

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ HASTALARDA SARKOPENİ ile ANTRASİKLİN
KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTE
İLİŞKİSİ**

Dr. Onur BAŞ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ HASTALARDA SARKOPENİ ile ANTRASİKLİN
KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTE
İLİŞKİSİ**

Dr. Onur BAŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer DİZDAR**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, bu tezin oluşma aşamasından başlayarak her basamağında yardımına başvurduğum, desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Dizdar'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Radyolojik ölçümlerdeki destekleri ve danışmanlıkları konusundaki katkılarından ötürü radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Ruhi Onur ve Arş. Gör. Ahmet Gürkan Erdemir'e teşekkür ederim.

Hasta alım sürecindeki destekleri nedeniyle hematoloji bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Salih Aksu'ya, onkoloji bilim dalından Uzm. Dr. Deniz Can Güven ve Uzm. Dr. Gürkan Güner'e teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan eşim hâkim Özlem Baş'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Baş O. Kanserli Hastalarda Sarkopeni ile Antrasiklin Kullanımına Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite ilişkisi Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Sarkopeni varlığının, kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu ve tedaviye ikincil gelişen toksisiteyi arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir fakat kemoterapiye (KT) ikincil gelişen kardiyotoksisite ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi gösteren veri miktarı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyotoksisite ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi göstermektir. Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında antrasiklin tedavisi alan, tedavi öncesi L3-L4 düzeyinde uygun kesitli abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) olan, tedavi öncesi ve sonrasında izlemde ekokardiyografisi (EKO) olan hastalar dâhil edildi. Kardiyotoksisite tanısı için Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) ejeksiyon fraksiyonu (EF) kriterleri ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (ASE) diyastolik disfonksiyon kriterleri; sarkopeni tanısı için ise daha önce literatürde belirlenmiş cinsiyete özgü eşik değerler kullanıldı. Sarkopenik olan ve olmayan hastalarda kardiyotoksisite riski değerlendirildi ve çok değişkenli analiz ile kardiyotoksisiteyi ön görmede sarkopeninin olası bağımsız prediktif değeri belirlendi. Çalışmaya 166 hasta dâhil edildi: Meme kanserli 50 (% 30,1) hasta, lenfomalı 82 (%49,4) hasta ve diğer kanser tanıları olan 34 (% 20,5) hasta. Ortanca yaş 48,5 ve ortanca toplam doksorubisin dozu 238,3 mg/m² bulundu. L3-iskelet kası indeksi (SMI) kriterine göre 33 (% 19,9) hastada, L4-SMI kriterine göre 17 (%10,2) hastada ve psoas kası indeksi (PMI) kriterine göre 45 (%27,1) hastada sarkopeni saptandı. Antrasiklin tedavisi sonrası 27 hastada kardiyotoksisite geliştiği görüldü: 18 (%10,8) hastada sistolik disfonksiyon, 9 (%5,4) hastada diyastolik disfonksiyon. Çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kardiyovasküler hastalık ve antrasiklin dozu değerlerine göre düzeltme uygulandığında; BT ile ölçüm yapılan üç farklı seviyeden herhangi birinde sarkopeni olmasının kardiyotoksisite riskini bağımsız ve anlamlı olarak arttırdığı bulundu (L3-SMI Hazard oranı [HR]= 4,14, %95 güven aralığı [CI] 1,67-10,31, p=0,002; L4-SMI HR=3,65, %95 CI 1,21-11,0, p=0,022; PMI HR=4,39, %95 CI 1,81-10,65, p=0,001). Bu çalışma BT ile tanı konulan sarkopeni ile antrasiklin kullanıma bağlı gelişen kardiyotoksisite arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Kanser evrelemesi amacıyla çekilen rutin BT ile sarkopeninin değerlendirilmesi, kardiyotoksisite açısından yakın takip edilmesi veya ek önlemler alınması gereken yüksek riskli hastaları belirlemek açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, Antrasiklin, Kardiyotoksisite, Psoas Kas İndeksi, İskelet Kas İndeksi

ABSTRACT

Bas O. Relationship Between Sarcopenia and Anthracycline Related Cardiotoxicity in Patients with Cancer Hacettepe University Faculty Of Medicine Department Of Internal Medicine, Thesis Of Specialization in Medicine, Ankara, 2020. Studies have suggested that sarcopenia is associated increased treatment toxicity in patients with cancer. The aim of this study is to evaluate relationship between sarcopenia and anthracycline related cardiotoxicity. Patients who received anthracycline-based chemotherapy between 2014-2018 and had baseline abdominal Computerized tomography (CT) for measuring skeletal muscle index (SMI) and psoas muscle index (PMI) and baseline and follow-up echocardiography after anthracycline treatment were included. Sex-specific cutoffs were used for diagnosis of sarcopenia. European society of Cardiology (ESC) ejection fraction criteria (EF) and American Society of Echocardiography (ASE) diastolic dysfunction criteria were used for definition of cardiotoxicity. A total of 166 patients (75 males, 91 females) were included; 50 (30.1 %) with breast cancer, 82 (49.4 %) with lymphoma, 34 (20.5%) with other cancers. The median age was 48.5 years and median total doxorubicin dose was 238.3 mg/m². Sarcopenia was determined in 33 patients (19.9 %) according to L3-SMI, in 17 patients (10.2 %) according to L4-SMI and in 45 (27.1 %) patients according to PMI. After anthracycline treatment, 27 patients (16.3 %) developed cardiotoxicity: 18 (10.8%) had systolic dysfunction and 9 (5.4%) had diastolic dysfunction. After adjustment for age, gender, doxorubicin dosage, body mass index, and presence of cardiovascular disease; sarcopenia at any of the three levels was significantly associated with increased risk of cardiotoxicity. (L3-SMI Hazard ratio [HR]= 4.14, 95% confidence interval [CI] 1.665-10.311, p=0.002; L4-SMI HR= 3.65, 95% CI 1.21-11.0, p=0.022; PMI HR= 4.39, 95% CI 1.81-10.65, p=0.001). This is the first study demonstrating a significant association between CT-diagnosed sarcopenia and anthracycline related cardiotoxicity. Routine CT scans performed for cancer staging may help clinicians identify patients at high risk of cardiotoxicity, in whom closer follow-up or preventive measures should be considered.

Keywords: Sarcopenia, Antracycline, Cardiotoxicity, Psoas Muscle Index, Skeletal Muscle Index



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kanser Epidemiyolojisi	4
2.2. Kanser Tedavisinde Antrasiklinlerin Yeri	4
2.3. Antrasiklinler	6
2.4. Antrasiklin Tedavisi ile İlişkili Kardiyotoksisite	7
2.5. Antrasiklin Tedavisi İlişkili Kardiyotoksisite Gelişiminin Risk Faktörleri	10
2.6. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastanın Kardiyotoksisite Açısından Takibi	11
2.7. Sarkopeninin Tanımı	12
2.7.1. Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu	16
3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları	16
3.3. Ekokardiyografi Verilerinin Analizi	16
3.4. Ekokardiyografi Sonuçları ile Kardiyotoksisitenin Tanımlanması	17
3.5. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi	17
3.6. Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları ile Sarkopeninin Tanımlanması	18
3.7 İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastaların Demografik Özellikleri	21
4.2. L3 SMI, L4 SMI ve PMI Tanımlamalarına Göre Sarkopenik Olan Hastaların Karakteristik Özellikleri	22

4.3. Sarkopeni ile Antrasiklin Kullanıma Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite Arasındaki İlişki	24
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	32
8. EKLER	39
Ek 1. Etik Kurul Onayı	39



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABVD	: Doksorubisin+ Bleomisin+ Vinblastin+ Dakarbazin
AC	: Doksorubisin+ Siklofosfamid
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
ASE	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
BİA	: Bioelektriksel İmpedans Analizi
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAF	: Doksorubisin – Siklofosfamid – Florourasil
CHOP	: Doksorubisin – Siklofosfamid – Vinkristin – Prednizon
CI	: Güven Aralığı
CMF	: Siklofosfamid - Metotreksat - Florourasil
cTnI	: Kardiyak Troponin I
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DEXA	: Dual enerjili X-ray Absorpsiometre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	: Erken meme kanseri çalışma grubu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji cemiyeti
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti
EWGSOP	: Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GLS	: Global Sistolik Longitudinal Miyokardiyal Strain
HL	: Hodgkin Lenfoma
HU	: Hounsfield birim
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması

IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
İMA	: İfosfamid+ Mesna+ Doksorubisin
KFPT	: Kısa Fiziksel Performans Testi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KT	: Kemoterapi
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
OR	: Odds Oranı
PMI	: Psoas kas indeksi
RNA	: Ribo Nükleik Asit
SFV	: Subkütan Yağ Hacmi
SMI	: İskelet Kası indeksi
TAA	: Total Abdominal Alan
TFV	: Total Yağ Hacmi
TMFV	: Total Kas Yağ Hacmi
TMV	: Total Kas Hacmi
TOP2	: Topoizomeraz-II
VFV	: Visseral Yağ Hacmi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Antrasiklin ilişkili hücre hasarının gelişim mekanizması [Douglas B. Sawyer,2013'den (Ref.26) izin alınarak kullanılmıştır.]	8
2.2. Kardiyomyositlerdeki artmış apoptozdan sorumlu hücresel mekanizmalar [Delemasure S, 2006'dan izin alınarak (Ref.27) kullanılmıştır.]	9
3.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tanı algoritması	17
3.2. L3 ve L4 seviyesinden yapılan kas ölçümlerinin radyolojik görüntüsü	19
3.3. Bilateral psoas kas ölçümünün radyolojik görüntüsü	19
4.1. Bütün hasta grubunda ve kanser alt gruplarında PMI kriterine göre sarkopeni oranları	22

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Kümülatif doksorubisin dozuna bağlı kalp yetmezliği gelişme riski	10
2.2.	Doksorubisinin hızlı infüzyonu referans alınarak hazırlanan antrasiklin denklik dozu	10
2.3.	Antrasiklin tedavisine ikincil kalp yetmezliği gelişmesinde risk faktörleri	11
2.4.	Sarkopeni tanısında kullanılması önerilen parametreler	13
2.5.	SARC-F ölçeği	13
3.1.	Cinsiyete özgü göre L3-SMI, L4 SMI ve PMI sarkopeni eşik değerleri	20
4.1.	Antrasiklin tedavisi alan hastaların bazal özellikleri	21
4.2.	L3-L4 SMI ve PMI kriterlerine göre sarkopenik olan hastaların karakteristik özellikleri	23
4.3.	Kardiyotoksisite gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli analiz sonucu	25
4.4.	PMI'ya göre sarkopenik olan hastalarda kanser alt tipine göre kardiyotoksisite riski	26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser dünyada ölüme neden olan en önem hastalıklardan biri olup tarama ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen önemli bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. Dünya genelinde kanserli hasta sayısı hızla artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 verilerine göre yılda yaklaşık 18 milyon insana kanser tanısı koyulmaktadır (1). DSÖ'nün 2040 yılı tahminine göre bu sayının %63,4 artış göstererek yaklaşık 30 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. DSÖ'nün 2018 verilerine göre Türkiye'de yılda 210.000 kişiye kanser tanısı konulmaktadır ve 2040 yılında bu sayının %75,1 artarak 370.000 kişiye ulaşması beklenmektedir. Öte yandan erken tanı ve tedavi sayesinde kanser sonrası sağ kalım önemli ölçüde artmıştır. Melanom dışı cilt kanserleri hariç tutulduğunda sağ kalımı önemli ölçüde uzayan kanserler sırasıyla; kadın meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseridir. Bu popülasyonun hızla artması nedeniyle rekürrens, tedaviye bağlı uzun dönem yan etkiler, fiziksel ve sosyal problemler bir halk sağlığı problemine dönüşmektedir.

Gerek yeni, gerekse geleneksel tedavi yöntemleri ile sağ kalım oranlarının yükselmesi, tedavilere bağlı oluşabilecek kronik yan etkilerin erken tanınması ve tedavi edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Kullanılan KT rejimine göre değişiklik göstermekle beraber en önemli kronik yan etkiler kardiyomiyopati, infertilite, osteoporoz ve tedaviye ikincil kanserler olarak görülmektedir.

Kardiyotoksositeye neden en olan önemli ilaç grubu antrasiklinlerdir (2). Antrasiklinler birçok kanserin tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla beraber toplumda en sık görülen ve tedavi sonrasında sağ kalımı en uzun olan kanserlerin başında gelen meme kanserinin ilk basamak tedavisidir. Bu nedenle antrasiklin tedavisine ikincil gelişebilecek kardiyak komplikasyonları öngörmek ve önlemek halk sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir (3).

Antrasiklin ilişkili kardiyotoksosite sıklıkla tedaviden sonra geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Von Hoff ve arkadaşlarının 4000 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %2,2'sinde aşikâr kalp yetmezliği tespit edilmiştir ve gelişen kalp yetmezliğinin geri dönüşümsüz olduğu gösterilmiştir (4). Antrasiklin tedavisi alan hastalarda kalp yetmezliğinin yanı sıra, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun da %18'e varan oranlarda geliştiği uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle

antrasiklin tedavisine ikincil ortaya çıkabilecek kardiyotoksisitenin öngörülmesi ve erken tanınması oldukça önemlidir.

Sarkopeni, çizgili kas kitlesinin ve fonksiyonlarının kaybı ile karakterize bir durumdur (5). Genel olarak yaşlı bireylerin problem olarak düşünülse de romatolojik hastalıkları ve kanser hastalığı olan bireylerde de sıklıkla görülmektedir. Sarkopeni; ilerleyici ve yaygın kas kaybı ve kas gücüyle seyreden, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan, hatta ölüme dahi neden olabilen bir sendrom olarak da tanımlanmaktadır. 60-70 yaş arasındaki bireylerde prevalansı %5-13, 80 yaş üstü bireylerde ise %11-50 arasındadır. 2000 yılında 60 yaş üstü sarkopenik birey sayısı 600 milyon iken, sarkopenik birey sayısının 2025 yılında 1,2 milyara, 2050 yılında ise 2 milyara çıkması beklenmektedir (6).

Sarkopeninin etiyojisi tam olarak açıklanamamakla beraber bazı iyi bilinen risk faktörleri mevcuttur. İleri yaş, fiziksel aktivite azlığı, obezite, osteoporoz, tip 2 diyabetes mellitus ve insülin direnci bu risk faktörlerinden bazılarıdır. Bazı bireylerde etiyojik faktör bulunabilirken, bazı bireylerde ise sarkopeni gelişimine katkısı olabilecek etiyojik faktör tespit edilememektedir. Yetersiz kalori ve vitamin alımı, akut veya kronik ek hastalıklar, fiziksel aktivitenin azalmasına neden olabilecek durumlar, inflamatuvar sitokinlerin artışı ve kanser, sarkopeniye neden olabilecek etiyojik faktörler arasında sayılmaktadır. Bu nedenle klinik pratikte primer ve sekonder sarkopeni tanımları kullanılmaktadır. Primer sarkopeni tanımı (yaş ilişkili sarkopeni) sarkopeniye katkısı olabilecek etiyojik faktörü olmayan, fakat yaşı ileri olan bireyleri; sekonder sarkopeni tanımı ise bir veya daha fazla etiyojik faktörü olan bireyleri kapsamaktadır. Öte yandan bazı bireylerde multifaktöriyel etiyojisi olabileceğinden primer veya sekonder sarkopeni ayrımı yapılamamaktadır (5).

Sarkopeninin kendisi bazı sağlık sorunlarına ikincil olarak oluşmakla birlikte, sarkopeni de bazı durumlar için risk faktörüdür. Sarkopeni varlığının fiziksel kısıtlamalara sebebiyet verdiği ve bu kısıtlamaların da ek hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Fiziksel kapasiteyi değerlendirmek amacıyla yapılan meta-analizlerde fiziksel kapasitesi azalmış kişilerde kırıkların, bilinç durumunda bozulmanın, kardiyovasküler risklerin ve hastane yatış gerekliliğinin arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle kanserli hastalarda sarkopeni varlığının mortalite ve morbiditeyi arttırdığı

bilinmektedir. HEAL çalışmasında sarkopeninin meme kanseri riskini arttırdığı ve kas kitlesini artırmaya yönelik girişimlerin mortalite üzerine faydalı olabileceği gösterilmiştir (7). Bir başka çalışmada ise sarkopenik hastaların, lenfomada rutin kullanılan KT rejimlerini tolere edemediği ve prognozlarının kötü olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki başta gastrointestinal sistem tümörleri olmak üzere birçok kanserli hastada sarkopeni varlığı KT ilaçlarına bağlı yan etkileri arttırmaktadır (9, 10). Prado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sarkopenik metastatik meme kanserli hastalarda kapasitabine bağlı yan etkilerin arttığı gösterilmiştir (11).

Kanser ve sarkopeni ilişkisinin kalp kası üzerinde iki önemli etkisi mevcuttur. Bunlardan ilki sarkopeni durumuna bağlı olarak kemoterapötik ilaçların farmakokinetiklerinin etkilenmesi nedeniyle kardiyotoksitenin artmasıdır (12). Diğer etki ise kalp kasının kendisinin kanser nedeniyle atrofiye uğramasıdır (13). Tümör hücrelerinin ürettiği inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve diğer faktörler katabolizmayı artırır. Artmış katabolizma nedeniyle kalp ve iskelet kasları da dâhil olmak üzere vücutta protein sentezi azalırken protein yıkımı artar. Bu yüzden sarkopenik kanser hastalarının kardiyotoksite açısından yakın takip edilmesi önemlidir.

Sarkopeni varlığının birçok hastalığın mortalitesi ve morbiditesi üzerinde etkisi olduğunun gösterilmesinden beri sarkopeni, bilim dünyasında popüler konular arasında yerini almıştır. Sarkopeni varlığının özellikle kanser hastalarında mortalite üzerinde etkili olduğuna dair yazılar yayınlanmasına karşın, ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkiler üzerindeki etkisi hakkında literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Bu çalışma, kanserli hastalarda sarkopeni ile antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksite arasında ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan ilk çalışma özelliğini göstermektedir. Çalışmada, antrasiklin tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcında sarkopeni varlığının, kardiyotoksite gelişme riski ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Epidemiyolojisi

Kanser dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Kanser hastalığı gençlerde de görülebildiği gibi genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmektedir. Dünyada erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla; akciğer kanseri (%14,5), prostat kanseri (%13,5) ve kolon kanseridir (%10,9). Kadınlarda ise en sık görülen kanserler sırasıyla; meme kanseri (%24,2), kolon kanseri (%9,5) ve akciğer kanseridir (%8,4). Dünyada 2018 yılında yaklaşık 7,5 milyon kişiye meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri tanısı konulmuştur (1). Klasik risk faktörleri olan alkol ve sigara kullanımında azalma, tarama testlerine erişilebilirliğin artması ve tedavideki gelişmelerle beraber, kanserin mortalitesinde azalma olduğu görülmektedir.

Türkiye’de 2018 yılında yaklaşık 250.000 kişiye kanser tanısı koyulmuştur. Türkiye’de erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla; akciğer kanseri (%24,7), prostat kanseri (%14,6) ve kolon kanseri (%9,3) olarak tespit edilmiştir. Kadınlar da ise en sık görülen kanserler sırasıyla; meme kanseri (%24,4), tiroit kanseri (%11,5) ve kolon kanseri (%9,3) olarak bildirilmiştir.

2.2. Kanser Tedavisinde Antrasiklinlerin Yeri

Erişkin kanserlerinde en çok kullanılan ilaçların başında antrasiklinler gelmektedir. Birçok kanserin tedavisinde kullanılmakla beraber en sık meme kanseri, lenfomalar ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde tercih edilmektedirler.

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanserdir. 2018 yılı verilerine göre, 2018 yılı içerisinde yaklaşık 2,1 milyon kişiye meme kanseri tanısı koyulmuştur. Türkiye’de yılda yaklaşık 23.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Meme kanserinin tedavisinde kabul görmüş KT rejimleri genellikle antrasiklin içermektedir. Günümüzde antrasiklin içeren KT’ler hem adjuvan ve neoadjuvan tedavi protokollerinde, hem de metastatik meme kanseri hastalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Erken Meme Kanseri Çalışma Grubunun (EBCTCG) 1998 yılında yayınladığı araştırmalar sonucu antrasiklin içeren KT rejimlerinin, antrasiklin içermeyen rejimlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. 2012 yılında aynı

çalışma grubu 100.000'den fazla hastayı içeren meta-analizinde, erken meme kanserinde KT rejimlerinin uzun dönem sonuçlarını karşılaştırmış ve antrasiklin tedavisinin etkinliğini bir kez daha kanıtlamıştır. Ortalama 10 yıllık takipten sonra; antrasiklin içeren KT rejimi alanlar ile antrasiklin içermeyen KT rejimi alanlar karşılaştırıldığında, antrasiklin içeren KT rejimi alanlarda hastalığın tekrarlama riskinde mutlak bir azalma olduğu bildirilmiştir (14, 15). Antrasiklin içeren rejimlerin, nüks riskini ve ölüm oranlarını belirgin olarak azalttığını gösteren bu sistemik analizden sonra antrasiklinler, meme kanseri tedavisinin omurgasını oluşturmaya başlamıştır. (15)

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tüm kanserler arasında nadir görülmekle birlikte lenfatik sistemin en sık görülen kanseridir. Agresif ve indolent olarak iki grupta incelenmektedir. Agresif lenfomaların en sık görüleni diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), indolent olanların en sık görüleni ise foliküler lenfomadır. 2018 yılı içerisinde dünyada yaklaşık 450.000 kişiye NHL tanısı koyulmuştur. Türkiye'de ise yıllık vaka sayısı yaklaşık 6000'dir. İlk olarak 1969 yılında antrasiklinlerin keşfiyle birlikte, antrasiklinler NHL KT protokollerinin en önemli ilacı olmuştur ve halen altın standart tedavinin parçasıdır (16). Günümüzde uygun hastalarda mevcut standart tedavi olan Siklofosfamid- Doksorubisin-Vinkristin-Prednizon (CHOP) rejimine rituksimab eklenerek kullanılmaktadır (17).

Hodgkin Lenfoma (HL) NHL'den de daha nadir görülen Reed-Sternberg hücresi kökenli hematolojik bir kanserdir. İlk olarak 1832 yılında İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından otopsi serilerinde dalak büyüklüğü ve lenfadenopati saptanması ile tanımlanmıştır, fakat 1990'lı yılların sonuna kadar kanserin kaynağı tam olarak belirlenememiştir (18). 2018 yılı içerisinde dünyada yaklaşık 90.000 kişiye HL tanısı koyulmuştur. Türkiye'de ise yıllık yaklaşık 1500 vaka ortaya çıkmaktadır. İlk olarak 1975 yılında Bonadonna ve arkadaşları tarafından Avrupa'da kullanılmaya başlanan antrasiklin içeren KT rejimi hızla tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (19). Bulunduğu günden beri Doksorubisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin (ABVD) KT rejimi HL'nin ilk basamak tedavisi olmakla beraber günümüzde risk skorlamaları ile doz azaltımı yapılarak kronik KT toksisitelerinin önüne geçilebilmektedir (20).

Erişin sarkomları nadir görülen kanserlerdir ve erişkin kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. Sarkomların yaklaşık %80'i yumuşak dokudan köken almaktadır. Büyük çoğunluğu ekstremitelerden köken alsa da, abdominal boşluk, retroperiton ve baş-boyun olmak üzere vücudun herhangi bir yerinden köken alabilmektedirler. Hastaların %10'u tanı anında metastatiktir ve bu metastazların yaklaşık %90'ı akciğerde görülmektedir. Tanı anında metastatik olmayan veya ameliyat edilmeye uygun akciğer metastazları olan hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım % 25-40 arasında seyretmektedir (21). Yumuşak doku sarkomlarının adjuvan tedavisinde antrasiklinler önemli bir yer tutmaktadır ve antrasiklin içeren KT rejimlerinin yaşam süresini uzattığını gösteren ilk veriler 1970'li yıllarda yayınlanmıştır. 1997 yılında 1568 hasta üzerinde yapılan meta analizde antrasiklin içeren KT rejimlerinin 10 yıllık sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (22). Yine 2008 yılında Pervaiz ve arkadaşlarının 1953 hastayı inceleyerek yaptığı meta-analizde de benzer sonuçlar görülmüştür (23).

2.3. Antrasiklinler

Antrasiklinlerin en bilineni olan doksorubisinin tarihi 1950'lerde, Farmitalia adlı bir İtalyan araştırma şirketinin bakterilerden üretilen kanser tedavisi bulma çalışmalarına dayanır. 13. yüzyıldan kalma bir kale olan ''*castel de monte*'' civarından elde edilen bir toprak numunesinde yeni bir *streptomyces peucetius* suşu izole edilmiş ve bu bakterinin ürettiği kırmızı renkli bir antibiyotığın fareler üzerinde yapılan deneylerde kanser hücrelerini öldürmede başarılı olduğu gösterilmiştir (24).

Antrasiklinler 1970'li yıllarda kanser tedavisinin mihenk taşlarından biri haline gelmiştir. Doksorubisin 1974 yılından beri DSÖ'nün temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. Günümüzde klinik pratikte doksorubisin, idarubisin, daunorubisin ve epirubisin kullanılmaktadır. Benzer moleküller olmalarına rağmen kullanım alanları açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Doksorubisin başta hodgkin lenfomalar olmak üzere meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, akciğer kanseri gibi birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. İdarubisin genellikle akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde ilk basamakta tercih edilmekle birlikte, akut lenfositik lösemi (ALL) ve kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde de yeri vardır. Daunorubisin,

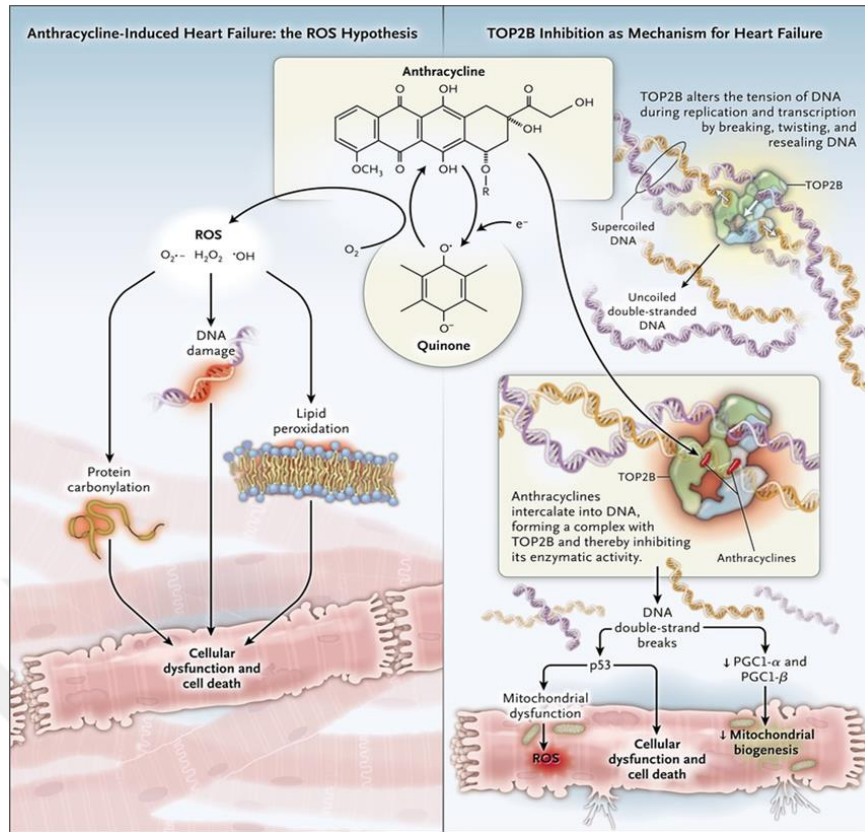
idarubisine benzer şekilde öncelikle hematolojik kanserlerde kullanılmaktadır. İlk olarak 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanan epirubisin ise doksorubisin ile benzer endikasyonlarda kullanılmaktadır.

2.4. Antrasiklin Tedavisi ile İlişkili Kardiyotoksisite

Antrasiklin kullanıma bağlı gelişen kardiyotoksisitenin moleküler ve genetik mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır. KT'ye ikincil gelişen kardiyotoksisite, ilaçların kardiyomiyositler üzerindeki etkisine göre tip 1 ve tip 2 olarak iki bölümde incelenmektedir. Tip 1 kardiyotoksisite, kardiyomiyositlerin nekroz veya apopitoz sonucu ölmesi olarak tanımlanmaktadır ve geri dönüşümsüzdür. Tip 2 kardiyotoksisite ise kardiyomiyositlerin disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır ve geri dönüşümlü olabilmektedir. Antrasiklin toksisitesi hücre ölümü ile ilişkili olduğundan Tip 1 kardiyotoksisite olarak değerlendirilmektedir (25).

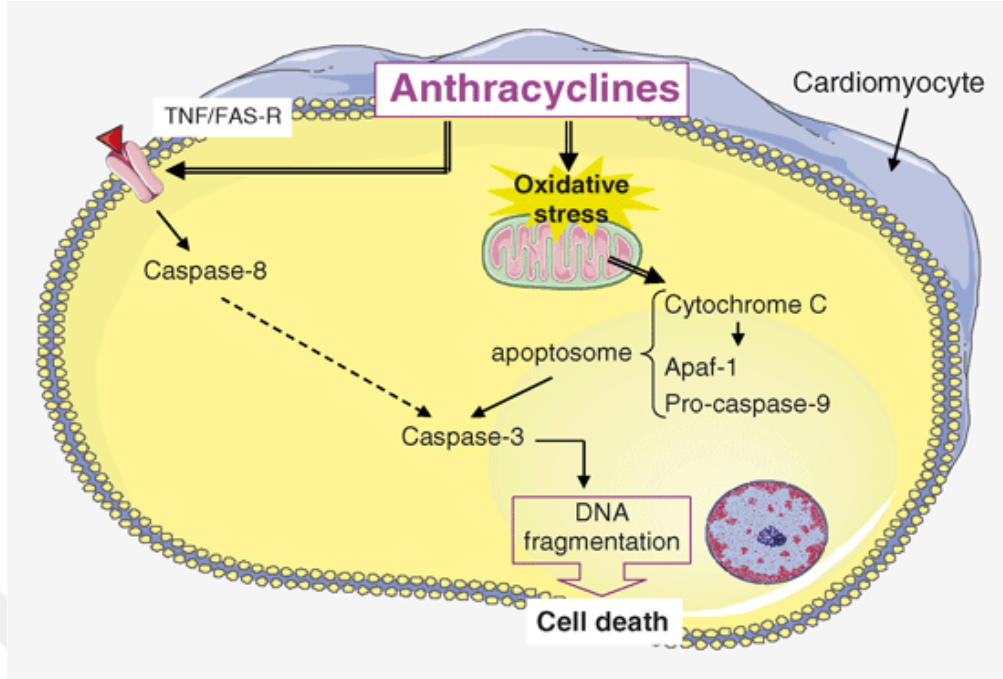
Antrasiklinler deoksiribo nükleik asite (DNA) bağlanarak topoizomerez-II (TOP2) enziminin aktivitesine engel olurlar. Bunun sonucunda DNA hasarı ortaya çıkar ve bu durum hücre ölümüne neden olur (26).

Bir diğer mekanizma ise antrasiklinlerin metabolizmaları sonucu ortaya çıkan maddelerin indirgenmesiyle oluşan serbest oksijen radikalleridir. Özellikle doksorubisinin mitokondrideki nikotinamid adenin dinükleotit dehidrogenaz (NADH) ile indirgenmesi sonucunda ortaya çıkan semikinon, serbest oksijen radikali oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Antrasiklin ilişkili hücre hasarının gelişim mekanizması [Douglas B. Sawyer,2013'den (Ref.26) izin alınarak kullanılmıştır.]

Ayrıca doksorubisin-demir kompleksinin fenton reaksiyonuna sebebiyet vererek serbest oksijen radikali oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ortaya çıkan bu serbest oksijen radikalleri apoptoz yolakları üzerinden hücre ölümüne neden olmaktadır. Özellikle kaspaz 9 ve kaspaz 3 aktivasyonu mitokondriyal porlardaki geçirgenliği artırarak sitokrom C'nin sitoplazmaya salınmasına neden olur (27). (Şekil 2.2) Bütün bunlara ek olarak doksorubisin'in kendisi mitokondriyal fosfolipidlere ve mitokondri iç zarı proteini olan kardiyolipinlere bağlanarak sitokrom C'nin sitoplazma dışına salınmasını arttırmaktadır.



Şekil 2.2. Kardiyomyositlerdeki artmış apoptozdan sorumlu hücresel mekanizmalar
[Delemasure S, 2006'dan izin alınarak (Ref.27) kullanılmıştır.]

Antrasiklinler en etkili kemoterapötik ajanlardan biridir, fakat kalp yetmezliğine neden oldukları bilindiğinden dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Yapılan retrospektif analizlerde hastaların %2,2'sinde kalp yetmezliği semptomlarının geliştiği görülmüştür. Çalışmalarda genellikle kalp yetmezliği bulguları gelişen hastalar tespit edildiğinden, asemptomatik sol ventriküler disfonksiyonu gelişen hasta sayısının daha fazla olduğu düşünülmektedir (4).

Kalp yetmezliği gelişimi açısından kümülatif antrasiklin dozu büyük önem arz etmektedir. Toplam doz $550\text{mg}/\text{m}^2$ 'yi geçtikten sonra kalp yetmezliği gelişiminin belirgin şekilde arttığı bilinmektedir. Öte yandan son yapılan çalışmalar doz bağımlı olarak düşük dozlarda dahi kalp yetmezliği gelişme riskinin olduğunu göstermektedir (25) (Tablo 2.1). Ayrıca kullanılan antrasiklin çeşidine bağlı olarak kalp yetmezliği gelişme riski değişiklik göstermektedir (28) (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Kümülatif doksorubisin dozuna bağlı kalp yetmezliği gelişme riski

Kümülatif doz (mg/m ²)	Kalp Yetmezliği Gelişme Riski (%)
150	0,2
300	1,6
450	3,3
600	8,7

Tablo 2.2. Doksorubisinin hızlı infüzyonu referans alınarak hazırlanan antrasiklin denklik dozu

İlaç	Rölatif Kardiyotoksisite	Aşıldığında KY insidansında > %5 artışa neden olan kümülatif doz (mg/m ²)
Doksorubisin	1	400
Epirubisin	0,7	900
Daunorubisin	0,75	800
İdarubisin	0,53	150

Antrasiklin tedavisine ikincil gelişen kardiyotoksisite erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken kardiyotoksisite son antrasiklin uygulaması sonrasındaki 3 ayı kapsamaktadır. Genelde toplam dozla ilişkisiz olup; aritmiler, perikardiyal efüzyon, ST-T değişiklikleri, miyokardit-perikardit ve ani ölüm ile ilişkilidir. Geç kardiyotoksisite ise toplam doz ile ilişkili olup, tedaviden 15 yıl sonra dahi ortaya çıkabilmektedir ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Geç komplikasyonlar özellikle sağ kalımı uzun hastalarda büyük önem arz etmektedir (29).

2.5. Antrasiklin Tedavisi İlişkili Kardiyotoksisite Gelişiminin Risk Faktörleri

Antrasiklin tedavisine ikincil kalp yetmezliği gelişimindeki risk faktörlerinin başında kümülatif antrasiklin dozu gelmektedir. Diğer risk faktörleri ise tablo 2.3'de verilmiştir ve genetik yatkınlığın da kalp yetmezliğini ön görmede önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Wojnowski ve arkadaşlarının 82 lenfoma hastası üzerinde

yaptığı çalışmada NADPH oksidazı kodlayan ve doksorubisin transportunda görev alan genlerde polimorfizm olduğu saptanmıştır ve bu genetik polimorfizimlerin kalp yetmezliği gelişimini etkileyebileceği gösterilmiştir (30).

Tablo 2.3. Antrasiklin tedavisine ikincil kalp yetmezliği gelişmesinde risk faktörleri

Kümülatif antrasiklin dozu
Yaş>65 veya yaş<4
Kadın cinsiyet
Hipertansiyon
Diyabetes mellitus
Kardiyak hastalık varlığı
Siklofosamid, paklitaksel veya trastuzumab ile tedavi edilmiş olma
Mediastinal radyoterapi
Sigara kullanımı
Obezite
Genetik faktörler

2.6. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastanın Kardiyotoksisite Açısından Takibi

Kardiyotoksisiteyi tespit etmede kullanılan başlıca yöntemler kardiyak görüntüleme [EKO, nükleer görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] ve kardiyak biyobelirteçlerdir.[troponin, brain natriüretik peptit (BNP)]. Takipte kullanılacak yöntem seçilirken tekrarlanabilirliği, ek bilgiler (sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner basınçlar gibi) sağlayabilirliği, radyasyonsuz olması ve kolay ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmalıdır.

Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (ESMO) KT'ye ikincil gelişen kardiyotoksisite rehberine göre kardiyotoksik KT alacak hastaların tedavi öncesi elektrokardiyografi (EKG) sonuçları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF) değerleri ve diyastolik fonksiyon belirteçleri EKO ile mutlaka değerlendirilmelidir. Yüksek riskli olduğu düşünülen hastalar mutlaka bir kardiyoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Bu görüş başta ESC, ASE ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) olmak üzere birçok grup tarafından da desteklenmektedir. Rutin kardiyak

biyobelirteç takibi önerilmemekle beraber, yüksek riskli hastalarda veya yüksek doz antrasiklin tedavisi alacak hastalarda kardiyak biyobelirteç takibinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (31).

ESC'nin 2016 yılında yayınlanmış olan kanser tedavileri ve tedavi sırasında gelişen kardiyotoksisite kılavuzunda, kardiyotoksik tedavi öncesinde her hastaya bazal riski belirlemek amacıyla EKO yapılması önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda (EKO'su normal olan ve klinik risk faktörü olmayan) 200mg/m² doksorubisin veya eşdeğeri kümülatif dozdan sonra takip yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise (bazal EKO'sunda normal dışı bulgusu veya klinik risk faktörü olan) düşük riskli hastalara göre daha sık EKO yapılması önerilmektedir.

2.7. Sarkopeninin Tanımı

Kas miktarının azalmasına ilişkin tanımlamalar ilk olarak 1989 yılında Rosenberg ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (32). Yaş ile ilgili kas kaybını tanımlamak için sarkopeni terimi (yunanca kas ve yoksunluk eki olan peni'nin birleşimi) kullanılmıştır. Bu terim genellikle yaşlı bireyler için kullanılmasına rağmen sarkopeni gelişimine neden olabilecek başka durumların da olabileceğinden bahsedilmiştir.

2018 yılında Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından sarkopeni tanımı genişletilmiş ve hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10'da (ICD-10) bir kas hastalığı olarak yerini almıştır. Sarkopeni tanısını kolaylaştırmak amacıyla kriterler oluşturulmuştur (5). EWGSOP'un tanımında azalmış kas kuvveti ana kriter olarak seçilmiş olup, kas gücünü ölçmenin kas fonksiyonunu belirlemede en güvenilir parametrelerden biri olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.4). Azalmış kas gücü saptandığında sarkopeni tanısından şüphe edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca sarkopeni şüphesini değerlendirmek için SARC-F (Basit Sarkopeni Sorgulama Formu) ölçeğinin (Tablo 2.5) kullanılmasının belirgin fayda gösterdiği görülmüştür (33). Sarkopeni tanısının azalmış kas kitlesi ve/veya kalitesinin varlığı ile kesinleştirilmesi gerektiği önerilmiştir. Azalmış kas gücü ve azalmış kas kitlesi/kalitesi olan hastada, azalmış fiziksel performans da saptanırsa, yani 3 kriterin de varlığı söz konusuysa, bu durumun ciddi sarkopeni olarak değerlendirilmesi önerilmiştir

Tablo 2.4. Sarkopeni tanısında kullanılması önerilen parametreler

Sarkopeninin Tanımı İçin Kullanılan Parametreler
1) Azalmış kas kuvveti
2) Azalmış kas kitlesi ve/veya kalitesi
3) Düşük fiziksel performans

Tablo 2.5. SARC-F ölçeği

SARC-F Ölçeği		
Bileşen	Soru	Skorlama
Kuvvet	4.5 kg'ı kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukta yürürsünüz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan kalkarken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkânsız=2
Düşmeler	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç=0 1-3 Düşme=1 >4 düşme=2

2.7.1. Sarkopeni Parametrelerinin Ölçülmesi

Kas kuvvetini ölçmenin en ucuz ve basit yöntemi el kavrama gücü ölçüm testidir. Düşük kavrama gücünün varlığı kötü prognozun (uzamış hastane yatışı, artmış fonksiyonel kısıtlılık, azalmış yaşam kalitesi gibi) önemli bir göstergesidir. Doğru bir ölçüm için uygun şekilde kalibre edilmiş el dinamometreleri kullanılmalı ve sonuçlar uygun referans popülasyona göre değerlendirilmelidir. Kullanımı ve uygulaması kolay olduğundan hastanelerde rutin olarak kullanılması önerilmektedir.

Diğer bir yöntem ise 5 defa oturup kalkma testidir. Bu test hastanın kollarını kullanmadan oturduğu yerden ayağa kalkması için gereken süreyi ölçen bir testtir. Hem hastanın kas gücünü hem de hastanın dayanıklılığını ölçmesi açısından önem arz etmektedir.

Kas kitlesini ölçmek için birçok teknik ve metot mevcuttur. Bunlardan yaygın olarak kullanılanlar; dual enerjili X-ray absorpsiometre (DEXA), bioelektriksel impedans analizi (BIA), antropometrik ölçümler ve belirli kas gruplarının görüntüleme yöntemleri ile kesitsel olarak incelenmesidir. MRG ve BT, kas kitlesi ölçümünde girişimsel olmayan yöntemler arasında altın standart olarak görülmektedir.

Günümüzde BT birçok hastalığın tanısında ve takibinde kullanılmakla beraber en yaygın kullanımı kanser hastalığıdır. Özellikle kanser evrelemesi ve tedavi yanıtında sıklıkla BT kullanılmaktadır. Bu teknik, vücut kompozisyonunu gösterme açısından diğer tekniklerden üstündür. Özellikle L3 vertebra seviyesindeki kas kitlesinin tüm vücut kas kitlesi ile belirgin şekilde uyumlu olduğu ve prognozu ön görmede önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diğer lumbal vertebra seviyelerindeki kas kitlelerinin ve bilateral psoas kas kitlesinin de tüm vücut kas kitlesini ön görmede faydalı olabileceği gösterilmiştir.

DEXA günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar güvenilir bir yöntem olarak kabul edilse de farklı firmaların cihazları arasında sonuçlar farklılık gösterebilmektedir. DEXA vücut boyutundan belirgin şekilde etkilendiğinden sonuçları boy veya VKİ'ye göre düzeltmek gerekmektedir. Bu nedenle tüm hasta gruplarının bu yöntemle değerlendirilmesi halen tartışılmaktadır. DEXA yönteminin en önemli avantajı, birkaç dakika içinde tekrarlanabilir olmasıdır. Dezavantajı ise cihazın taşınabilir olmaması ve hastanın hidrasyon durumundan etkilenmesidir.

BIA yöntemi ile direkt olarak kas kitlesi ölçülememekte, tüm vücudun elektrik iletkenliği değerlendirilerek kaslar hakkında yorum yapılabilmektedir. BIA yönteminin en önemli avantajı ekipmanının ucuz ve taşınabilir olması ve yaygın olarak bulunabilmesidir. DEXA'da olduğu gibi farklı firmaların cihazlarıyla farklı sonuçlar alınabilmektedir ve sonuçlar hastanın hidrasyon durumundan etkilenebilmektedir. Rutin olarak vücut büyüklüğüne göre düzeltme önerilmemekle birlikte eğer ilgili veriler mevcutsa düzeltme yapılabilmektedir.

Antropometrik ölçümler genel olarak nutrisyon durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadırlar. Özellikle baldır çevresi ölçümü yaşlı hastalarda prognozu

göstermede faydalıdır. Her ne kadar kas kitlesini gösterme açısından yetersiz olsa da diğer yöntemlere erişilemeyen koşullarda fikir vermesi açısından önemlidir.

Fiziksel performans tüm vücut fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu çok boyutlu konsept sadece kasları değil santral ve periferik sinir sistemini de kapsamaktadır. Fiziksel performans birçok şekilde ölçülebilmektedir. Yürüyüş hızı testi, kısa fiziksel performans testi (KFPT), süreli kalk ve yürü testi ve 400 metre yürüyüş testi bunların en yaygın kullanılanlarıdır.

Bu fiziksel performans testlerinin hepsi rutin klinik koşullarda uygulanabilmektedir. Fakat sarkopeni ilişkili sonuçları göstermedeki üstünlüğü açısından EWGSOP tarafından önerilen test yürüyüş hızı testidir. KFPT sonuçları da prognozu öngörmeye etkili olsa da genelde klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Benzer şekilde 400 metre yürüyüş testi ve süreli kalk ve yürü testi de mortalite ve morbiditeyi ön görmeye başarılıdır, fakat yürüyüş hızı testine göre uygulama zorlukları mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırma bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. 2014-2018 yılları arasında başvurmuş kanser hastalarından; antrasiklin içeren KT rejimi almış, KT öncesi L3 ve L4 vertebra seviyesini içeren uygun abdomen BT'si olan, KT öncesi ve sonrası uygun EKO'su olan 18 yaş ve üzeri hastaların verileri incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler, laboratuvar sonuçları, hastalara uygulanan KT türleri, hastaların KT'ye cevapları ve ortaya çıkan KT toksisiteleri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Kardiyotoksosite için, antrasiklin tedavisi almış olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılmış olan EKO görüntülemelerinin raporları değerlendirilmiştir. Sarkopeninin değerlendirilmesi için hastaların antrasiklin tedavisi öncesinde çekilen L3 ve L4 vertebra düzeyini de içine alan abdomen BT görüntüleri incelenmiştir.

3.3. Ekokardiyografi Verilerinin Analizi

Hastaların değerlendirilen EKO raporlarından aşağıdaki veriler kullanılmıştır.

-Ejeksiyon Fraksiyonu

-Sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, aortik çap ve sol atriyum ön ve arka çapı

- Sağ ventrikül bazal çapı, sağ ventrikül mid çapı, sağ ventrikül uzun eksen çapı ve sağ ventrikül diyastol sonu alanı

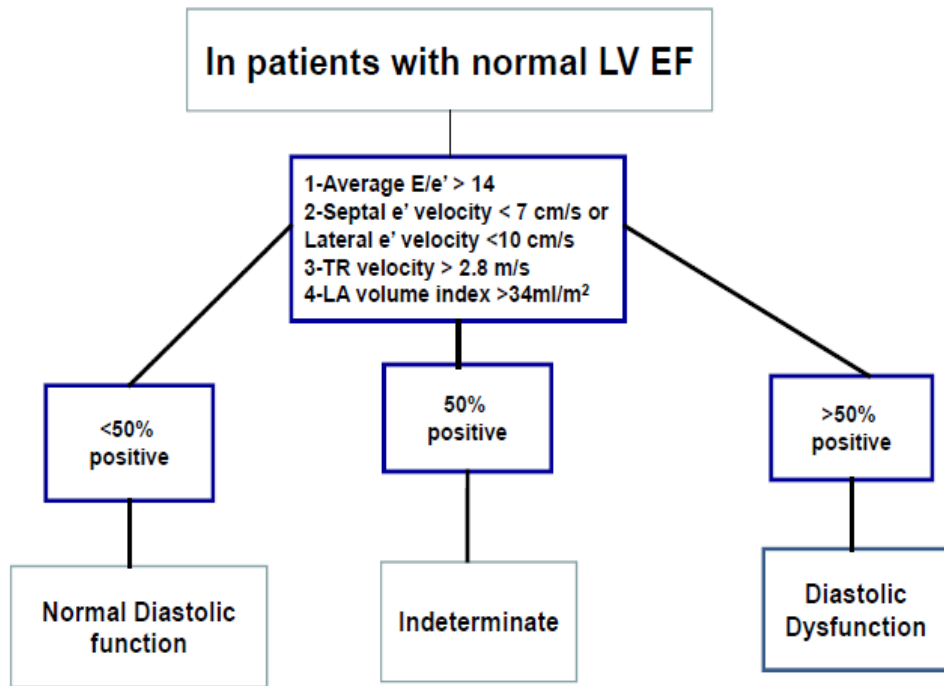
-Sistolik pulmoner arter basıncı, aortik ve pulmoner pik velositeleri, kapak yetmezlikleri, transmitral diyastolik akımlar ve erken ve geç ventriküler akımlar

-Pik sistolik, pik erken diyastolik ve pik geç diyastolik hızlar

3.4. Ekokardiyografi Sonuçları ile Kardiyotoksitenin Tanımlanması

Antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksisite tanımı için sistolik disfonksiyon açısından ESC kriterleri, diyastolik disfonksiyon açısından ise ASE kriterleri göz önüne alınmıştır (28, 34).

ESC'ye göre antrasiklin tedavisi sonrası EF'de %10'dan fazla azalma olması ve EF değerinin normal değerinin altına inmesi kardiyotoksisite olarak tanımlanmıştır. ASE'ye göre diyastolik disfonksiyon için belirlenen 4 kriterden en az üç tanesinin birlikte olması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon tanı algoritması

3.5. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Analizi

Çalışmada yer alan hastaların antrasiklin tedavisi öncesi çekilen abdomen BT tetkikleri incelenmiştir. BT tetkikleri sonucu elde olunan transvers (aksiyal) plandaki BT görüntüsünden, umbilikus seviyesindeki (dördüncü ve beşinci lomber disk pozisyonu) kesitte yer alan farklı dansitedeki dokuların dansite eşik değerleri göz önüne alınarak total yağ hacmi (TFV), subkutan yağ hacmi (SFV), visseral yağ hacmi (VFV), total kas hacmi (TMV), total kas yağ hacmi (TMFV) ve total abdominal alan (TAA) ölçümü yapılmıştır. BT Hounsfield birim (HU) eşikleri,

iskelet kası için 30 ile 150 HU ve subkütanöz ve intramüsküler adipoz doku için ise -190 ile -30 HU olarak seçilmiştir. TFV'yi ölçmek için, cilt yüzeyi etrafında bir imleç ile bir çizgi çizilmiştir. Daha sonra umbilikal seviyedeki abdominal alandaki kesitsel yağ içeriğini belirlemek için otomatik algoritma ile HU eşik değeri -30 ile -190 değerleri kullanılarak hacim ölçümü yapılmıştır. Subkutan yağ hacmi, subkutan yağ dokusunun manuel olarak görüntüdeki alanı belirlendikten sonra yapılmıştır. VFV ölçümü, TFV'den VFV'nin çıkarılması ile hesaplanmıştır. Total kas kütlesi hacmi psoas, erector spina, quadratus lumborum, transversus abdominis, dış ve iç oblik ve rektus abdominis kaslarının hacimlerinin toplamı alınarak hesaplanmıştır. TMV için kas sınırları manuel olarak görüntü üzerinde belirlenmiş ve 30-150 HU eşik değeri ile otomatik algoritma kullanılarak ölçülmüştür. TMFV, kas alanındaki yoğunluk eşik değerini -30 ile -190 HU olarak seçerek otomatik olarak hesaplanmıştır.

3.6. Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları ile Sarkopeninin Tanımlanması

Sarkopeni için 3 farklı tanım kullanılmıştır. Bunlar L3-SMI, L4-SMI ve PMI'dır. L3 ve L4 SMI değeri L3 ve L4 vertebra seviyesinden geçen kesitlerdeki kas hacimlerinin toplamının (Şekil 3.2) hastanın boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. PMI değeri ise bilateral psoas kas hacimleri (Şekil 3.3) toplamının hastanın boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. L3 ve L4 seviyesinden yapılan kas ölçümlerinin radyolojik görüntüsü



Şekil 3.3. Bilateral psoas kas ölçümünün radyolojik görüntüsü

Sarkopeni tanısı için cinsiyete özgü eşik değerler tablo 3.1’de gösterilmiştir (35, 36).

Tablo 3.1. Cinsiyete özgü göre L3-SMI, L4 SMI ve PMI sarkopeni eşik değerleri

	Erkek	Kadın
L3 SMI	< 45,4 cm ² /m ²	< 34,4 cm ² /m ²
L4 SMI	< 41,3 cm ² /m ²	< 34,2 cm ² /m ²
PMI	< 6,36 cm ² /m ²	< 3,92 cm ² /m ²

3.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler *Statistical Package for the Social Science* 20.0 (SPSS) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ya da ordinal değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değil ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Kardiyotoksisite ile ilişkili bağımsız değişkenlerin tespiti için çok değişkenli analiz, lojistik regresyon testi kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizde $\alpha \leq 0.20$ olan değişkenler çok değişkenli analiz modeline dâhil edildi. Bunların dışında daha önceki çalışmalarda kardiyotoksisite ile ilişkisi gösterilen faktörlerden bu çalışmada değerlendirilmiş olanlar da çok değişkenli analize dâhil edildi. L3-SMI, L4-SMI ve PMI ayrı ayrı olarak üç farklı çok değişkenli analizde değerlendirildi. Her analiz bir adet kas indeksi içermiş olup diğer değişkenler sabit tutuldu. Çok değişkenli analiz için ‘‘backward selection’’ yöntemi kullanıldı ve $p \leq 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Antrasiklin Tedavisi Alan Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya kriterlere uygun 166 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, VKİ ortalamaları, ek hastalıkları ve aldıkları doksorubisin dozlarını içeren demografik özellikleri tablo 4.1’de verildi. Ortanca yaş 48,5’tir. [Çeyrekler arası aralık (IQR)=38-60] 75 hasta (%45,2) erkekti, 91 hasta (%54,8) kadındı. En sık görülen tanı lenfomadır (%49,4). Ortanca doksorubisin dozu 238,3 (IQR=195,0-295,3) mg/m²’dir. Ortanca takip süresi 23 aydır.

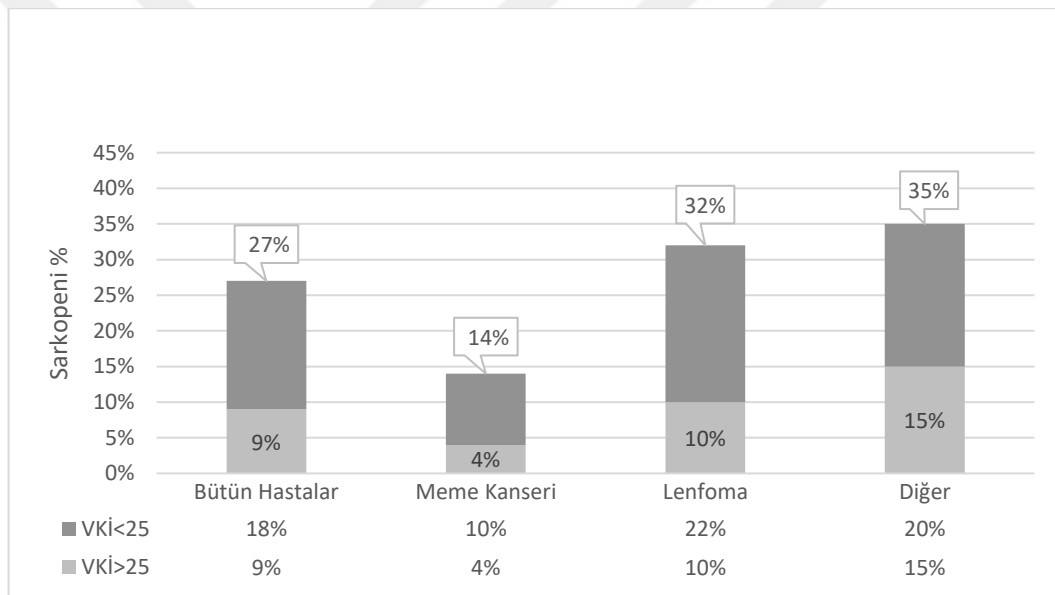
Tablo 4.1. Antrasiklin tedavisi alan hastaların bazal özellikleri

	Tüm Hastalar (n=166)
Yaş (ortanca (IQR))	48,5 (38-60)
Cinsiyet	
Erkek	75 (% 45,2)
Kadın	91 (% 54,8)
Tanı	
Meme Kanseri	50 (% 30,1)
Lenfoma	82 (% 49,4)
Diğerleri	34 (%20,5)
Kemoterapi Rejimi	
AC	39 (% 23,5)
CAF	11 (% 6,6)
Trastuzumab	9 (%5,4)
CHOP	57 (% 34,3)
ABVD	10 (% 6,0)
İMA	8 (% 4,8)
Diğer Rejimler	41 (% 24,7)
Göğüs Radyoterapi Öyküsü	
Evet	47 (% 28,3)
Hayır	119 (% 71,7)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²) (ortanca (IQR))	26,0 (23,0-29,8)
Antrasiklin Dozu (mg/m²) (ortanca (IQR))	238,3 (195,0-295,3)
Ek Hastalıklar	
Diyabetes Mellitus	14 (% 8,4)
Hipertansiyon	22 (% 13,3)
Koroner Arter Hastalığı	10 (% 6,0)

IQR: Çeyrekler Arası Aralık AC: Doksorubisin+ Siklofosfamid; CAF: Doksorubisin+ Siklofosfamid+ Florourasil CHOP: Doksorubisin+ Siklofosfamid+ Vinkristin+ Prednizon; ABVD: Doksorubisin+ Bleomisin+ Vinblastin+ Dakarbazin; İMA: İfosfamid+ Mesna+ Doksorubisin

4.2. L3 SMI, L4 SMI ve PMI Tanımlamalarına Göre Sarkopenik Olan Hastaların Karakteristik Özellikleri

L3-SMI'ya göre 33 (19,9 %) hasta, L4-SMI'ya göre 17 (%10,2) hasta ve PMI'ya göre 45 (27.1%) hasta sarkopeni kriterini karşıladı. Bu kriterlere göre sarkopenik olan hastalar, sarkopenik olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında; yaş, kardiyovasküler hastalık varlığı ve alınan adriamisin dozları arasında fark olmadığı görüldü. Sarkopenik gruptaki hastaların VKİ değerinin sarkopenik olmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca erkek cinsiyet ile kadın cinsiyet karşılaştırıldığında erkeklerde sarkopeni oranının kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü. (Tablo 4.2) Öte yandan sarkopenik hastaların yaklaşık 3'te birinin VKİ'sinin 25'ten büyük olduğu görüldü. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Bütün hasta grubunda ve kanser alt gruplarında PMI kriterine göre sarkopeni oranları

Tablo 4.2. L3-L4 SMI ve PMI kriterlerine göre sarkopenik olan hastaların karakteristik özellikleri

	PMI Kriterine Göre Sarkopeni		L4- SMI Kriterine göre Sarkopeni		L3-SMI Kriterine göre Sarkopeni				
	Sarkopenik Hastalar (n=45)	Sarkopenik Olmayan Hastalar (n=121)	p	Sarkopenik Hastalar (n=17)	Sarkopenik Olmayan Hastalar (n=149)	p	Sarkopenik Hastalar (n=33)	Sarkopenik Olmayan Hastalar (n=133)	p
Yaş	50 (19-73)	48 (18-74)	0,330	45 (24-72)	49 (18-74)	0,958	48 (18-72)	49 (19-74)	0,907
Cinsiyet Erkek Kadın	32 (%42,7) 13 (%14,3)	43 (%57,3) 78 (%85,7)	<0,001	14 (%18,7) 3 (%3,3)	61 (%81,3) 88 (%96,7)	0,001	27 (%36,0) 6 (%6,6)	48 (%64,0) 85 (%93,4)	<0,001
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	9 (%34,6)	17 (%65,4)	0,348	2 (%7,7)	24 (%92,3)	1,000	5 (%19,2)	21 (%80,8)	0,928
Doksozürubisin Dozu (mg/m ²)	254,74	236,55	0,239	200,00	239,07	0,191	229,92	239,02	0,532
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	23,19	27,08	<0,001	22,23	26,56	0,001	22,23	27,08	<0,001

4.3. Sarkopeni ile Antrasiklin Kullanıma Bağlı Gelişen Kardiyotoksisite Arasındaki İlişki

Hastaların tedavi öncesi sarkopeni durumu cinsiyete özgü sınırlara göre (Bkz. Tablo 3.1) belirlendi. Hastalarda antrasiklin tedavisi sonrası kardiyotoksisite gelişip gelişmediği ESC ve ASE kriterlerine göre değerlendirildiğinde 27 (%16,3) hastada kardiyotoksisite geliştiği tespit edildi. 18 (%10,8) hastada sistolik disfonksiyon ve 9 (%5,4) hastada ise diyastolik disfonksiyon olduğu görüldü.

Kardiyotoksisite oranları, sarkopenik olan hastalarda, olmayanlardan daha yüksek bulundu (PMI'ya göre sarkopenik olanlarda ve olmayanlarda kardiyotoksisite oranları sırasıyla %31'e karşın %11, $p=0.002$; L3-SMI için sırasıyla %33'e karşın %12 $p=0,004$; L4-SMI için sırasıyla %35'e karşın %14, $p=0,032$). Çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, obezite, kardiyovasküler hastalık ve antrasiklin dozu değerlerine göre düzeltme uygulandığında, BT ile ölçüm yapılan üç farklı iskelet kası indeksinden herhangi birinde sarkopenik olmanın kardiyotoksisite riskini bağımsız ve anlamlı olarak arttırdığı bulundu (Tablo 4.3). Bu 3 indeks içinde duyarlılığı en yüksek olan ve özgüllüğü en düşük olan PMI olarak bulundu (PMI'nın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %52 ve %78; L3-SMI'nın sırasıyla %41 ve %84; L4-SMI'nın %22 ve %92).

Tablo 4.3. Kardiyotoksisite gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli analiz sonucu

	Kardiyotoksisite	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	N (%)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Yaş					
<65 (ref.)	22 / 138 (%16)	1,15	0,80		
≥65	5 / 28 (%18)	(0,39-3,34)			
Cinsiyet					
Kadın (ref.)	13 / 91 (%14)	1.38	0,45		
Erkek	14 / 75 (%19)	(0,60-3,15)			
Tanı					
Meme Kanseri (ref.)	5 / 50 (%10)		0,35		
Lenfoma	15 / 82 (%18)	2,02 (0,68-5,94)			
Diğer	7/ 34 (%21)	2,33 (0,67-8,09)			
Kardiyovasküler Hastalık					
Hayır (ref.)	20 / 140 (%14)	2.21	0,12		
Evet	7 / 26 (%27)	(0,82-5,93)			
Doksorubisin Dozu (mg/m²)					
< ortalanca (ref.)	13 / 81 (%16)	0,90	0,80		
≥ ortalanca	12 / 82 (%15)	(0,38-2,10)			
Trastuzumab					
Hayır (ref.)	5 / 41 (%12)	NA	NA		
Evet	0 / 9 (%0)				
Göğüs Radyoterapisi					
Hayır(ref.)	21 / 119 (%18)	0,68	0,45		
Evet	6 / 47 (%13)	(0,26-1,81)			
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)					
≥25 (ref.)	12 / 96 (%13)	0,52	0,13		
<25	15 /70 (%21)	(0,23-1,20)			
Sarkopeni (PMI'ya göre)					
Hayır				4,39	
Evet	13 / 121 (%11)	3,75	0,002	(1,81-10,65)*	0,001
	14 / 45 (%31)	(1,60-8,81)			
Sarkopeni (L3-SMI'ya göre)					
Hayır				4,14	
Evet	16 / 133 (%12)	3,66 (1,50-8,93)	0,004	(1,67-10,31)*	0,002
	11 / 33 (%33)				
Sarkopeni (L4-SMI'ya göre)					
Hayır				3,65	
Evet	21 / 149 (%14)	3,32 (1,11-9,95)	0,032	(1,21-11,0)*	0,022
	6 / 17 (%35)				

Yapılan alt grup analizinde ise meme kanseri, lenfoma ve diğer kanser gruplarında kardiyotoksisitenin, sarkopenik olan bireylerde sarkopenik olmayanlardan daha yüksek olduğu ancak, aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. PMI'ya göre sarkopenik olan hastalarda kanser alt tipine göre kardiyotoksisite riski

		Kardiyotoksisite (+) N (%)	p
Bütün Hastalar	Sarkopenik	14 / 45 (%31)	0,002
	Sarkopenik değil	13 / 121 (%11)	
Meme Kanseri	Sarkopenik	2 / 7 (%29)	0,14
	Sarkopenik değil	3 / 43 (%7)	
Lenfoma	Sarkopenik	8 / 26 (%31)	0,066
	Sarkopenik değil	7 / 56 (%13)	
Diğer Kanserler	Sarkopenik	4 / 12 (%33)	0,21
	Sarkopenik değil	3 / 22 (%14)	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, BT incelemesinde sarkopenik olan hastalarda antrasiklin içeren KT rejimleri ile tedavi sonrası kardiyotoksisite riskinin sarkopenik olmayanlara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik. Kullandığımız üç iskelet kası indeksi arasında kardiyotoksisiteyi ön görme açısından duyarlılığı en yüksek olan PMI idi.

Sarkopeninin kanser prognozunu kötüleştirdiği ve kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen toksisiteyi artırdığı bilinmektedir. Son zamanların popüler araştırma konusu olan miyokinlerin (kas ilişkili sitokinler) karaciğer, yağ dokusu ve pankreas beta hücreleri gibi endokrinolojik fonksiyonları da olan hücreler üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (37). Kas hücrelerinin bu fonksiyonlarından dolayı kanser hastalığının seyri, hastanın tedaviye yanıtı, tedavi ilişkili yan etkiler ve hastalığın prognozu ile yakın ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir. Kanser hastaları arasında sarkopenik olan bireylerin mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kasahara ve arkadaşlarının ileri evre mesane kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada PMI'sı düşük hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (38). Benzer şekilde meme kanserli ve lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda da sarkopenik hastalarda mortalitenin ve morbiditenin artmış olduğu gösterilmiştir (39, 40). Prado ve arkadaşları tarafından metastatik meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada sarkopenik hastalarda kapesitabin toksisitesinin arttığı görülmüştür (11). Over kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise sarkopenik hastalarda platin tedavisinin daha ciddi yan etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (41).

Pediyatrik Ewing sarkomlu hastalarda yapılan bir çalışmada VKİ'nin düşük olmasının antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi artırdığı görülmüştür (42). Öte yandan meme kanserli hastalarda ise obezitenin, antrasiklin ilişkili kardiyotoksisiteyi artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar bu iki sonuç birbiriyle çelişki içerisinde gibi görünse de, obezite varlığı sarkopeniyi dışlamamaktadır. $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların yaklaşık %25'inin sarkopenik olduğu tespit edilmiştir (43). Bizim bulgularımız sarkopeni varlığının

kardiyotoksisiteyi öngören ana belirteç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle sarkopeni, risk sınıflandırmasında VKİ'den ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Bulgularımız antrasiklin içeren KT rejimi alan sarkopenik hastaların kardiyotoksisite geliştirmeye daha yatkın olduklarını göstermektedir. Kanser hastalarında kardiyak disfonksiyon ve atrofinin iskelet kası kaybıyla yakın ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir. İlk olarak 1968 yılında Burch ve arkadaşları kanser hastalarının kalp boyutlarının küçük olduğunu ve EKG'de QRS dalga boylarının küçük olduğunu belirtmiş, bu durumun kardiyak atrofi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (44). Benzer şekilde kanserli fare modellerinde de kardiyomiyositlerin küçülmesine bağlı olarak kardiyak kitle kaybı yaşandığı, fibrozis geliştiği ve bunun sonucunda kardiyak fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (45-47). Kazemi ve arkadaşları, metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık %30'unda tedavi öncesi kardiyak bozukluk [EF< %50, bozuk global sistolik longitudinal myokardiyal strain (GLS) veya diyastolik disfonksiyon] tespit etmişlerdir. Kardiyak bozukluk tespit edilen hastaların ise %53'ünde sarkopeni saptanmıştır. Üstelik KT sonrası hastaların sol ventrikül kitlesinde kayıp ortaya çıkmış olup, bu kaybın iskelet kası [odds oranı (OR) = 4,5 %95 CI: 1,4-14,8, P=0,01] ve yağ kaybı (OR 10,0 %95 CI 2,7-36,7, p<0,001) miktarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (48, 49). Bütün bu bulgular sarkopeni ve kardiyotoksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Antrasiklinler; meme kanseri, lenfomalar ve yumuşak doku sarkomlarının tedavisinin omurgasını oluşturan ajanların başında gelmektedir. Günümüzde birçok yeni hedefe yönelik ilaç bulunmuş olsa da tedavi yanıtını arttırmak amacıyla antrasiklin ile kombine edilmiş KT rejimleri sıklıkla tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri kullanıma girdiği 1960'lı yıllardan beri görülmektedir ve antrasiklin kullanan hastaların % 2.2'sinde kalp yetmezliği geliştiği bilinmektedir. Antrasiklin kullanımı sonrası meydana gelen kardiyak hasar geri dönüşümsüzdür. Kanserli hastalarda antrasiklin ilişkili kardiyotoksisite gelişimine neden olabilecek risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörlerinden bazıları yaş, kümülatif antrasiklin dozu, cinsiyet, bilinen kardiyak hastalığı olmak, göğüse radyoterapi almış olmak ve kardiyotoksik olduğu bilinen kemoterapötik ilaç almış olmaktır (50).

Antrasiklin kullanımına bağılı gelişebilecek kardiyotoksisiteyi erken tanımak ve gerekli önlemleri almak bu noktada ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla kullanılan çeşitli biyobelirteçler mevcuttur. Bir EKO bulgusu olan GLS erken hasar belirteci olarak kullanılmaktadır. GLS’de bazal değere göre %15’lik düşüş kardiyotoksisiteyi ön görmek açısından önemlidir (51). Kardiyak troponin I (CtnI) ve Troponin T, EF düşüşünden önce miyokardiyal hasarı göstermektedir. GLS ölçümü ve cTnI düzeyleri kombine olarak kullanıldığında meme kanserli hastalarda kardiyotoksisite açısından %93 duyarlılık ve %91 negatif prediktif değere sahip olmaktadır (52).

Çalışmamız meme kanserli hastaların %14’ünün, lenfomalı hastaların %32’sinin ve diğer hasta grubunun %35’nin BT kriterlerine göre sarkopenik olduğunu göstermektedir. Sarkopeni tanısının BT ile koyulmasının iki önemli avantajı vardır. Bunlardan ilki hastaların birçoğunun bazal BT görüntülemesi olduğundan ek bir girişime ihtiyaç duyulmamasıdır. İkincisi ise, BT’nin hastaları tedavi öncesi dönemde değerlendirebilme imkânı vermesidir. EF ve GLS’de bozulma, hastaya kemoterapi başladıktan sonra ortaya çıkan parametreler olup, bunlar ortaya çıktığında aslında kardiyak hasar başlamış olmaktadır. BT ise EF ve GLS’nin aksine, yüksek riskli sarkopenik hastaların tedavi öncesi dönemde tespit edilmesi, kardiyoprotektif önlemlerin alınması ve mümkünse alternatif KT rejimi kullanılması gibi avantajlar sağlayabilir.

Kardiyoprotektif önlemlere örnek olarak önceki çalışmalar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) veya beta-blokör kullanımının kardiyotoksisite üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Halen devam etmekte olan Cardiac CARE çalışmasında antrasiklin tedavisi almış hastalar cTnI düzeylerine göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırılmakta, yüksek riskli grupta beta-blokör + ARB kombinasyonunun etkinliği araştırılmaktadır.

Antrasiklinler tipik olarak sistolik disfonksiyon gelişimine neden olsa da, diyastolik disfonksiyon gelişimi de antrasiklin kullanımının yaygın bir sonucudur. Serrano ve arkadaşları meme kanserli hastalarda antrasiklin kullanımı sonrası %58 oranında diyastolik disfonksiyon geliştiğini göstermişlerdir (53). Ayrıca diyastolik disfonksiyon gelişiminin sistolik fonksiyondaki bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir (54, 55). Çalışmamızda 9 (%5.4) hastada diyastolik disfonksiyon

saptandı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PMI'ya göre sarkopenik olan hastalarda sarkopenik olmayan hastalara göre diyastolik disfonksiyon oranında artış bulundu. (%11.1'e karşın %3.3 p=0.062)

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmamız retrospektif tek merkezli bir çalışmadır. Hasta sayısı azdır, heterojen bir hasta grubu vardır ve takip süresi kısadır. Erken miyokardiyal hasar belirteçleri olan GLS ve cTnI değerlendirilmemiştir. Önemli karıştırıcı faktörler olan sigara kullanımı ve ilaç öyküsü bilinmemektedir. Ancak yine de yaş, cinsiyet, obezite, antrasiklin dozu ve kardiyovasküler hastalık durumu gibi faktörlerin de etkilerinin incelenmiş olması ve çok değişkenli analizde bu faktörlere göre düzeltme yapılmış olması ve tüm yukarıda bahsedilen kısıtlılıklara rağmen sarkopeninin kardiyotoksisite riski ile ilişkisinin net olarak ilk kez ortaya konmuş olması çalışmanın güçlü yönüdür.

Sonuç olarak bizim çalışmamız L3-SMI, L4-SMI ve PMI kriterlerinden herhangi birine göre sarkopenik olan hastalarda antrasiklin tedavisine ikincil gelişen kardiyotoksisite riskinin arttığını gösteren ilk çalışmadır. Kanser evrelemesi için çekilen abdomen BT, ek bir maliyet ve radyasyon maruziyeti olmadan sarkopeniyi değerlendirmeyi sağlamaktadır. Antrasiklin tedavisi öncesi sarkopeniyi belirlemek, gelişebilecek kardiyotoksisiteyi ön görme açısından önemli bir parametredir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Doksorubisin tedavisi öncesi hastalar sarkopeni açısından 3 farklı iskelet kası indeksine göre değerlendirilmiş olup PMI kriterine göre hastaların %27'sinin, L3-SMI kriterine göre hastaların %19,9'unun ve L4-SMI kriterine göre ise hastaların %10,2'sinin sarkopenik olduğu saptanmıştır.
2. Doksorubisin tedavisi öncesi ve tedavi sonrası EKO sonuçları karşılaştırıldığında hastaların %16,3'ünde kardiyotoksisite geliştiği saptanmıştır.
3. Sarkopeninin, doksorubisin tedavisi sonrası kardiyotoksisite riskini bağımsız ve anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir.
4. Sarkopeniyi tanımlamak amacıyla kullanılan üç kriter arasında kardiyotoksisiteyi ön görmek açısından duyarlılığı en yüksek olan PMI'dır.
5. Antrasiklin tedavisi planlanan sarkopenik hastalar, kardiyotoksisite açısından yakın takip edilmelidir ve kardiyoprotektif tedavi açısından değerlendirilmelidir.
6. Sarkopeninin düzeltilmesine yönelik beslenme desteği ve egzersiz gibi girişimlerin kardiyotoksisite riski üzerine etkisi araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(6):315.
3. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *The American journal of cardiology*. 2013;112(12):1980-4.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(4):601.
6. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2014;11(3):177-80.
7. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2012;6(4):398-406.
8. Go SI, Park MJ, Song HN, Kim HG, Kang MH, Lee HR, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(5):567-76.

9. Lee JS, Kim YS, Kim EY, Jin W. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202700.
10. Fukushima H, Takemura K, Suzuki H, Koga F. Impact of Sarcopenia as a Prognostic Biomarker of Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
11. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(8):2920-6.
12. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(11):3264-8.
13. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2107-18.
14. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9132):930-42.
15. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9814):432-44.
16. Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: a cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology reports*. 2011;3(3s):e4.
17. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.

18. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(2):116-32.
19. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36(1):252-9.
20. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(3):163-8.
21. Singhi EK, Moore DC, Muslimani A. Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review Of Treatment and New Pharmacotherapies. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2018;43(7):410-29.
22. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet (London, England)*. 1997;350(9092):1647-54.
23. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573-81.
24. Cassinelli G. The roots of modern oncology: from discovery of new antitumor anthracyclines to their clinical use. *Tumori*. 2016;2016(3):226-35.
25. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current cardiology reviews*. 2011;7(4):214-20.
26. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1154-6.
27. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2006;55(2):104-12.
28. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and

- cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
29. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):191-6.
 30. Reichwagen A, Ziepert M, Kreuz M, Gödtel-Armbrust U, Rixecker T, Poeschel V, et al. Association of NADPH oxidase polymorphisms with anthracycline-induced cardiotoxicity in the RICOVER-60 trial of patients with aggressive CD20(+) B-cell lymphoma. *Pharmacogenomics*. 2015;16(4):361-72.
 31. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90.
 32. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997;127(5 Suppl):990s-1s.
 33. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(1):28-36.
 34. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
 35. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*. 2018;8(1):11369.
 36. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, et al. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on

- computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2016;32(11-12):1200-5.
37. Kaji H. Effects of myokines on bone. *BoneKEY reports*. 2016;5:826.
 38. Kasahara R, Kawahara T, Ohtake S, Saitoh Y, Tsutsumi S, Teranishi JI, et al. A Low Psoas Muscle Index before Treatment Can Predict a Poorer Prognosis in Advanced Bladder Cancer Patients Who Receive Gemcitabine and Nedaplatin Therapy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7981549.
 39. Song EJ, Lee CW, Jung SY, Kim BN, Lee KS, Lee S, et al. Prognostic impact of skeletal muscle volume derived from cross-sectional computed tomography images in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;172(2):425-36.
 40. Nakamura N, Hara T, Shibata Y, Matsumoto T, Nakamura H, Ninomiya S, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2043-53.
 41. Staley SA, Tucker K, Newton M, Ertel M, Oldan J, Doherty I, et al. Sarcopenia as a predictor of survival and chemotoxicity in patients with epithelial ovarian cancer receiving platinum and taxane-based chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2020;156(3):695-700.
 42. Brown TR, Vijarnsorn C, Potts J, Milner R, Sandor GG, Fryer C. Anthracycline induced cardiac toxicity in pediatric Ewing sarcoma: a longitudinal study. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(5):842-8.
 43. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_2):ii1-ii9.
 44. Burch GE, Phillips JH, Ansari A. The cachetic heart. A clinico-pathologic, electrocardiographic and roentgenographic entity. *Diseases of the chest*. 1968;54(5):403-9.
 45. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury MA. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *International journal of oncology*. 2011;39(5):1321-6.
 46. Cosper PF, Leinwand LA. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer research*. 2011;71(5):1710-20.

47. Mühlfeld C, Das SK, Heinzl FR, Schmidt A, Post H, Schauer S, et al. Cancer induces cardiomyocyte remodeling and hypoinnervation in the left ventricle of the mouse heart. *PLoS One*. 2011;6(5):e20424.
48. Kazemi-Bajestani SMR, Becher H, Butts C, Basappa NS, Smylie M, Joy AA, et al. Rapid atrophy of cardiac left ventricular mass in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(5):1070-82.
49. Kazemi-Bajestani SMR, Becher H, Butts C, Basappa NS, Smylie M, Joy AA, et al. Undiagnosed cardiac deficits in non-small cell carcinoma patients in the candidate population for anti-cachexia clinical trials. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(4):1551-61.
50. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(12):971-7.
51. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
52. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(5):596-603.
53. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *The oncologist*. 2015;20(8):864-72.
54. Nagiub M, Nixon JV, Kontos MC. Ability of Nonstrain Diastolic Parameters to Predict Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cardiology in review*. 2018;26(1):29-34.

55. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. PLoS One. 2017;12(4):e0175544.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

