

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ NEDENİ İLE KEMOTERAPİ ALMIŞ OLAN HASTALARDA
ELEKTROKARDİYOGRAFİDEKİ REPOLARİZASYON BELİRTEÇLERİNİN

KARDİYOTOKSİSİTE NEDENLİ KARDİYAK ETKİLENMEYİ

ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜ:

RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

DR. BENAY ÖZBAY

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OĞUZ YAVUZGİL

UZM. DR. EVRİM ŞİMŞEK

İZMİR

2018

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ NEDENİ İLE KEMOTERAPİ ALMIŞ OLAN HASTALARDA
ELEKTROKARDİYOĞRAFİDEKİ REPOLARİZASYON BELİRTEÇLERİNİN**

**KARDİYOTOKSİSİTE NEDENLİ KARDİYAK ETKİLENMEYİ
ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜ:**

RETROSPEKTİF GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

DR. BENAY ÖZBAY

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OĞUZ YAVUZGİL

UZM. DR. EVRİM ŞİMŞEK

İZMİR

2018

Anneme...



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana emek veren, sevgi ve sabır gösteren, bilgi, deneyim ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım **Prof. Dr. Oğuz Yavuzgil** olmak üzere çok değerli tüm hocalarıma,

tezim ile ilgili ve her konuda samimiyetle yardım eden, ilgisini ve desteğini esirgemeyen **Uzm. Dr. Evrim Şimşek'e**,

tüm güçlüklerle karşı her zaman yanımda olan, dostluklarına minnettar olduğum arkadaşlarım **Ecem Gürses ve Hatice Kemal'e**,

her koşulda yanımda olduğu gibi, tez yazım sürecimde de destek olan dostluğumuzun kardeşliğe dönüştüğü **Egemen Öztürk'e**,

tez yazma sürecinde yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım **Arman Vahabi'ye**,

geçirdiğimiz eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığımız, desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

tezim sırasında desteklerini esirgemeyen başta **Ferdane Demirtaş** olmak üzere ekokardiyografi laboratuvarı çalışanları, tüm hemşire ve personelimize,

Ve tüm hayatım boyunca her tür destekleri ve fedakarlıklarıyla her zaman yanımda olan, güzel **AİLEME** sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Genel Bilgiler.....	1-10
1.1. Meme Kanseri ve Kardiyotoksisite	1-10
1.1.1. Tanım ve Terminoloji	1-2
1.1.2 Kardiyotoksisite Risk Faktörleri	2
1.1.3 Risk sınıflaması ve erken tanı yöntemleri	2
1.1.3.1. Antrasiklinler ile tedavi alan hastaların kardiyovasküler yönetimi	2-3
1.1.3.2. Anti HER-2 ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi	3
1.1.4. Miyokard toksisitesini saptamada kullanılan yöntemler.....	3-8
1.1.5. Kanser tedavisine bağlı miyokart fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik tedavi seçenekleri	8
1.1.6. Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması tespit edilen hastalar.....	8-9
1.1.7. Kemoterapi sırasında asemptomatik global longitudinal strain azalması tespit edilen hastalar.....	9
1.1.8. Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında kalp yetmezliği tespit edilen hastalar.....	9
1.1.9. Antrasiklin kullanımı ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler.....	9-10
2. Amaç ve Hipotez.....	11
3. Gereç ve Yöntem	12-18
4. Bulgular	19-33

5. Tartışma	34-38
6. Kısıtlılıklar	39
7. Sonuçlar	40
8. zet (Türkçe ve İngilizce).....	41-42
9. Kaynaklar.....	43-50



KISALTMALAR

ACE-İ: Anjiotensin konverteaz enzim inhibitörü

ACT: Antrasiklin, siklofosfamid,taksan kemoterapi protokolü

ASE: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

GLS: Global Longitudinal Strain

GLS PLAX: Global Longitudinal Strain Apikal Uzun Aks

GLS A4C: Global Longitudinal Strain Apikal 4 Boşluk

GLS A2C: Global Longitudinal Strain Apikal 2 Boşluk

HER2: İnsan büyüme faktörü reseptörü 2

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti

PAH: Periferik arter hastalığı

RT: Radyoterapi

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: Vücut yüzey alanı

TABLÖLAR

Tablo 1. Strain görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Olguların demografik verileri ve doksorubisin ortalama kümülatif dozu

Tablo 3. Ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü

Tablo 4. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum

Tablo 5. Bazal EKG verileri

Tablo 6. İlk kemoterapi öncesi, sonrası ve 3.ay EKG'lerindeki repolarizasyon belirteçlerine ait veriler

Tablo 7. Kemoterapi öncesi ve 3. Ay EKO bazal ölçümleri

Tablo 8. Kemoterapi öncesi ve 3. ay GLS verileri

Tablo 9. Tedavi öncesi ve 3.ay GLS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Tedavi öncesi ve 3.ay sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyon verileri

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Tp-Te aksiyon potansiyeli ve EKG'ye yansıması

Şekil 2. Tp-Te ölçümünün şematizasyonu

Şekil 3. EP Studios, Inc. EP Calipers ile Tp-Te ölçümü

Şekil 4. EP Studios, Inc. EP Calipers ile QT dispersiyonu ölçümü

Şekil 5. Apikal uzun aks strain elde edilmesi

Şekil 6. Apikal 2 boşluk strain elde edilmesi

Şekil 7. GLS ortalama strain ölçüm görüntüsü

Grafik 1. QT dispersiyonun artışına göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 2. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS mid seviye ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 3. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS endokard ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 4. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS epikard ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 5. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay sirkumferansiyel strain değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 6. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay radial strain değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

Grafik 7. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay torsiyon değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1.MEME KANSERİ VE KARDİYOTOKSİSİTE

1.1.1.Tanım ve Terminoloji

Kanser tedavisindeki gelişmeler hastaların yaşam beklentisini arttırmıştır, ancak tedavinin neden olduğu yan etkilere bağlı morbidite ve mortalitede de artışa neden olmuştur.(1) Kanser tedavisine bağlı yan etkilerden en sık görüleni kardiyovasküler hastalıklar (KVH)dır. Kanseri kür olanlarda erken morbiditeye ve mortailiteye neden olabileceği düşünülmektedir.(2) KVH, kanser tedavisinin kardiyotoksik etkisinin doğrudan sonucu olabilir, ya da özellikle kardiyovasküler risk faktörlerin varlığında, hızlanmış KVH gelişimine bağlı olabilir. (3)

Meme kanseri ise tüm dünyada kadınları en fazla etkileyen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerde kadınlarda akciğer kanserini takiben ikinci sırada yer almaktadır. (4)

Meme kanserinde antrasiklinler ve HER-2 (insan büyüme faktörü reseptörü2) reseptörü pozitif olgularda trastuzumab sıklıkla uygulanan tedavilerdir. En sık kullanılan kemoterapötikler olan antrasiklinler akut veya geç kardiyotoksisteye neden olabilmektedirler. Akut kardiyotoksistite inflamasyona ikincil gelişmekte, perikardit-miyokardit sendromuna neden olabilmekte ve sıklıkla tedaviye ara vermekle düzelmektedir. Antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati ise aylar ya da yıllar içinde gelişmektedir ve antrasiklinlere bağlı gelişen kardiyotoksistenin dominant formudur. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksistite doz bağımlı miyositlerde hücre ölümüne yol açarak geri dönüşümsüz sol ventrikül disfonksiyonuna ve kalp yetersizliğine sebep olabilir. Artmış oksidatif stres, mitokondriyal bozulmuş kalsiyum hemostazı, deoksiribonükleotid (DNA) hasarı, progenitöre hücrelerde direkt sitotoksik etki kardiyotoksisteye neden olan mekanizmaların başında gelmektedir. Meme kanseri olan olguların yaklaşık olarak % 20'sinde HER-2 transmembran tirozin kinaz reseptörü pozitifdir ve kötü prognostiktir. (5)

HER-2 pozitif olan meme kanserli olguların tedavisinde bu reseptöre antagonistik etki eden trastuzumab, pentuzumab yer almaktadır ve en sık tercih edilen ise trastuzumab rejimidir. Antrasiklinlerden farklı olarak trastuzumabın geridönüşümsüz miyosit hasarı ve nekroza sebep olmadığı düşünülmektedir. Trastuzumaba bağlı kardiyotoksistite dozdan bağımsız ve tedaviye ara verildiğinde sıklıkla geri dönüşümlü olmaktadır. (6)

Trastuzumaba bağılı krdiyotoksisitenin gelişmesinde meme kanseri hücresinde ve kardiyak miyositlerde bulunan ErbB2 ve koreseptörü ErbB4'ün hücre büyüme yollarında yer alması sorumlu tutulmaktadır. (7) Bowles ve arkadaşları, antrasiklin ve trastuzumabın kemoterapisi alan hastalarda sonraki 5 yıl içinde yaklaşık %15 kalp yetersizliği ve kardiyomiyopati geliştiğini göstermişlerdir. (8) Pinder ve arkadaşları, adjuvan antrasiklin tedavisinden sonraki 120 ayda 66-70 yaşlarındaki kadınlarda konjestif kalp yetersizliği prevalansının %40 olduğunu saptamışlardır. (9)

1.1.2 Kardiyotoksisite Risk Faktörleri

Antrasiklinlerin kardiyotoksisitesi doz bağımlı olduğu için yüksek kümülatif doz (doksorubisin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, epirubisin $\geq 600 \text{ mg/m}^2$) ile risk artmaktadır. Dozdan bağımsız olarak tedaviye başlandığında 60 yaş ve üstünde olmak, KVH risk faktörlerine sahip olmak (diyabetes, hipertansiyon, tütün kullanımı, hiperlipidemi gibi), var olan kardiyovasküler hastalık (geçirilmiş miyokard enfaktüsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50-55 olması, orta derecede ciddi kapak hastalığının olması), vücut kitle indeksinin (VKİ) $> 30 \text{ kg/m}^2$ olması, radyoterapi (RT) alma öyküsü riski arttırmaktadır. (10)

1.1.3 Risk sınıflaması ve erken tanı yöntemleri

Kardiyotoksisite gelişme ihtimali yüksek olan hastaları belirlemek için ilk basamak kardiyovasküler risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesidir. Klinik hikaye, fizik bakı ve temel kardiyak fonksiyonların ölçümleri her hastada değerlendirilmelidir. Hastaların bazal verileri kaydedilmeli ve sonraki takiplerinde kıyaslanmak üzere saklanmalıdır. Yüksek risk, risk faktörlerinin sayısı, ciddiyeti ile belirlenir. Yüksek riskli hastalar kardiyoloji hekimi tarafından varsa kardiyoloji-onkoloji ekibi tarafından değerlendirilmelidir.

Kardiyotoksisitenin saptanmasında en iyi tekrarlanabilir yöntem ve tetkik tercih edilmelidir. Tedavi izleminde aynı yöntem kullanılmalı ve yöntemler arası geçiş yapılmasından kaçınılmalıdır. Mümkünse radyasyon içermeyen, yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

1.1.3.1. Antrasiklinler ile tedavi alan hastaların kardiyovasküler yönetimi

Tedaviye başlamadan önce hastaların bazal kardiyak fonksiyonları değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir. Sistolik fonksiyon bozukluğu, kapak hastalığı olan hastalar onkoloji

hekimleri ile birlikte değerlendirilmeli, antrasiklin tedavisi yerine alternatif tedaviler tartışılmalıdır. Yüksek kümülatif doz antrasiklin türevi alanlarda doksorubisin>400 mg/m² ve eşdeğeri sonrası, kardiyotoksisite açısından yüksek riskli hastalarda ise doksorubisin>400 mg/m² sonrası erken kardiyak performans değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir.

1.1.3.2. Anti HER-2 ile tedavi edilen hastaların kardiyovasküler yönetimi

Anti HER-2 alan hastaların büyük çoğunluğu bu tedavi rejimi öncesinde antrasiklin türevli kemoterapi almaktadırlar. Bu nedenle antrasiklin tedavisine başlamadan önce kardiyak performans değerlendirmesi yapılmaktadır. Anti HER-2 tedavisinin devam ettiği süreçte her üç ayda bir ve tedavi tamamlandıktan sonra kardiyak performans değerlendirilmelidir. Pek çok çalışmada adjuvan trastuzumab tedavisinin devam ettiği süre boyunca her üç ayda bir troponin ve speckle tracking strain ile ekokardiyografik değerlendirilmenin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüşün erken tespit edilmesini sağladığını ve dolayısıyla erken iyileşmeye olanak tanıdığı gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında yüksek riskli hastalarda her kemoterapi siklusunda troponin düzeyi ölçümü yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. (11)

1.1.4. Miyokard toksisitesini saptamada kullanılan yöntemler

Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG) tedavi öncesinde ve sırasında tüm hastalarda değerlendirilmelidir. EKG kolay ulaşılabilir ve oldukça ucuz bir tanı yöntemidir. Antrasiklinlere bağlı EKG değişiklikleri sıklıkla spesifik olmayan ST segmenti ve T dalga değişikliği, sinüs taşikardisi, supraventriküler ve ventriküler erken vurular olarak bilinmektedir. Bu EKG değişiklikleri sıklıkla geçicidir ve kronik kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkili değildir. Antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati gelişenlerde ekstremitelerinde derivasyonlarında hipovoltaj gelişimi bildirilmiştir ve ani kardiyak ölüm ve malign aritmi açısından risk göstergesidir. (12) Antrasiklin tedavisi sonrası QTc'de uzama ve QT dispersiyonu gelişebildiği bildirilmiştir. (13) Bazı çalışmalarda antrasiklin tedavisine bağlı QTc uzamasının sol ventrikül disfonksiyonu için prediktif bir belirteç olduğu bildirilmiştir. (14) Birkaç çalışmada ise QTc'deki uzamanın geçici olduğu ve sol ventrikül disfonksiyonunu yansıtmadığı bildirilmiştir. (15) Kemoterapi alan hastalarda hastalığın ve tedavinin yan

etkilerinin neden olduğu pek çok faktör de QT'de uzamaya sebep olabilmektedir. Kemoterapötiklere bağlı iştahsızlık, oral alım bozukluğu, diyarenin neden olduğu elektrolit anormallikleri, eş zamanlı kullanılan antiemetik, antidepresan gibi QT'de uzamaya yol açan ilaçların kullanılması da QT'de uzamaya neden olabilmektedir. Hastaların tedaviye başlamadan önce EKG'leri çekilmesi ve QT intervalleri değerlendirilmelidir. Erkeklerde >450 ms, kadınlarda > 460 ms olan QTc aralıkları normalin üst sınırı olarak kabul edilmektedir. (16) EKG ve elektrolit takibi tedavinin başında, başladıktan sonra 7-15.günde ve doz değişimlerinde, ilk üç ay boyunca ise aylık olarak her hastada yapılmalıdır. Diyaresi olan hastalar elektrolit değişikliği açısından riskli olup, daha sık izlenmeli, diyaresi için arsenik trioksit alanlar haftalık takip edilmelidir. QTc>500 ms veya başlangıca göre 60 ms üzeri uzama varsa tedaviye geçici olarak ara verilmelidir. Eşlik eden elektrolit bozukluğu varsa düzeltilmeli, risk faktörleri kontrol alınmalıdır. (17) QTc normalize olduktan sonra tedaviye daha düşük bir dozdan devam edilebilir. Malignitenin birincil tedavisi hayati önem arz ettiğinden, tedavi etkinliğinden elde edilen fayda, torsades de pointes riskini aşma potansiyeline sahiptir. Alternatif bir tedavi protokolü yok ise QT aralığının sık takibi ile ilaca devam edilebilir. (18)

Ekokardiyografi (EKO)

Potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavisi rejimleri sırasında EKO'nun çeşitli rolleri vardır. İlk olarak, potansiyel olarak kardiyotoksik kemoterapiden önce EKO hastaların zaten bozulmuş kalp fonksiyonlarına sahip olmamasını sağlayabilir. İkinci olarak, kemoterapi sırasında EKO, kemoterapinin neden olduğu disfonksiyonu dışlamak için ventriküler fonksiyonu izleyebilir. Son olarak, takip tedavisi sırasında EKO, yeni semptomların potansiyel olarak kalp hastalığına bağlı olup olmadığını belirleyebilir. Azalmış ventrikül fonksiyonunun erken saptanması ya kemoterapi rejiminde, ya dozlar arasındaki aralığın uzatılması ya da potansiyel olarak toksik bir ajanın toplam kümülatif dozunun azaltılması ile modifikasyona izin verir.

Geleneksel EKO yöntemleri olarak kullanılan; M-mod, iki boyutlu gri skala, doppler, renkli doppler ve doku doppler teknikleri kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve kardiyak patolojilerin saptanması amacıyla kullanılmakta olan pratik ve ulaşılabilir tekniklerdir. Konvansiyonel EKO'nun görsel değerlendirilmesi, operatör bağımlı olması, kalbin pasif ve aktif hareketlerini net olarak ayıramaması kısıtlayıcı özellikleridir. (19)

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının rutin takibine (kontrast EKO, 3 boyutlu EKO dahil) ek olarak yeni bir teknoloji olan miyokardiyal strain görüntüleme ile henüz kalp yetersizliği tablosu oluşmadan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş meydana gelmeden subklinik sol ventrikül disfonksiyonu belirlenebilir. Subklinik dönemde erken tanı koyularak kanser tedavisinin yol açtığı kardiyotoksisiteye bağlı sekel azaltılmış, yaşam kalitesi arttırılmış ve ileride gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar ve tedavi maliyetleri azaltılabileceği düşünülmüştür.

Her ne kadar strain EKO diğer sol ventrikül sistolik fonksiyon ölçümleri ile korelasyon gösterse de, tanısal açıdan diğerlerine üstünlüğü, kardiyotoksisite gelişiminin en erken habercisidir ve henüz semptomlar oluşmadan değişiklik gösterir. (20)

Sol ventrikül miyokardiyal deformasyonu üç temel tür strain parametresi ile incelenir. Longitudinal strain, -%20 aralığında normal değerler ile çoğaltılabilir ve klinik sonuçlarla en iyi korelasyona sahip gibi görünmektedir. Speckle tracking strain, yani benek takibi ile strain EKO ile miyokard içindeki minik benek hareketleri takip edilir. (21-26)

Lagrangian strain (E): Bazal uzunluğa göre herhangi bir andaki deformasyon miktarıdır.
 $E = (L - L_0) / L_0$

Natural strain (E) : Bilinen iki zaman aralığındaki deformasyon miktarıdır.
 $E(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$ [113]

Strain rate (E') = $E / \Delta t$

Kalbin 3 boyutlu deformasyonu strain ile değerlendirilebilir:

Longitudinal yönde: uzama – kısalma

Radial yönde: kalınlaşma – incelme

Sirkumferensiyel yönde: uzama - kısalma hareketleri yapar.

Kalbe apeksten bakıldığı zaman ise bazal bölge ile apikal bölge arasındaki torsiyon hareketi gözlemlenmektedir. Apeks sistolde saat yönünün tersine dönerken, bazal bölge saat yönünde döner, aradaki net hareket farkı torsiyon olarak ifade edilir.

Speckle tracking strain:

İki boyutlu gri skala görüntü üzerinden sistem speckle'leri (benek) takip ederek dokunun yer değiştirmesini, yer değiştirme hızını, deformasyonu (strain), deformasyon hızını (strain rate) ve ayrıca sol ventrikül rotasyonunu ölçebilir. (27)

Ultrason dalgalarının miyokard ile etkileşimi sonucu 'speckles' olarak tanımlanan akustik paternler oluşmaktadır. Speckles'ler 20-40 piksel boyutunda akustik belirteçlerdir ve bu belirteçler tüm miyokard boyunca eşit dağılım gösterirler. Ultrasonik görüntü dahilinde çerçeve çerçeve takip edilebilirler. Bu speckles'lerin zaman içindeki yer değişimleri takip edilerek doku hızları ve strain hesaplanabilir. Yayınlanmış verilerde bu metodun kullanılarak yapıldığı radyal strainin longitudinal strain kadar tekrarlanabilir olmadığını gösterilmiştir. (28, 29)Tablo 1'de strain görüntüleme teknikleri karşılaştırılmıştır.

Speckle tracking strain değerlendirmesi için görüntülerin elde edilmesi:

1. Eş zamanlı EKG kaydı alınarak, 2 boyutlu gri skala görüntüler nefes tutturularak elde edilmelidir.
2. Gerçek apikal ve kısa aks görüntüler elde edilmeli, stabil anatomik yapılar esas alınmalıdır.
3. Kısa aks görüntülerin standardizasyonu için bazal seviye görüntü mitral kapak uçlarını içermelidir. Apikal seviye görüntüler ise papiller kasların distalinden, end sistolik obliterasyonun geliştiği seviyenin hemen proksimalinden alınmalıdır. Kısa aks görüntülerde dikkat edilmesi gereken nokta görüntünün mümkün olduğunca sirküler olması gerekliliğidir.

Longitudinal strain için, apikal 2 boşluk, apikal 4 boşluk ve apikal uzun aks görüntüler gerekmektedir. Radyal ve sirkumferensiyel strain için ise, parasternal kısa kas görüntülerinden; mitral kapak seviyesi, papiller kas seviyesi ve apikal seviye görüntüleri gerekmektedir. Görüntü kaydının en az 3 kardiyak atımı içermesi gerekmektedir. Zamansal (temporal) ve uzaysal (spatial) çözünürlük arasındaki dengeyi sağlamak amacıyla sektör açısı olabildiğince dar olmalı, sadece görüntüyü kapsayacak kadar geniş tutulmalıdır Doğru bir analiz için ise yüksek görüntü kalitesi gerekmektedir. (30-32)

Tablo 1. Strain görüntüleme tekniklerinin karşılaştırılması	
Renkli doku doppler yöntemi	2B Speckle izleme
Acı bağımlı	Acı bağımlı değil
2B görüntü kalitesine bağılı	2B görüntü kalitesine daha az
Kare hızı bağımlı	Kare hızına daha az bağımlı
Sadece apikal görüntü	Apikal ve kesitsel görüntüler
Tekrarlanabilirliği düşük	Tekrarlanabilirliği yüksek

Thavendiranathan ve arkadaşları yayıladıkları sistematik derlemede, 1504 kanser tedavisi alan hastada miyokardiyal deformasyon parametrelerini yayınlamışlardır. Tüm çalışmalarda kemoterapiye bağılı miyokardiyal etkilenmeyi erken öngördüren strain EKO olmuştur. Global Longitudinal strain(GLS)'de %10-15'lik düşüş kardiyotoksiste gelişimini öngörmeye en anlamlı gösterge olarak belirlenmiştir. (33)

Sawaya ve arkadaşları, antrasiklin veya trastuzumab ile tedavi edilen 43 meme kanseri hastasını izlemişlerdir. Bazal, 3.ay ve 6.ayda görüntüleme yapılmıştır. GLS'de %10'dan fazla düşüş 6 aya göre, 3 ayda %78 duyarlılık ve %79 özgüllükle saptanmıştır. (34)

Hare ve arkadaşları antrasiklin veya trastuzumab almış 35 hastayı incelemişlerdir. EKO başlangıçta, antrasiklin sonrası ve 3. ayda yapılmış ve GLS oranındaki birden fazla standart sapma düşüşünün, 22 ± 6 aylık ortalama bir takipte toksisiteyi tahmin ettiğini göstermişlerdir.(35)

Amerikan EKO cemiyeti(ASE) tip I kardiyotoksiste gelişmesi açısından riskli olanlarda bazal ve altıncı ayda, tip II kardiyotoksiste gelişme riski olan tedavi protokolü alanlarda ise bazal ve her üç ayda bir strain EKO ile değerlendirilmelerini önermektedir. Her iki durumda da, %15'ten fazla GLS'de göreceli bir düşüş, subklinik sol ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olarak tanımlanır ve kardiyoloji koruyucu ilaçların yanı sıra kemoterapi dozaj modifikasyonlarının başlatılmasını ve kardiyoloji konsültasyonu istenmesini önermektedir. (36)

1.1.5. Kanser tedavisine bağı miyokart fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik tedavi seçenekleri

Kanser tedavisine bağı gelişebilecek kardiyak disfonksiyonu önlemek için ilk adım hastanın tedavi öncesi KVH risk durumunun belirlenmesi gerekmektedir. Tedavi öncesi her hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı, fizik bakısı yapılmalı ve EKG çekilerek değerlendirilmelidir. Hastaların var olan KAH (Koroner arter hastalığı), KKY (Konjestif kalp yetersizliği), HT (Hipertansiyon), PAH (Periferik arter hastalığı) gibi komorbiditeleri tedavi edilmelidir.

Bilinen kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olan kanser hastalarının tedavi öncesi kardiyoloji uzmanı tarafından, mümkünse kardiyoloji-onkoloji kliniğinde değerlendirilmesi önerilir.(37-40) Kemoterapi tedavisine onkoloji takımı karar vermelidir. Tedavi seçiminde kardiyotoksik olmayan ya da kardiyotoksisite riski düşük kemoterapi seçimi, antrasiklin türevli kemoterapi planlanıyor ise kardiyotoksisite riski daha düşük olan liposomal doksorubisin gibi alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Deksrazoksan intraselüler demir şelasyonu yapan bir ajandır, doksorubisin ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonunu önleyebilir ve yüksek doz doksorubisin alması planlanan hastalarda tedaviye eklenebilir. (41-46) Ancak Cochrane metaanalizinde yetişkin çağıdaki kanser hastalarında deksrazoksan tedavisinin kalp yetersizliği riskini azaltması, yaşam beklentisini arttırması açısından kontrol grubu ile arasında fark olmadığı görülmüştür. (47) Güncel uygulamada deksrazoksan tedavisi sadece yetişkin hasta grubunda, ileri evre veya metastatik meme kanseri tedavisi alacak olan, 300 mg/m² doksorubisin veya 540 mg/m² epirubisin kümülatif dozu alan ve antrasiklin tedavisinin devamından fayda görmesi beklenen hastalarda önerilmektedir.(48)

1.1.6. Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması tespit edilen hastalar

Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması tespit edilen hastalar evre B kalp yetersizliği olan hastalar olarak kabul edilerek kalp yetersizliği kılavuzlarına uygun tedavi başlanmalıdır. (49) Bir çalışmada yüksek doz antrasiklin tedavisi alan ve kemoterapi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu<45 olan hastalarda karvedilol ve enalaprilin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma gözlemsel bir

çalışma olup, kontrol grubu yoktur. Enalapril ve karvedilol tedavisi alan hastaların %42'sinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda tam düzelme meydana gelmiştir. Kemoterapi bittikten sonraki altı ayda kardiyak spesifik tedavinin sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlama olasılığı artmıştır. (50) Başka bir çalışmada ise optimum kalp yetersizliği tedavisi alan hastaların, kemoterapi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (51)

1.1.7. Kemoterapi sırasında asemptomatik global longitudinal strain azalması tespit edilen hastalar

EKO ile değerlendirilen GLS'de erken düşüşün kardiyotoksitenin erken belirlenmesinde yardımcı olabileceği, ancak güncel kanıtlara göre yeni gelişen GLS azalması ile kanser tedavisine ara verilmemesi ya da doz azaltılmaması önerilmektedir. Henüz GLS ölçümü ile subklinik miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun erken bulguları izlenen hastalarda kardiyak korumaya yönelik önerilerde bulunacak bir kanıt yoktur. (33, 52, 53)

1.1.8. Kanser tedavisi sırasında veya sonrasında kalp yetmezliği tespit edilen hastalar

Kanser tedavisi sırasında ya da tedavi sonrasında kalp yetersizliği gelişen olgular kalp yetersizliği güncel kılavuzları önerileri doğrultusunda tedavi edilmelidir. Kalp yetersizliği kemoterapi sırasında gelişti ise kardiyoloji-onkoloji alanında uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilmelidir. Daha önce kardiyotoksositeye neden olduğu bilinen bir tedavi başlanması planlanıyor ise ACE-İ, B bloker, MRA gibi kardiyak koruyucu tedavi ile başlanması önerilir. Mümkünse daha düşük kardiyotoksik ajanların tercih edilmesi önerilir. (38, 54)

1.1.9. Antrasiklin kullanımı ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler

Antrasiklinler kardiyotoksosite yapabileceğine dair en çok çalışmanın yapıldığı kemoterapi ajanlarıdır. Antrasiklin kullanımı ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasına yönelik stratejiler arasında kümülatif dozun azaltılması, sürekli uzun infüzyon şeklinde verilmesi, epirubisin gibi analog ilaçların veya kardiyotoksitesi daha az olan lipozomal formların tercih edilmesi yer almaktadır.

Taksanlar doksorubisinin itirahını azaltarak plazma seviyesinin artmasına ve miyokard metabolizmasının artmasına neden olarak toksik metabolitlerin açığa çıkmasına neden

olmaktadırlar. Taksanlardan paklitakselin dosetakselden daha kardiyotoksik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle paklitakselden önce antrasiklin tedavisi uygulanmalı, eş zamanlı verilmemelidir ve kümülatif doz 360 mg/m^2 'yi geçmemelidir. (55-57) Kardiyak fonksiyonları normal olanlarda tedaviye başlanamadan önce kalp yetersizliği tedavisine başlanması tartışmalıdır ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



2. AMAÇ VE HİPOTEZ

2.1. Amaç

Meme kanseri tanısı ile tedavi öncesi ve sonrası takiplerinde EKG ve EKO tetkikleri ve kayıtları yapılmış olan, kemoterapi almış hastalarda ilk kemoterapi kürü öncesi ve sonrasındaki kaydedilmiş EKG kayıtlarında miyokardiyal repolarizasyon değerlendirme parametreleri olan QT ve QTc dispersiyonu, Tp-Te intervali ve Tp-Te/QT değerlendirilerek, güncel kılavuzlarda önerilen strain EKO'dan daha erken subklinik kardiyotoksisitenin saptanması ve elektromekanik disfonksiyonun birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.2. Hipotez

Doksorubisin kemoterapisi alan meme kanseri hastalarının erken dönemde GLS'den önce diğer strain parametrelerinde bozulma gerçekleşmektedir. Bu mekanik patolojilere ek olarak EKG'de izlenen QT dispersiyonu ve Tp/Te gibi repolarizasyon parametrelerinde bozukluk eşlik edecektir.

2.3. Etik kurul onayı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş olup onay alınmıştır. (Karar No: 18-10T/25)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu ve seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri nedeni ile kemoterapi almasına karar verilmiş ve tedavi öncesi ve sonrası takiplerinde güncel kılavuz önerisi üzerine EKG ve EKO kayıtları yapılmış olan hastaların verileri geçmişe yönelik olarak hastane bilgi sisteminden temin edilecektir. Retrospektif gözlemsel çalışma olması nedeni ile verilerin kullanımı öncesi hastalara takipteki poliklinik kontrollerinde ulaşılarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur onam formlarını okuyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

Dahil edilme kriterleri

1. Meme kanseri nedeni ile kemoterapi almış olan meme kanserli olgular
2. Medikal onkoloji polikliniğinden tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki takiplerinde kardiyak performansı değerlendirilmek üzere kardiyoloji hekimi tarafından değerlendirilmiş ve EKG ve EKO kayıtları olan olgular
3. Bilgilendirilmiş onay formunu okuyup, imzalayan olgular
4. Çalışmaya alınmama kriterlerine sahip olmayan olgular çalışmaya alınacaktır.

Dışlama kriterleri

1. Yapısal kalp hastalığı olan olgular
2. Herhangi bir nedenle öncesinde kardiyotoksikite riski olan tedavi alan olgular
3. Psikiyatrik veya bilişsel hastalığı olan olgular
4. Aktif enfeksiyonu olan olgular
5. Ciddi kronik böbrek yetmezliği olan olgular
6. Karaciğer yetmezliği olan olgular
7. Gebe ve emziren olgular
8. Bilgilendirilmiş gönüllü olur onam formunu imzalamayan olgular

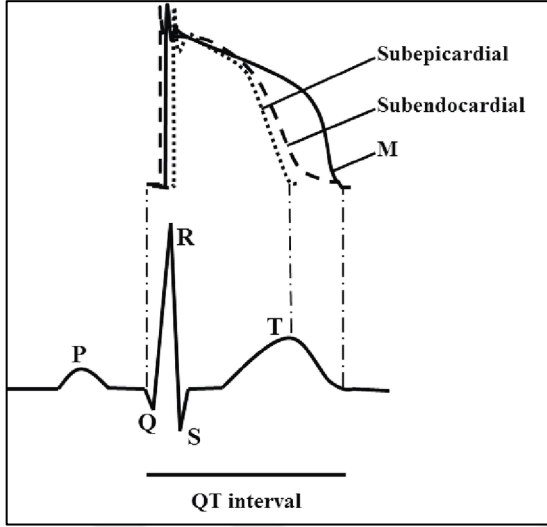
Çalışmaya bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan 50 hastanın hastane veri tabanındaki kayıtları incelendi. 15 hasta yetersiz takip süresi nedeniyle ile çalışmaya dahil edilmedi. Hastane bilgi sisteminden hastaların tedavi öncesi demografik verileri, boy, kilo, VKİ, vücut yüzey alanı(VYA), başvuru anındaki yakınmaları, fizik bakı, bilinen yandaş hastalık öyküsü, kullanmakta olduğu ilaçlara ait verileri kaydedildi.

Elektrokardiyografi

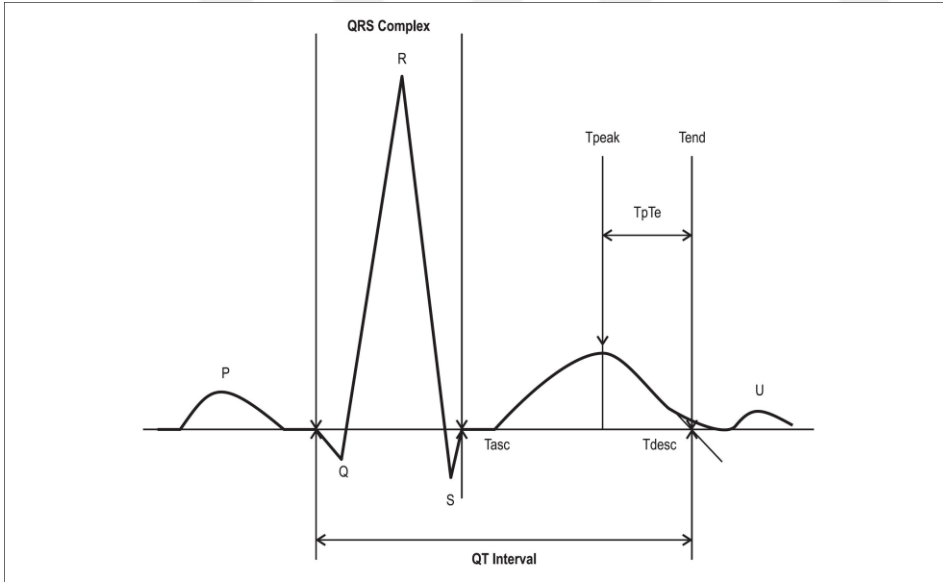
Hastaların tedavi öncesi, kemoterapi sonrası ve 3.ay EKG kayıtları dosyalarından temin edildi. Hastaların EKG'leri poliklinikteki EKG cihazı ile (Nihon Kohden , Shinjuku, Tokyo, Japonya) 12 kanallı EKG cihazı ile 25 mm/s kağıt hızı, 10 mm-mV amplitüdü ile çekilmiş idi. EKG kayıtları tarayıcı ile tarandıktan sonra bilgisayar ortamına aktarıldı. Miyokardiyal depolarizasyon parametreleri bilgisayar ortamında (EP Studios, Inc. EP Calipers, USA) analiz edildi. Ritim, kalp hızı, PR intervali süresi, QRS süresi, QT intervali süresi, kalp hızına göre düzeltilmiş QTc süresi (Bazett formülü ile düzeltme yapıldı) kaydedildi. (Şekil 1 ve 2'de Tp-Te'nin aksiyon potansiyelindeki yeri ve EKG'ye yansıması şematize edilmiştir.) Tp-Te EKG kayıtlarında V5 derivasyonunda T zirve noktası ile T sonlanım noktası arasındaki süre ölçülerek kaydedildi, V5 derivasyonu ölçüm için uygun olmayan olgularda V4 veya V6 derivasyonu kullanıldı. (Şekil 3)

Her bir EKG kaydındaki 12 derivasyonda QT değerleri kaydedildi, kalp hızına göre Bazett formülü ile QTc'ler hesaplandı. Her bir EKG'deki en uzun QT süresi ile en kısa T süresi arasındaki fark QT dispersiyonu olarak değerlendirilip kaydedildi. (Şekil 4)

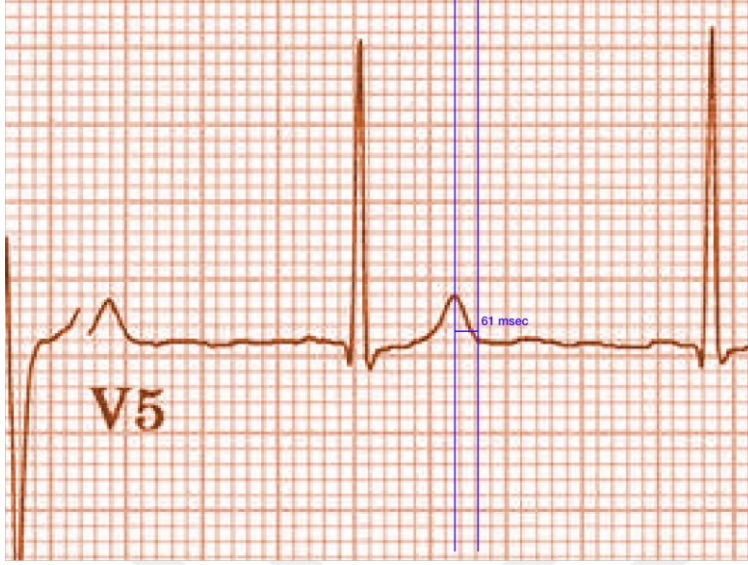
Şekil 1. Tp-Te aksiyon potansiyeli ve EKG'ye yansıması



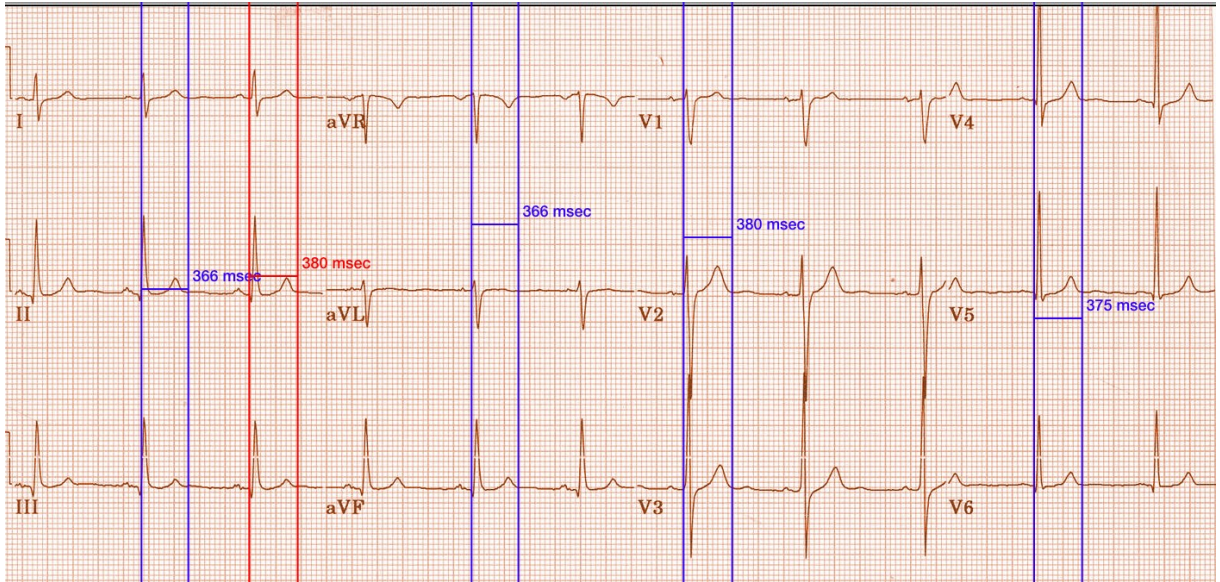
Şekil 2. Tp-Te ölçümünün şematizasyonu



Şekil 3. EP Studios, Inc. EP Calipers ile Tp-Te ölçümü



Şekil 4. EP Studios, Inc. EP Calipers ile QT dispersiyon ölçümü



Ekokardiyografi

Tedavi öncesi kardiyoloji değerlendirmesinde ve tedavinin 3. ayında EKG eşliğinde alınan ekokardiyografi kayıtları incelendi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında, Vivid E9 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) 1,7/3,4 MHz transduser ile transtorasik olarak kaydedilen görüntüler, EchoPAC yazılımı (GE healthcare, Millwaukee, USA) ile off line olarak değerlendirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneği erişkinlerde ekokardiyografi ile değerlendirme kılavuzu önerilerine uygun olarak ekokardiypgrafik değerlendirmeleri gerçekleştirildi. (58)

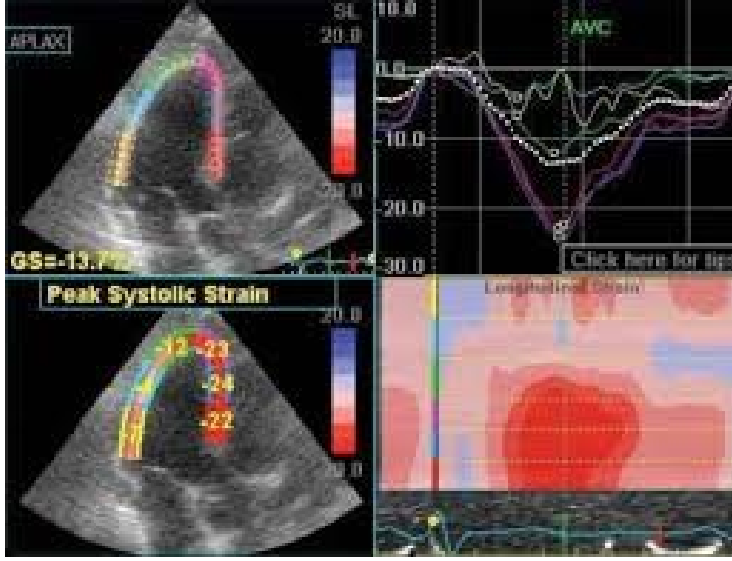
Parasternal uzun aks penceresinden aort kapak açıklığı, aort kökü genişliği ölçüldü. Diyastolde sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PW), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD), interventriküler septum kalınlığı (IVS), Sağ ventrikül çapı (RV) ölçüldü. Sistolde sol atrium genişliği (LA) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ölçümleri yapıp kaydedildi. Renkli Doppler ile pulmoner, aort, mitral, triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. M-Mode ile triküspit kapak anulusunun SaV lateral duvarı ile birleştiği noktadan TAPSE değeri ölçüldü. Sürekli Doppler (CW) ile TRV ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernoulli denklemi ($P=4 \times TRV^2$) kullanılarak triküspit kapaktan sistolik basınç gradienti hesaplandı. Hesaplanan basınç değeri ile vena kava inferiyor çapı ve bu venin solunum sırasındaki değişkenliği göz önüne alınarak hesaplanan sağ atriyum basıncı toplanarak sPAB değeri bulundu ($sPAB = 4 \times TRV^2 + \text{Sağ atriyum basıncı}$).

Strain Görüntüleme

“Speckle” izlem yöntemi ile strain ekokardiyografide ise sol ventrikülün en az 50 kare/sn hızında ve uygun görüntü kalitesinde 3 kardiyak siklusu kapsayacak şekilde apikal 4 boşluk (AP4B), apikal 2 boşluk (AP2B), apikal uzun aks (APLAX) kesitlerinden alınan sine görüntüleri değerlendirildi. Sol ventrikül endokard sınırları tüm kesitlerden tek bir karede manuel olarak belirlenmesinin ardından yazılım otomatik olarak tüm kardiyak siklus boyunca duvar hareketlerini izlem etmiştir. Tüm kesitlerde sol ventrikül üç eşit segmente bölünerek değerlendirildi: bazal, mid ve apikal. Yapılan analizlerde AP4B, AP2B, APLAX kesitlerden programın otomatik olarak oluşturduğu zirve anlık ortalama sistolik longitudinal strain değerleri alınıp, ortalama global longitudinal strain değeri program tarafından otomatik olarak tüm kesitlerin aritmetik ortalaması ile ölçüldü.

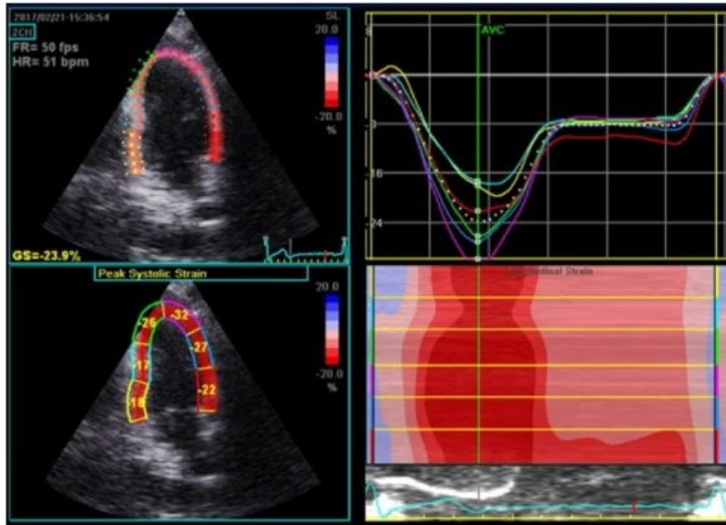
Elde edilen strain görüntülerinden tedavi öncesi ve sonrası GLS ortalaması (GLS avg), GLS endo avg, GLS epi avg, GLS LAX endo avg, GLS LAX epiavg, GLS mid avg, GLS 4C endo avg, GLS 4C epi avg, GLS 4C mid avg, GLS 2C endo avg, GLS 2C epi avg, GLS 2C mid avg strain değerleri kaydedildi. Sol ventrikül anterior septum, anterior, lateral, posterior, inferior ve septum duvarlarının bazal, mid ve apikal segmentlerinin strain değerleri tek tek kaydedildi. Şekil 5-6-7’de Strain görüntülerine örnekler verilmiştir.

Şekil 5. Apikal uzun aks strain elde edilmesi



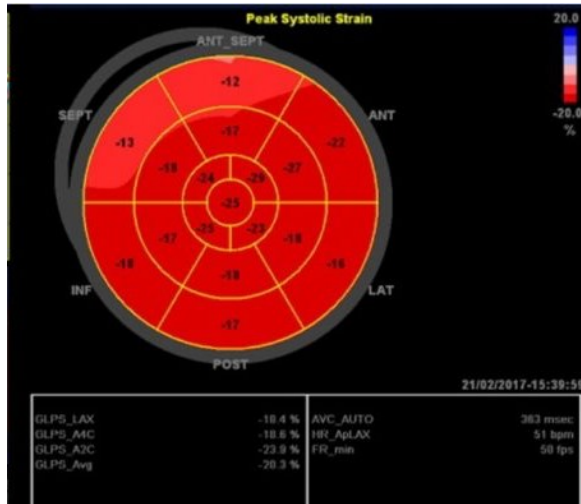
Apikal 5 boş boşluk kesidinden strain değerlendirilmesi ve ölçümü gösterilmiştir.

Şekil 6. Apikal 2 boşluk strain elde edilmesi



Apikal 2 boş boşluk kesidinden strain değerlendirilmesi ve ölçümü gösterilmiştir.

Şekil 7. GLS ortalama ölçümünün görüntüsü



İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows, Version 25, SPSS Inc., USA). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro -Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma , normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Zamanla Tp-Te değişimine tedavinin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

Normal dağılım göstermeyen tekrarlayan ölçümler için parametrik test varsayımlarına uymadığı belirlendiğinden bu parametreler için Friedman testi kullanılarak incelendi. Gereği halinde ikişerli karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı ve Bonferoni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Ege Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne başvurmuş olan 55 meme kanseri hastasına ulaşıldı. Çalışmamız hakkında bilgi verildi. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup, imzalayan 50 hastanın kayıtları geçmişe yönelik incelendi. 12 hasta yetersiz takip verisi nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Kemoterapi sonrası pulmoner tromboemboli, dekompanse kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon gelişmiş olan 3 hasta da çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların demografik verileri ve genel özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 35 kemoterapiye başladıklarıandaki demografik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların demografik verileri ve doksorubisin ortalama kümülatif dozu

	Ortalama$\pm$SD
Yaş	48,9 $\pm$ 11,8
Kadın cinsiyet	%100
VYA (m ²)	1,73 $\pm$ 0,13
VKİ (kg/m ²)	28,5 $\pm$ 5,5
Kümülatif doksorubisin dozu (mg/m ²)	415 $\pm$ 32

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

VYA: vücut yüzey alanı, VKİ: vücut kitle indeksi.

Olguların tümü ortalama yaşı 48,9 olup, tümü kadın cinsiyettedir. Ortalama doksorubisin kümülatif dozu 415 mg/m²'dir. Literatürde belirtilmiş olan doksorubisin için riskli kümülatif doz olan 400 mg/m² ve üzeri doksorubisin alanlar olguların %65'ini oluşturmaktadır.

Ek hastalık ve ilaç kullanımı

Çalışmaya dahil edilen olguların kemoterapiye başlamadan önce var olan ek hastalıkları ve kullanmakta oldukları ilaç tedavileri tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü

Ek hastalık ve ilaç kullanımı	N (%)
DM	3 (%8,6)
HT	5 (%14,3)
Troid hormon replasmanı	3 (%8,6)
B Bloker kullanımı	3 (%8,6)
ACE-İ kullanımı	3 (%8,6)

Hastalığı olan ve ilaç kullanan kişi sayısı, tüm olgular içindeki yüzdesi olarak belirtilmiştir.

DM: diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, B bloker: Beta bloker, ACE-İ: anjiyotensin konvertaz enzim inhibitörü

Tablo 3’e bakıldığında çalışmaya dahil edilen olguların çok küçük bir kesiminin yandaş hastalığı olduğu ve ilaç tedavisi aldığı görülmektedir. Olguların yaş ortalamasının genç olması, yandaş hastalıklarının olmaması ve kümülatif doksorubisin dozlarının yüksek olması karıştırıcı faktörler olmadan değerlendirilmelerini sağlamıştır

Gözlemci içi ve gözlemciler arası sınıf içi uyum

Tüm EKG ve EKO kayıtları tek bir araştırmacı tarafından (B.Ö) iki kez değerlendirilmiştir. Gözlemci içi uyumluluğu değerlendirmek için rastgele seçilen 10 hastanın EKO ve EKG kayıtları tekrar analiz edilmiştir. Diğer bir araştırmacı (E.Ş) tarafından gözlemciler arası tutarlılığı değerlendirmek üzere bu rastgele seçilen 10 hastanın EKO ve EKG kayıtları tekrar değerlendirilmiştir. Tablo 4’te gözlemci içinde ve gözlemciler arası tutarlılık olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4. Gözlemci içi ve gözlemciler arası korelasyon kat sayıları

	Sınıf içi korelasyon kat sayısı	%95 güven aralığı
QT disp-gözlemci içi	0,905	0,607-0,977
QT disp-gözlemciler arası	0,858	0,398-0,965
Tp-Te gözlemci içi	0,915	0,679-0,979
Tp-Te gözlemciler arası	0,858	0,469-0,964
Strain eko-gözlemci içi	0,831	0,327-0,961
Strain eko-gözlemciler arası	0,854	0,104-0,968

Tablo 4’te gözlemci içi ve gözlemciler arası tutarlılık olduğu görülmektedir.

Elektrokardiyografi bulguları

35 olgunun kemoterapi öncesi (pre), kemoterapiden hemen sonra (post) ve kemoterapi sonrası(son) 3. ayda çekilmiş olan EKG’lerinden elde edilen veriler ile bazal ölçümler tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Bazal EKG verileri

EKG parametresi (ms)	Ortalama±SD
HR pre	74,4±9,56
HR post	77,5±12,61
HR son	80,6±8,98
QRS pre	81,9±8,19
QRS post	84±8,44
QRS son	82,46±6,19
QTc pre	440,1±27,63
QTc post	468±38,99
QTc son	467,8±35,09

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. HR pre: kemoterai öncesi kalp hızı, HR post: kemoterapiden hemen sonra kalp hızı, HR son: 3.ayda kalp hızı, QRS pre:kemoterapiden önce QRS süresi, QRS post: kemoterapiden hemen sonra QRS süresi, QRS son: 3.ayda QRS süresi, QTc pre: kemoterapiden önce QTc süresi, QTc post: kemoterapiden hemen sonra QTc süresi, QTc son: 3.ayda QTc süresi

Tablo 5'e bakıldığında ortalama kalp hızının tedavi öncesi döneme göre tedavi sonrasında giderek arttığı görülmektedir. QRS süresinde değişiklik izlenmemektedir. QTc süresinin de tedavi sonrasında artış gösterdiği görülmektedir.

Tablo 6. İlk kemoterapi öncesi, sonrası ve 3.ay EKG'lerindeki repolarizasyon belirteçlerine ait veriler

EKG'de repolarizasyon belirteçleri	Bazal (pre)	KT sonrası (post)	3. Ay (son)	pre-post	post-son	pre-son
QT disp	49,85	69,54	57,63	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
QTc disp	55,48	78,59	66,6	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Tp-Te, (QT)	94	131,2	120	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Tp-Te, (QTc)	104	148,62	139,77	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Tp-Te/ $\sqrt{RR}$	0,2139	0,2819	0,2586	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

EKG'de repolarizasyon belirteçlerinin ortalama süreleri ms olarak verilmiştir. Tedavi öncesi (pre), tedavi sonrası (post) ve 3.ay (son) verileri kendi aralarında karşılaştırmıştır. QT disp: QT dispersiyonu, QTc disp:QTc dispersiyonu, Tp-Te(QT): QT mesafesine göre T peak to end, Tp-Te(QTc): Bazzet formülü ile hesaplanmış QTc'ye göre T peak to end, Tp-Te/ $\sqrt{RR}$:kalp hızının kareköküne göre hesaplanmış T peak to end

Tablo 6'da tedavi öncesi ve tedaviden hemen sonrası kendi arasında karşılaştırıldığında, tedaviden hemen sonrası ve 3.ay kendi aralarında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve 3.ay kendi aralarında karşılaştırıldığında repolarizasyon belirteçlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı görülmüştür.

Olgular kümülatif doksorubisin dozlarına göre 400 mg/m² üstünde alanlar ve altında alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da QT dispersiyonu, Tp-Te sürelerinde istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir.

Ekokardiyografi bulguları

Tablo 7’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ayda yapılmış olan EKO kayıtlarındaki bazal karakteristikler özetlenmiştir.

Tablo 7. Kemoterapi öncesi ve 3. Ay EKO bazal ölçümleri

	ortalama $\pm$ SD
LVESD pre (cm)	2,3 $\pm$ 0,37
LVESD post (cm)	2,58 $\pm$ 0,37
LVEDD pre (cm)	4,12 $\pm$ 0,48
LVEDD post (cm)	4,4 $\pm$ 0,41
ESV pre (mL)	32,6 $\pm$ 11,9
ESV post (mL)	35,1 $\pm$ 11,1
EDV pre (mL)	89,5 $\pm$ 0,48
EDV post (mL)	95,4 $\pm$ 0,41
LVEF pre (%)	64,1 $\pm$ 4,8
LVEF post (%)	62,3 $\pm$ 4,4
TAPSE pre (mm)	26,9 $\pm$ 2,8
TAPSE post (mm)	26,6 $\pm$ 2,5
RV Sm pre (mm/s)	13,3 $\pm$ 2,2
RV Sm post (mm/s)	12,7 $\pm$ 1,9

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Tedavi öncesi(pre) ve tedavi sonrası 3.ayda(post) EKO bazal verileri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, ESV: sistol sonu sol ventrikül hacmi, EDV: diyastol sonu sol ventrikül hacmi, LVEF: Simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspit anulusun sistolik esneme mesafesi, RV Sm:sağ ventrikül bazal sistolik hareket mesafesi

Tablo 7’de sol ventrikül çaplarında anlamlı değişiklik izlenmediği, sol ventrikül diyastol sonu hacminin arttığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. Ancak ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik

olarak anlamlı olduğu düşünölmemiştir. Klinik olarak anlamlı ejeksiyon fraksiyonu düşüşü tanımlıçin %15 bazale göre düşüş izlenmemiştir. Tekrarlayan ölçümler ile kardiyotoksisite tanımlı açısından anlamlı EF düşüşü hiçbir olguda gerçekleşmemiştir.

Tablo 8’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.ayda 2 boyutlu EKO strain verileri özetlenmiştir.

Tablo 8. Kemoterapi öncesi ve 3. ay GLS verileri

	Ortalama$\pm$SD
GLS avg	-18,88 $\pm$ 6,82
GLS avg post	-18,66 $\pm$ 3,50
GLS LAX pre	-18,92 $\pm$ 3,14
GLS LAX post	-17,60 $\pm$ 4,56
GLS A4C pre	-19,82 $\pm$ 3,9
GLS A4C post	-19,35 $\pm$ 3,33
GLS A2C pre	-20,73 $\pm$ 4,25
GLS A2C post	-19,02 $\pm$ 4,88

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. pre: tedavi öncesi, post: tedavi sonrası. GLS avg: global longitudinal strain ortalama, GLS LAX: global longitudinal strain apikal uzun aks, GLS A4C:global longitudinal strain apikal 4 boşluk, GLS A2C: global longitudinal strain apikal 2 boşluk

Yapılan segment analizinde ise anterior duvarın endokard segmentinde strain düşüşü izlendi. (p=0,04)

Tablo 9. Tedavi öncesi ve 3.ay GLS değerlerinin karşılaştırılması

Strain değerlerinin karşılaştırması	ortalama$\pm$SD	p değeri
GLS avg pre - GLS avg post	-0,21 $\pm$ 7,19	0,863
GLS LAX pre - GLS LAX post	-1,32 $\pm$ 5,34	0,153
GLS A4C pre - GLS A4C post	-0,47 $\pm$ 5,26	0,603
GLS A2C pre - GLS A2C post	-1,71 $\pm$ 5,47	0,072

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. pre: tedavi öncesi, post: tedavi sonrası. GLS avg: global longitudinal strain ortalama, GLS LAX: global longitudinal strain apikal uzun aks, GLS A4C: global longitudinal strain apikal 4 boşluk, GLS A2C: global longitudinal strain apikal 2 boşluk

Tablo 8 ve 9’da tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda global longitudinal strain değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmediği görülmektedir. GLS değerlerinde ortalama ve tüm kesitlerin ayrı ayrı ortalama değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. (GLS avg: -0,21 $\pm$ 7,19 p=0,863; GLS LAX avg: -1,32 $\pm$ 5,34 p=0,153; GLS A4C avg: -0,47 $\pm$ 5,26 p=0,603; GLS A2C avg: -1,71 $\pm$ 5,47 p=0,072).

Tablo 10. Tedavi öncesi ve 3.ay sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyon verileri

	ortalama$\pm$SD
Sirkumferansiyel strain-pre	-17,2 $\pm$ 3,53
Sirkumferansiyel strain-post	-13 $\pm$ 2,84
Radial strain-pre	45,1 $\pm$ 8,32
Radial strain-post	35,6 $\pm$ 10
Torsiyon-pre	12,1 $\pm$ 3,54
Torsiyon-post	7,7 $\pm$ 2,17

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. pre: tedavi öncesi, post: tedavi sonrası 3.ay

Radial strain % olarak ölçülmüştür.

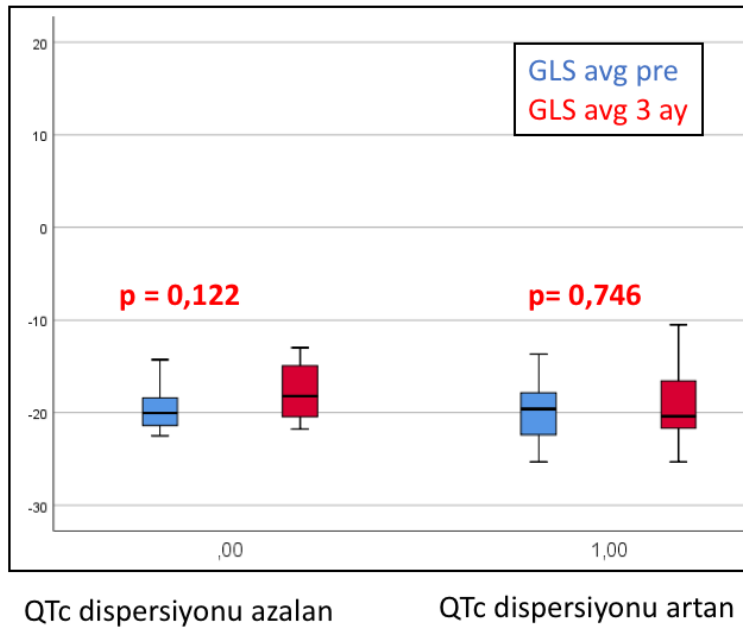
Sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda ise kümülatif doksorubisin sonrası bazal değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. (Sirkumferansiyel strain - 17,2 $\pm$ 3,53'den -13 $\pm$ 2,84 p < 0,001, Radial strain %45,1 $\pm$ 8,32'den %35,6 $\pm$ 10 p < 0,001, torsiyon 12,1 $\pm$ 3,54'ten 7,7 $\pm$ 2,17 p < 0,001)

Olgular kümülatif doksorubisin dozlarına göre 400 mg/m² üstünde alanlar ve altında alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da GLS değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Her iki grupta da sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir.

Bazal EKG verilerine göre QT dispersiyonu artan ve azalan olgular kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

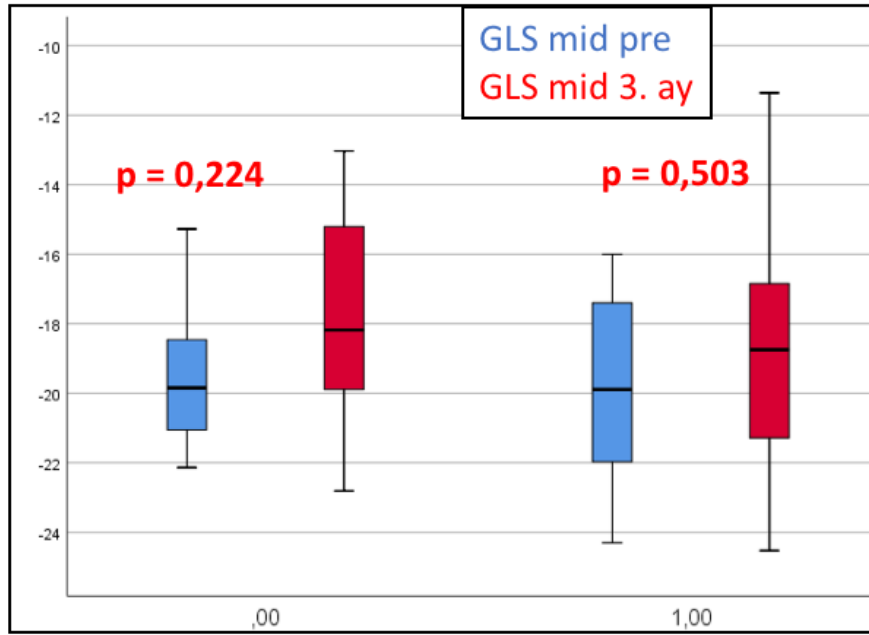
Grafik 1’de QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS ortalama değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da GLS ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmemiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,122$, QT dispersiyonu artan grupta $p=0,746$)

Grafik 1. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



Grafik 2’de QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS mid seviye ortalama değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da GLS mid seviye ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı dūřuř izlenmemiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,224$; QT dispersiyonu artan grupta $p=0,503$)

Grafik 2. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS mid seviye ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri

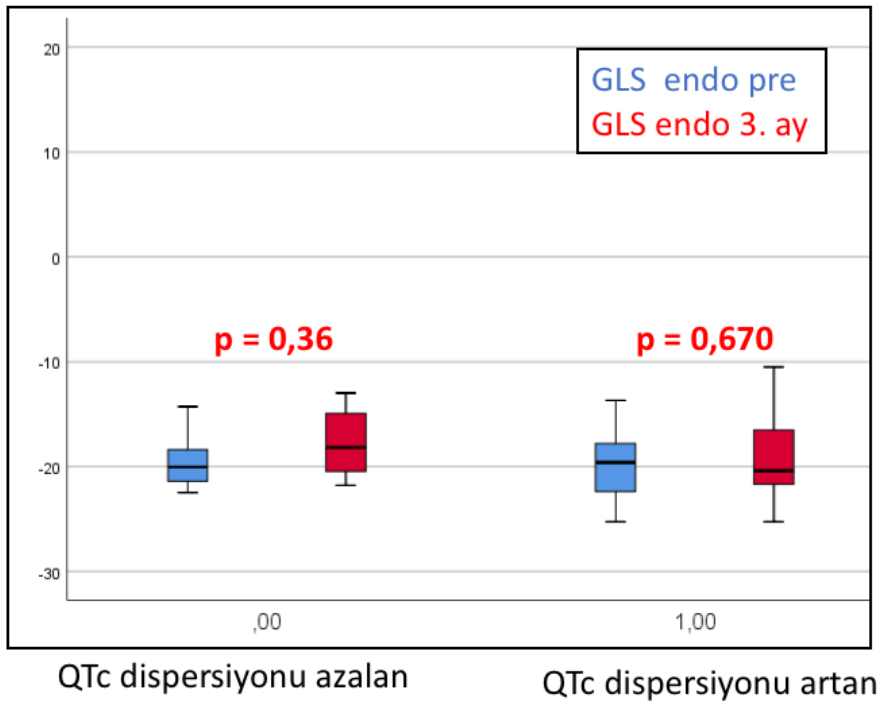


QTc dispersiyonu azalan

QTc dispersiyonu artan

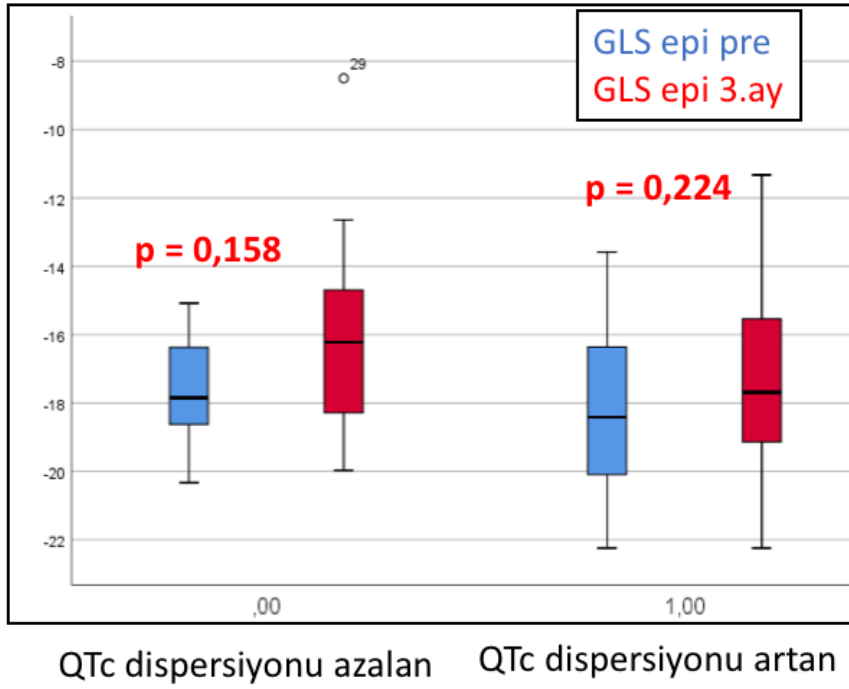
Grafik 3'te QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS endokard ortalama değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da GLS endokard ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı dūřuř izlenmemiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,36$; QT dispersiyonu artan grupta $p=0,670$)

Grafik 3. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS endokard ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



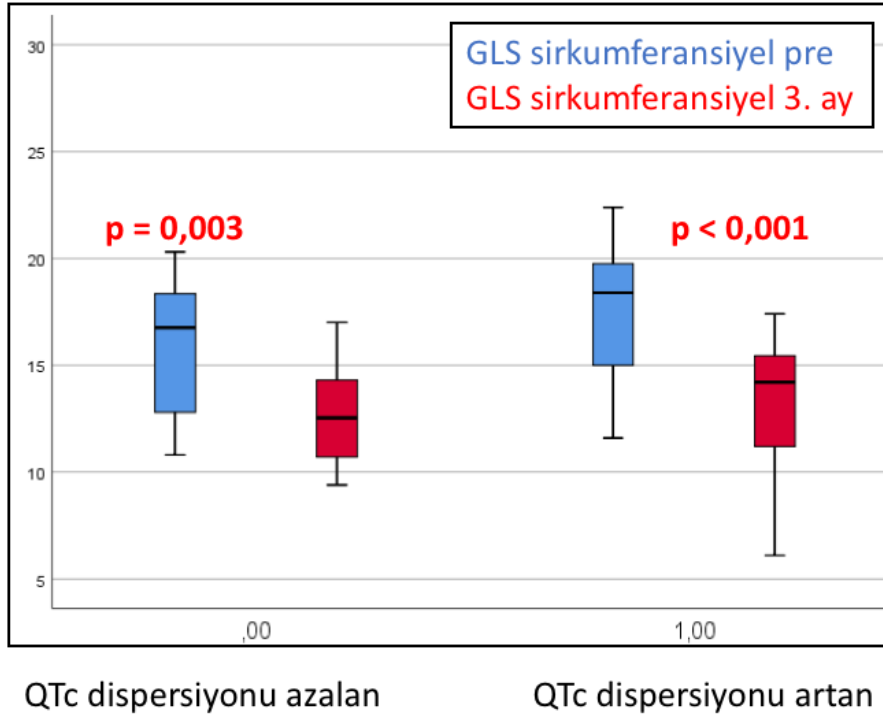
Grafik 4'te QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS epikard ortalama değeri karşılaştırılmış ve her iki grupta da GLS epikard ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmemiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,158$; QT dispersiyonu artan grupta $p=0,224$)

Grafik 4. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay GLS epikard ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



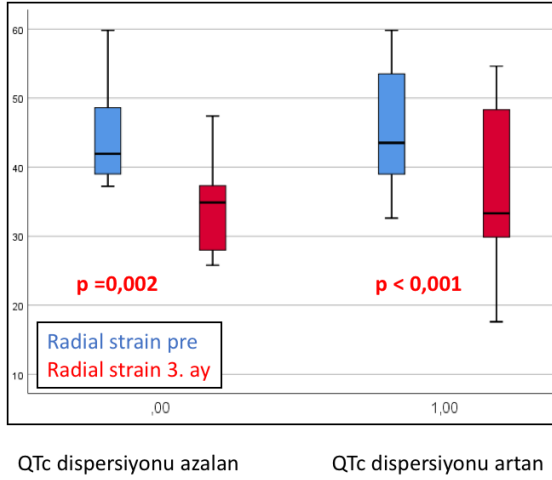
Grafik 5'te QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay sirkumferansiyel strain değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da sirkumferansiyel strain değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,003$ QT dispersiyonu artan grupta $p<0,001$)

Grafik 5. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay sirkumferansiyel strain değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



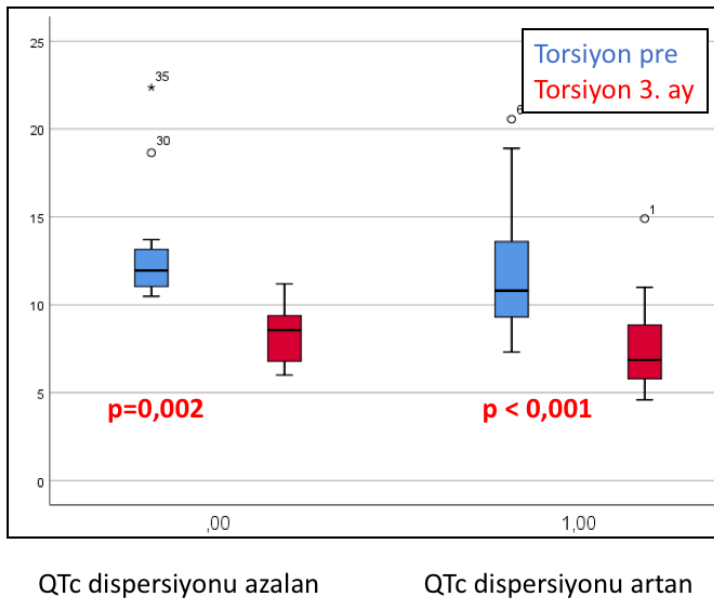
Grafik 6’da QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay radial strain değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da radial strain değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,002$; QT dispersiyonu artan grupta $p<0,001$)

Grafik 6. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay radial strain değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



Grafik 7’de QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay torsiyon değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da torsiyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. (QT dispersiyonu azalan grupta $p=0,002$ QT dispersiyonu artan grupta $p<0,001$)

Grafik 7. QT dispersiyonuna göre tedavi öncesi ve 3.ay torsiyon değerlerinin karşılaştırılması ve p değeri



5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile meme kanseri nedeni ile doksorubisin kemoterapi almış olan hastalarda doksobisin ilişkili miyokardiyal deformasyonu tespit etmek için güncel pratikte önerilen tetkiklerden önce olası subklinik kardiyotoksisitenin daha erken değerlendirilmesini sağlamak amacı ile GLS'nin haricindeki diğer strain parametreleri olan sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyon ile elektriksel etkilenmeyi gösteren miyokardiyal repolarizasyon belirteçleri olan QT dispersiyonu ve Tp/Te analiz edilmiştir.

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan malignite olup, her 8 kadından birinin hayatını tehdit etmektedir. Günümüzde tanı ve tedavi yöntemindeki gelişmeler sayesinde erken tanı ve tedavide başarı oranları artmıştır. Sağ kalım beklentisindeki artış ile beraber tedavide kullanılan kemoterapi ajanlarının olumsuz etkilerinde de artış izlenmektedir. Meme kanseri nedeni ile tedavi almış ve kür olmuş hastalarda kemoterapötiklere bağlı en sık yan etki kardiyovasküler sistem üzerinedir. Kanser tedavisi nedenli kalp yetersizliği gelişen hastalarda 2 yılda mortaliteleri %60' ulaşmaktadır. (59)

Meme kanseri tedavi protokolünde sıklıkla tercih edilen ve ilk basamak tedavide yer alan antrasiklinlerin erken ve geç dönem kardiyovasküler olumsuz etkilere neden olabileceği bilinmektedir. Bir yanda yaşamı tehdit eden kanserin tedavisi, bir yanda da tedaviye bağlı kalp yetersizliği nedeni ile kalp nakline dek varabilecek başka bir yaşamı tehdit eden hastalık varken tedavi rejimine karar vermek kolay değildir. Bu nedenle henüz kardiyak olumsuz etkiler gelişmeden riskli grupların belirlenerek gerekli önlemlerin alınması ile yaşamı tehdit eden yan etkiler gelişmeden hastalığın tedavi edilmesi pek çok çalışmanın araştırma konusudur. Maalesef bu konu ile ilgili halen net veriler mevcut değildir.

Avrupa kardioloji cemiyeti klinik kılavuzları komitesi çatısında hazırlanmış olan 2016 kanser tedavileri ve kardiyovasküler toksisite Avrupa Kardioloji Cemiyeti (ESC) durum bildirgesinde belirtildiği üzere onkolojik hasta grupları için KVH riskini belirleme için risk skorlama cetvelleri çalışmalarda öne sürülmüştür. Ancak bu cetvellerin prognostik geçerliliği doğrulanmamıştır. Kemoterapi protokolünü belirlerken klinik kararın alınmasında, KVH gelişimi açısından izlem sıklığının belirlenmesi ve korumaya yönelik tedaviye başlama kararını etkileyen subklinik kardiyak fonksiyon bozukluklarının belirlenmesi gerekmektedir. Subklinik kardiyak disfonksiyon değerlendirmesinde asemptomatik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu değerlendirilmelidir. Bazal kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi düzenli takip sırasında sonraki değişikliklerin doğru yorumlanmasına katkı sağlayacaktır.

En sık kabul edilen kardiyotoksisite tanımlaması LVEF < %55 ile birlikte semptomatik hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda %5 ve üzeri azalma, asemptomatik hastalarda ise %10 ve üzeri azalmadır. (60)

Kardiyotoksisitenin erken saptanması, kalp yetersizliğinin belirtileri veya semptomları olmaksızın sol ventrikül fonksiyonlarında azalmayı tanımlamak için seri kardiyak görüntülemeye dayanmaktadır. (49) Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun kullanılmasının pek çok kısıtlılıkları vardır. İlk olarak tekniğe bağlı sonuçlar değişken olabilir ve olduğundan yüksek değerlendirilen sonuçlar tanıda gecikmeye neden olabilir. (60, 61) İkinci olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş gecikmiş bir bulgudur, sıklıkla geri dönüşümsüz hasar geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. (50, 62-65)

Günümüzde sol ventrikül strain EKO ise miyokard deformasyonunu en erken değerlendiren yöntemdir. Strain EKO global longitudinal, radial, sirkumferansiyel strain olarak ve torsiyon olarak değerlendirilebilir. (66) Strain ölçümünün önemli bir avantajı, aktif miyokardiyal segmentteki aktif ve pasif hareketleri ayırt etme yeteneğidir, bu da kalp miyokardiyal deformasyonunun kalbin translasyon hareketinden bağımsız olarak analiz edilmesine olanak sağlar. (67, 72)

Uchikoba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada farklı maligniteler nedeni ile farklı dozlarda doksorubisin alan 37 hasta 4 gruba ayrılmış ve kemoterapi sonrası istirahat halinde iken ve dobutamin stres EKO esnasında EKG kayıtlarında QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerlendirilmişlerdir. Düşük kümülatif doz doksorubisin alan grupta dobutamin sonrası QT dispersiyonunun ve QTc dispersiyonunun uzadığını göstermişlerdir. Subklinik kardiyotoksisite için ön gördürücü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmaya alınan hasta grubu heterojen ve çocukluk çağındadır. Dobutaminin hücre içi elektriksel dinamikleri ve iyon kanallarını, dolayısıyla repolarizasyonu etkilediğini de unutmamak gerekir. Çalışmada kontrol grubu olarak 10 gönüllü etik nedenlerden ötürü erişkin yaş grubundan seçilmiştir. (72) Mevcut çalışmamızda ise homojen hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. En son güncel pratikte önerilen GLS ile karşılaştırma yapılmıştır. Uchikoba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sadece erken dönemde değerlendirme yapılmış olup, çalışmamızda ise geç dönem değerlendirme de yapılmıştır.

Nousiainen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise yüksek doz kümülatif (>400 mg/m²) doksorubisin kemoterapisi almış olan 28 erişkin Non Hodgkin lenfoma hastasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız QTc ve QT dispersiyonunda uzama tespit etmişlerdir. Değerlendirme sadece kümülatif doz tamamlandıktan sonra yapılmış olup, erken dönemde etkisi ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile

kıyaslama yapılmış olup, subklinik kardiyotoksisitenin saptanması için önerilen strain EKO ile korelasyonu değerlendirilmemiştir. (69) Sadece geç dönem değerlendirme yapılmış olup, tedavi sonrası erken değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda ise hem erken hem de geç dönem değerlendirme yapılmıştır.

Veronese ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise antrasiklin türevi, taksan türevi ve siklofosfamid (ACT) kemoterapi protokolü almış olan 23 meme kanseri hastasının tedavi öncesi ve antrasiklin kümülatif doz sonrası EKG'lerini karşılaştırmışlardır. QT, QT dispersiyonu ve Tp-Te'de anlamlı uzama olduğunu tespit etmişlerdir. EKO ile değerlendirme yapılmamış olup, troponin ve BNP ile korelasyonunu değerlendirmişlerdir. ACT protokolü ile QTc'de uzama ve troponin seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir. (71)

Bu repolarizasyon belirteçlerindeki bozulmanın henüz kardiyotoksisite gelişmemiş, asemptomatik hastalardaki klinik önemine dair veri bulunmamaktadır. Subklinik miyokardiyal deformasyon güncel bilgilerimiz ışığında strain EKO ile mekanik olarak ele alınmakta olup, elektriksel disfonksiyonla ilişkisini değerlendiren henüz bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda ise kemoterapi almış olan hastalarda takipte gelişebilecek kardiyotoksisitenin bilinen en güçlü prediktörü olan strain EKO ile tedavi öncesi, tedavi sonrası akut dönemde ve kümülatif doza ulaşılmış olan 3.ay geç dönem EKG'lerindeki repolarizasyon belirteçleri arasındaki ilişki ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

Hasta popülasyonunun yaş ortalaması 48,9'dur ve diğer çalışmalara göre genç hastalardan oluşmaktadır. Bu da KT'ye bağlı toksisitenin daha az takip edildiği hasta grubunda değişiklikleri ele aldığı için çalışmamızı anlamlı kılmaktadır.

Çalışmaya katılanların tamamı kadın cinsiyette ve meme kanseri nedeni ile her kürde VYA'ya göre 60 mg/m^2 olacak şekilde 4 kür doksorubisin tedavisi almış olan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen olguların %65'i 400 mg/m^2 ve üzeri kümülatif doksorubisin almış olup, en düşük dozda doksorubisin alan hasta 376 mg/m^2 doksorubisin almıştır. Literatürde bildirilmiş olan yüksek doz kümülatif doza ulaşmışlardır. Bilinen yandaş hastalık ve ilaç kullanımı küçük bir grupta olup, kardiyotoksisiteyi değerlendirmek için karıştırıcı faktörlerin olmaması açısından anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kemoterapi protokolüne başlanmadan önce kardiyak performanslarını değerlendirmek üzere tedavi öncesi alınmış olan EKG ve EKO kayıtları bilgisayar ortamında değerlendirilmiş olup, gözlemci içinde ve gözlemciler arası tutarlılık olduğu istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. Diğer çalışmalarda ise EKG analizleri manuel olarak yapılmıştır.

Değerlendirmiş olduğumuz EKG kayıtlarında tedavi öncesi döneme göre tedaviden sonraki akut dönemde QT; QTc; QT ve QTc dispersiyonu; QT, QTc ve kalp hızına göre Tp-Te'de

uzama gösterilmiş olup, geç dönemde de akut döneme göre düşüş olmakla birlikte uzamanın devam ettiği görülmüştür (tümünde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmıştır, Tablo 6).

Literatürde daha önce yapılmış olan çalışmaların populasyonları kemoterapi protokolü ve kümülatif dozları heterojen, yandaş hastalık ve ilaç kullanımı gibi elektriksel disfonksiyon için karıştırıcı faktörleri olan, daha yaşlı ve her iki cinsiyetten oluşmaktadır.

Bizim çalışmamızın populasyonunu ise yaş ortalaması genç, tamamı yüksek doz doksorubisin ve homojen kemoterapi protokolü almış olan olgular oluşturmaktadır. Ayrıca diğer çalışmalarda ya ilk kemoterapi sonrası ya da kümülatif doz tamamlandıktan sonra EKG’de repolarizasyon belirteçleri değerlendirilmiş olup, her ikisini birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamız ile ilk defa kemoterapi ilk dozundan hemen sonra da repolarizasyon belirteçlerinde anlamlı değişiklik olduğunu, elektriksel instabiliteye yol açtığını ve bu değişikliğin gerilemekle birlikte geç dönemde de devam ettiği gösterilmiştir. Bu elektiksel instabilitenin geç dönemde GLS anterior segment endokardiyal straininde bozulmaya eşlik ettiğini tespit ettik. Elektriksel disfonksiyona miyokardın endokardiyal segmentinin, mid ve epikardiyal bölgeden daha duyarlı olduğu ve mekanik disfonksiyonun öncelikle endokarddan başladığı bilinmektedir. (73) Ancak literatürde strain segment analizi ile ilişkisi hakkında veri bulunmamaktadır. Ayrıca repolarizasyon belirteçlerindeki bu düşüşe sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyon strainde de düşüş eşlik etmektedir. Güncel kılavuz verilerine göre henüz kardiyotoksisite tanısı almamış olan çalışma popülasyonumuzda akut dönemde başlayıp geç dönemde de devam eden bu elektriksel disfonksiyonun, geç dönem strain düşüşü ve mekanik disfonksiyon hakkında fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Bu repolarizasyon belirteçlerindeki uzamanın antrasiklinlerin hücre içi iyon kanalları üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olmuş olabileceği düşünülmektedir. Ancak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca literatürde belirtilmiş olan kümülatif doksorubisin dozu olan $400\text{mg}/\text{m}^2$ ’ye göre olgular $400\text{ mg}/\text{m}^2$ ve üzeri ile altında kümülatif doksorubisin tedavisi alanlar olarak kendi aralarında karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı QT dispersiyonu ve Tp-Te uzaması ve sirkumferansiyel strain, radial strain, torsiyonda anlamlı değişim izlenmiştir. Çalışmamızda en düşük kümülatif dozu olan olgu $376\text{ mg}/\text{m}^2$ doksorubisin almıştır. Literatürde belirtilmiş olan $400\text{ mg}/\text{m}^2$ dozunun olgu bazında bireyselleştirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Kardiyotoksisite açısından olguların takiplerinde önerilen ve tanı yöntemi olarak kardiyotoksisite alanında kullanılması önerilen strain EKO’da özellikle GLS’nin takipte

kullanılması önerilmektedir. Ancak sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyon bu kılavuzlarda yer almamaktadır. (74, 75)

Çalışmamızda her olgunun tedavi öncesi ve kümülatif doksorubisin sonrası 3. ayda yapılmış olan EKO kayıtlarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS, sirkumferansiyel ve radial strain ile torsiyon değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda her olgu bazal ve 3. ay EKO'ları ile değerlendirildiğinde kardiyotoksisite tanımı açısından anlamlı EF düşüşü hiçbir olguda gerçekleşmemiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş çalışma popülasyonunun küçük olması nedeni ile tip I istatistiksel hata olarak değerlendirilmiştir ve kardiyotoksisite için anlamlı değildir. ($64,1 \pm 4,8$; $62,3 \pm 4,4$ $p=0,002$)

GLS değerlerinde ortalama ve tüm kesitlerin ayrı ayrı ortalama değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. (GLS avg: $-0,21 \pm 7,19$ $p=0,863$; GLS LAX avg: $-1,32 \pm 5,34$ $p=0,153$; GLS A4C avg: $-0,47 \pm 5,26$ $p=0,603$; GLS A2C avg: $-1,71 \pm 5,47$ $p=0,072$)

Tüm segmentler tek tek değerlendirildiğinde ise anterior duvarın endokardiyal segmentinde strain düşüşü izlendi ($p=0,04$) Anterior duvarın endokardiyal segmentindeki bu düşüşün mekanik disfonksiyonun heterojen oluşu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bulgularının elektromekanik disfonksiyon açısından anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce literatürde tek tek segment analizi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın elektromekanik disfonksiyonun patogenezinin aydınlatılması için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda ise kümülatif doksorubisin sonrası bazal değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. (Sirkumferansiyel strain - $17,2 \pm 3,53$ 'den $-13 \pm 2,84$ $p<0,001$, Radial strain $\%45,1 \pm 8,32$ 'den $\%35,6 \pm 10$ $p<0,001$, torsiyon $12,1 \pm 3,54$ 'ten $7,7 \pm 2,17$ $p<0,001$) Kardiyotoksisite takibinde mevcut kılavuzlar GLS'yi önerse de diğer strain parametrelerinin göz ardı edilmemesi, GLS'den önce etkilenebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Drafts ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 6 aylık takipte NT pro BNP, kardiyak MRG'de LGE'den bağımsız sirkumferansiyel strainde düşüş izlenmiş. ($-17,7 \pm 0,4$, $-15,04 \pm 0,4$; $p=0,0003$) Ancak sadece sirkumferansiyel strain ile ilişkisi değerlendirilmiş olup, çalışmada GLS, radial strain ve torsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır. (76)

Çalışmamızda ise tüm strain analizleri yapılmış olup, GLS'den önce sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda anlamlı düşüş olduğu izlenmiştir. Olguların çalışmaya dahil edildikleri süreçte asemptomatik olmaları nedeni ile subklinik kardiyotoksisite açısından tüm strain verilerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmaya dahil edilen olgu sayısının azdır. Olguların 3 aylık takip verilerinin değerlendirilmiş olması nedeni ile sürenin kısadır. Klinik sonuçlarını bilmemekteyiz. Araştırmamızda 2 boyutlu EKO görüntüleri analiz edilmiştir. Literatürde 2 boyutlu EKO, 3 boyutlu EKO ve kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntülerini karşılaştırmış ve 2 boyutlu EKO'nun 3 boyutlu EKO'ya üstün olmadığı belirtmiştir. (77) Elde edilen verilerin KMR görüntüleme ile karşılaştırılmaması diğer bir kısıtlılık sayılabilir.

Çalışmamızda olguların troponin ve BNP değerlerinin değerlendirilmemiş olması da bir diğer kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ancak troponin ve NT pro BNP'nin tanı ve tedavi takibinde anlamlı olmadığı, henüz troponin ve NT pro BNP normal iken EKG ve strain EKO bulgularında anlamlı değişiklik izlendiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. (78-80)

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri nedeni ile doksorubisin alan kadın hastalarda kemoterapiden hemen sonra ve takip eden 3.ayda miyokardiyal repolarizasyon bozulmaktadır. Bunun yanında miyokardiyal deformasyonunda sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda bozulma olsa da GLS'de bozulma olmamaktadır. Mevcut çalışmamızdaki kardiyotoksisite literatüre göre toksisite dozuna ulaşmamış doksorubisin dozları alan hastalarda da gelişmiştir. Bu nedenle tüm KT alan hastaların konvansiyonel ve kılavuzlarda ek olarak önerilen GLS EKO değerlendirmelerinin yanında diğer deformasyon parametreleri ile kardiyotoksisite açısından değerlendirilmesi ve elektriksel repolarizasyon belirteçleri açısından takibinin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Takip süresi kısa olmasına rağmen henüz kardiyotoksisite gelişmemiş asemptomatik olgularda literatür ile uyumlu sürede subklinik kardiyotoksisite açısından değerlendirme yapılmış olması nedeni ile kardiyotoksisitenin elektromekanik olarak değerlendirilmesi için etiyopatogenezin aydınlatılmasına fayda sağlayacaktır. Bu bilgilerin kesinliğini ortaya koymak için geniş serilerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

Giriş: Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan malignitedir, kanser nedeni ile tedavi almış hastalarda kemoterapötiklere bağlı en sık yan etki kardiyovasküler sistem üzerinedir. Meme kanseri tedavisinde antrasiklinler sıklıkla tercih edilmekte olup geri dönüşümsüz kardiyotoksisiteye neden olabilmektedirler. Tedaviye başlamadan ve tedavi sonrası erken dönemde kardiyotoksisite gelişimi açısından riskli hastaları belirlemek için henüz kanıtlanmış bir algoritma bulunmamaktadır. Güncel kılavuzlarda strain EKO takibi önerilmekte ancak mekanik disfonksiyon gelişimine dek geçen sürede daha erken fikir verecek bir yöntem bulunmamıştır. Bu çalışma ile EKG kayıtlarında repolarizasyon değerlendirme parametreleri olan QT ve QTc dispersiyonu, Tp-Te intervali ve Tp-Te/QT değerlendirilerek, güncel kılavuzlarda önerilen strain EKO'dan daha erken subklinik kardiyotoksisitenin saptanması ve elektromekanik disfonksiyonun birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif olarak meme kanseri nedeni ile kemoterapi almış 35 hastanın (35 kadın, yaş ortalaması $48,9 \pm 11,8$, ortalama doksorubisin kümülatif dozu 415 ± 32 mg/m²) antrasiklin öncesi, ilk antrasiklin dozu sonrası ve 3.ay EKG'leri ile tedavi öncesi ve 3.ay 2 boyutlu strain EKO'ları karşılaştırıldı. EKG kayıtlarında QT ve QTc, QT ve QTc dispersiyonu, QT, QTc ve QT/√RR'ye göre Tp-Te ölçümleri yapıldı. EKO kayıtlarında GLS, sirkumferansiyel strain, radial strain ve torsiyon değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi sonrası akut dönemde QT, QT dispersiyonu ve Tp-Te parametrelerinde uzamanın meydana geldiği ve bu uzamanın azalmakla birlikte 3.ayda da devam ettiği izlendi. (istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmıştır). Tedavi öncesi ve 3.ayda yapılmış olan EKO'larda GLS değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. (GLS avg: $-0,21 \pm 7,19$ p=0,863; GLS LAX avg: $-1,32 \pm 5,34$ p=0,153; GLS A4C avg: $-0,47 \pm 5,26$ p=0,603; GLS A2C avg: $-1,71 \pm 5,47$ p=0,072) Ancak sirkumferansiyel strain, radial strain ve torsiyonda anlamlı düşüş izlenmiştir. (Sirkumferansiyel strain $-17,2 \pm 3,53$ 'den $-13 \pm 2,84$ p<0,001, Radial strain $45,1 \pm 8,32$ 'den $35,6 \pm 10$ p<0,001, torsiyon $12,1 \pm 3,54$ 'ten $7,7 \pm 2,17$ p<0,001)

Sonuç: Doksorubisine bağlı repolarizasyon bozulmaktadır ve heterojenite gelişmektedir. Bu elektriksel disfonksiyona eşlik eden, strain EKO'da sirkumferansiyel, radial strain ve torsiyonda da bozulma ile disfonksiyonun mekanik olarak devam ettiği görülmüştür. Kardiyotoksisite elektriksel ve mekanik olarak birlikte değerlendirilmelidir.

9. SUMMARY

Background: Breast cancer is the most common malignancy in women. The most common side effect related to chemotherapeutics in patients receiving cancer treatment is on cardiovascular system. In the treatment of breast cancer, anthracyclines are frequently preferred and may cause irreversible cardiotoxicity. There is no proven algorithm to identify patients at risk of developing cardiotoxicity in the early post-treatment period and after treatment. In current guidelines, strain ECO follow-up is recommended, but no method has been found to give a better idea of the time to development of mechanical dysfunction. In this study, we aimed to evaluate the QT and QTc dispersion, Tp-Te interval and Tp-Te / QT which are the repolarization evaluation parameters in ECG recordings.

Methods: 35 patients (35 females, mean age 48.9 ± 11.8 years, mean doxorubicin cumulative dose 415 ± 32 mg / m²) who received chemotherapy due to breast cancer were retrospectively evaluated. preoperative and 3rd month 2-day strain ECOs were compared. QT and QTc, QT and QTc dispersion, QT, QTc and Tp-Te measurements were performed according to QT / QRR in ECG recordings. In the ECO recordings, GLS, circumferential strain, radial strain and torsion were evaluated.

Results: It was observed that QT, QT dispersion and Tp-Te parameters were prolonged in the acute period after the treatment and this prolongation continued to decrease in the 3rd month. (statistically significant) için $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). There was no significant change in GLS values in ECOs before and after treatment. (GLS avg: $-0,21 \pm 7,19$ $p = 0,863$; GLS LAX avg: $-1,32 \pm 5,34$ $p = 0,153$; GLS A4C avg: $-0,47 \pm 5,26$ $p = 0,603$; avg: $-1,71 \pm 5,47$ $p = 0,072$) But there was a significant decrease in circumferential strain, radial strain and torsion. (Circumferential strain $-17,2 \pm 3,53$ to $-13 \pm 2,84$ $p < 0,001$, Radial strain $45,1 \pm 8,32\%$ $35,6 \pm 10$ $p < 0,001$, torsion $12,1 \pm 3,54$ to $7,7 \pm 2,17$ $p < 0,001$)

Conclusion: Doxorubicin-induced repolarization is impaired and heterogeneity develops. It was observed that dysfunction was continued mechanically with the distortion of circumferential, radial strain and torsion in strain ECO, which accompanied electrical dysfunction. Cardiotoxicity should be evaluated together electrically and mechanically.

9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2013;49(6):1374-403.
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12(9):547-58.
3. Armstrong GT, Ross JD. Late Cardiotoxicity in Aging Adult Survivors of Childhood Cancer. *Progress in pediatric cardiology*. 2014;36(1-2):19-26.
4. Williams CD, Grady WM, Zullig LLJotNCCN. Use of NCCN guidelines, other guidelines, and biomarkers for colorectal cancer screening. 2016;14(11):1479-85.
5. Fabi A, Malaguti P, Vari S, Cognetti FJJoE, Research CC. First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces? 2016;35(1):104.
6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. 2011;365(14):1273-83.
7. Hervent A-S, De Keulenaer GWJIjoms. Molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by ErbB receptor inhibitor cancer therapeutics. 2012;13(10):12268-86.
8. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. 2012;104(17):1293-305.
9. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SHJJoCO. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. 2007;25(25):3808-15.
10. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2016.
11. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. 2007;25(25):3859-65.
12. Minow R, Benjamin R, Lee E, Gottlieb JJCtr. QRS voltage change with adriamycin administration. 1978;62(6):931-4.

13. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber GJAJoC. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. 1992;70(1):73-7.
14. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EBJJoco. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. 1993;11(10):1906-10.
15. Ferrari S, Figus E, Cagnano R, Iantorno D, Bacci GJJoc. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with Adriamycin. 1996;8(3):232-6.
16. Members ATF, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). 2015;17(11):1601-87.
17. Strevel EL, Ing DJ, Siu LLJJoCO. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. 2007;25(22):3362-71.
18. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, Piekarz RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. AACR; 2006.
19. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. 1996;27(2):330-6.
20. Sutherland G, Stewart M, Groundstroem K, Moran C, Fleming A, Guell-Peris F, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. 1994;7(5):441-58.
21. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SGJJotASoE. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. 2007;20(9):1021-41.
22. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe TJE. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle. 1999;16(4):321-9.
23. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijmens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. 2000;1(3):154-70.

24. Abraham TP, Dimaano VL, Liang H-YJC. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. 2007;116(22):2597-609.
25. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo SJC. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. 2012;10(1):4.
26. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suram lashvili N, Hetzer RJC. Strain and strain rate imaging by echocardiography-basic concepts and clinical applicability. 2009;5(2):133-48.
27. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. 2006;47(4):789-93.
28. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. 2004;17(10):1021-9.
29. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. 2005;112(14):2157-62.
30. Notomi Y, Shiota T, Popović ZB, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. 2005;45(12):2034-41.
31. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJJC. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. 2007;5(1):27.
32. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. 2007;20(2):165-70.
33. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick THJJ. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. 2014;63(25 Part A):2751-68.

34. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. 2011;107(9):1375-80.
35. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick THJAhj. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. 2009;158(2):294-301.
36. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. 2006;48(11):2258-62.
37. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. 2015;65(25):2739-46.
38. Clarke E, Lenihan D. Cardio-oncology: a new discipline in medicine to lead us into truly integrative care. Future Medicine; 2015.
39. Okwuosa TM, Yeh ET, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. Journal of the American College of Cardiology; 2015.
40. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DMJJotNCI. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. 2010;102(1):14-25.
41. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. 1992;10(1):117-27.
42. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. 1996;14(12):3112-20.
43. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RAJJoco. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. 1997;15(4):1333-40.
44. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. 2004;351(2):145-53.
45. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B, Stahalova VJAoO. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane

(Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. 2006;17(4):614-22.

46. Huh WW, Jaffe N, Durand J-B, Munsell MF, Herzog CEJPh, oncology. Comparison of doxorubicin cardiotoxicity in pediatric sarcoma patients when given with dexrazoxane versus as continuous infusion. 2010;27(7):546-57.

47. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCJCdosr. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. 2011(6).

48. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. 2009;27(1):127-45.

49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013;62(16):e147-e239.

50. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. 2010;55(3):213-20.

51. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. 2015:CIRCULATIONAHA. 114.013777.

52. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2014;15(10):1063-93.

53. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick THJEHJCI. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. 2013;15(3):324-31.

54. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. 1997;15(4):1318-32.

55. Salvatorelli E, Menna P, Cascegn S, Liberi G, Calafiore AM, Gianni L, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. 2006;318(1):424-33.

56. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MCJJoCO. Cardiotoxicity of cancer therapy. 2005;23(30):7685-96.
57. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, 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. 2005;23(31):7811-9.
58. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. 2005;18(12):1440-63.
59. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. 2000;342(15):1077-84.
60. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. 2002;20(5):1215-21.
61. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick THJJotACoC. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. 2013;61(1):77-84.
62. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. 2010;28(25):3910-6.
63. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DSJJoCMR. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. 2008;10(1):5.
64. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AEJJoCO. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. 2007;25(23):3525-33.
65. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadie R, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. 2009;117(2):357-64.

66. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. 2010;23(4):351-69.
67. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. 2011;12(3):167-205.
68. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. 2002;105(1):99-105.
69. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, Jantunen E, Hartikainen JJJoim. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. 1999;245(4):359-64.
70. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Petrini M, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. 2005;59(10):541-4.
71. Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, Hajjar LA, Wu TC, Sacilotto L, et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. 2018;13(5):e0196763.
72. Uchikoba Y, Fukazawa R, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa SJJJoNMS. Early detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity on the basis of QT dispersion. 2010;77(5):234-43.
73. Epstein FH, Yang Z, Gilson WD, Berr SS, Kramer CM, French BAJMrim. MR tagging early after myocardial infarction in mice demonstrates contractile dysfunction in adjacent and remote regions. 2002;48(2):399-403.
74. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2012;23(suppl_7):vii155-vii66.
75. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). 2016;37(36):2768-801.

76. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. 2013;6(8):877-85.
77. Satriano A, Heydari B, Narous M, Exner DV, Mikami Y, Attwood MM, et al. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. 2017;33(12):1979-92.
78. Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. 2002;13(5):710-5.
79. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? 2005;51(8):1405-10.
80. Pichon M-F, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, COLLIGNON M-A, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. 2005;19(3):567-76.

