Roche Registration Limited, Welwyn Garden City, UK
- 84- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25–32.
- 85- Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:3792–3799.
- 86- De Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32:2159–2165.
- 87- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23:7811–7819.

- 88- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25:3859–3865.
- 89- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, et al (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal anti- body against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792.
- 90- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf>.

