T.C.
ANKARA ÜNİVESİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

TRASTUZUMAB İLE TEDAVİ EDİLEN MEME KANSERLİ HASTALARDA KARDİYOTOKSİSİTENİN ERKEN BELİRLENMESİNDE SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN ROLÜ

UZM. DR. YÜKSEL ÜRÜN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. GÜNGÖR UTKAN

2012- ANKARA

T.C.

ANKARA ÜNİVESİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKALRI ANA BİLİM DALI TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

TRASTUZUMAB İLE TEDAVİ EDİLEN MEME KANSERLİ HASTALARDA KARDİYOTOKSİSİTENİN ERKEN BELİRLENMESİNDE SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN ROLÜ

UZM. DR. YÜKSEL ÜRÜN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. GÜNGÖR UTKAN

2012 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

.....Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı....

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Trastuzumab ile tedavi edilen meme kanserli hastalarda kardiyotoksisitenin erken belirlenmesinde serum biyobelirteçlerinin rolü başlıklı, Dr.Yüksel Ürün'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 04 / 2012

Prof.Dr.Fikri İçli
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Hakan Akbulut
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğ.Üy.
Üye

Doç.Dr.Güngör Utkan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğ.Üy.
Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım; Prof.Dr. Fikri İçli, Prof.Dr. Dilek Dinçol, Prof.Dr. Handan Onur, Prof.Dr. Ahmet Demirkazık, Prof.Dr. Hakan Akbulut ve Doç Dr. Filiz Çay Şenler'e; tezimin her aşamasındaki katkılarından dolayı tez danışmanlarım Prof.Dr. Bülent Yalçın ve Doç.Dr. Güngör Utkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin oluşmasındaki katkılarından dolayı; başta hastalarımız olmak üzere, klinik hemşirelerimize, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Laboratuar sorumlusu Nalan Açıkgöz'e, Ankara Tıplılar Vakfı'na ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca sevgi ve desteklerini her daim hissettiğim başta sevgili eşim Aylin ve kızım Selin olmak üzere tüm aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Yüksel ÜRÜN

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay ..... *ii*

Teşekkür ..... *iii*

İçindekiler ..... *iv*

Kısaltmalar dizini ..... *vi*

1. GİRİŞ *1*

2. GENEL BİLGİLER *4*

2.1. Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi **4**

2.2. Kardiyak yapıların metastatik tutulumu **5**

2.3. Kemoterapötiklerin kardiyak komplikasyonları **6**

2.4. Tedavi sırasında kardiyak fonksiyonların takibi **17**

2.5. Diğer kardiyotoksik etkiler **24**

3. GEREÇ ve YÖNTEM *26*

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri **26**

3.2. Çalışmaya alınmama kriterleri **26**

3.3. Çalışma grubu **27**

3.4. Serum biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi **27**

3.5. Kardiyak değerlendirme **27**

3.6. İstatistiksel değerlendirme **28**

4. BULGULAR *29*

5. TARTIŞMA *35*

6. ÖZET *40*

7. SUMMARY *42*

8. KAYNAKLAR *44*

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Kanserli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar 7

Tablo 2.2. Kemoterapi ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu..... 8

Şekil 2.1 Meme kanserli hastalarda kardiyotoksisite gelişiminde risk faktörleri 9

Tablo 2.3. Antineoplastik Tedavi ilişkili kardiyak toksisite 11

Tablo 2.4 Adjuvan Trastuzumab çalışmalarında kardiyotoksisite..... 16

Tablo 2.5. BNP ve NT-proBNP özellikleri..... 20

Tablo 2.6. Natriüretik peptid düzeylerini etkileyen durumlar..... 21

Tablo 3.1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması 28

Tablo 4.1 Hastaların Bazal Özellikleri 29

Tablo 4.2 Trastuzumab Öncesi Özellikler 30

Tablo 4.3 Trastuzumab Öncesi Bazal Özellikler 31

Tablo 4.4 Trastuzumab Sonrası Kardiyak Değerlendirme 32

Tablo 4.5 Kardiyotoksisite Gelişen Hastaların Özellikleri 33

Şekil 4.1 Tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP oranının kardiyotoksisite gelişimini belirlemedeki rolü 34

Tablo 4.6. Çeşitli NT-proBNP eşik değerlerine göre duyarlılık, seçicilik, PPD ve NPD 34

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BB	Beta Blokerler
BNP	B-Tip Natriüretik Peptid
DFB	Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
FDA	Food and Drug Administration
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor
KDH	Kalp Damar Hastalıkları
KİKFB	Kemoterapi ile İlişkili Kardiyak Fonksiyon Bozukluğu
KMP	Kardiyomiyopati
KY	Kalp Yetmezliği
MUGA	Multigated Acquisition
NPD	Negatif Prediktif Değer
NT-proBNP	N-Terminal ProBNP
PPD	Pozitif Prediktif Değer
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVFB	Sol Ventrikül Fonksiyon Bozukluğu
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

Kanser ve kalp-damar hastalıkları (KDH) gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında başta yer alır. İleri yaş her iki hastalık için de risk faktörüdür. Dolayısıyla kanser hastalarında aşikâr KDH veya KDH için artmış risk söz konusudur. Ayrıca kanser ve kanser tedavisi, başta altta yatan KDH ve pulmoner hastalığı olanlar olmak üzere vücut için ilave stres faktörüdür.

Sık kullanılmakta olan kemoterapötiklerden antrasiklinlerin kümülatif doza bağımlı olarak kardiyomiyopati yaptığının anlaşılması ile beraber 1970'lerden itibaren kanser hastalarında kardiyak fonksiyon bozukluğu onkologlar için önemli bir konu olmaya başlamıştır [1]. Aslında tüm antineoplastik ajanlar kardiyotoksisiteye neden olabilir. Kemoterapi ile ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu (KİKFB)'yi; sistolik disfonksiyon, iskemi, aritmiler, perikardit ve trombofili olarak sınıflandırabiliriz. Ayrıca radyoterapi de, koroner arter hastalıklarına; kapaklarda, miyokard ve perikardda fibrotik değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle başta kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar olmak üzere kemoterapi alacak tüm hastaların, optimal tedavi için detaylı bir kardiyak değerlendirmeden geçmesi gereklidir. Uygun hastalarda, erken dönemde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler (BB), antiplatelet ve antikoagülanların kullanımı kemoterapötiklerin kardiyotoksik etkilerinin azaltılmasında yararlı olabilir. Dolayısıyla kanser hastalarının etkin ve optimal tedavisinde onko-kardiyoloji veya kardiyo-onkoloji kritik öneme sahiptir [2, 3].

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Dünya genelinde, 2008 yılı için kadınlarda görülen yeni kanser vakalarının %23'ünü (1.383.500) oluştururken, kanser ilişkili tüm ölümlerin %14'ünden (458.400) sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [4]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de kadınlardaki her üç kanserden birinden meme kanseri sorumluyken, kanser ilişkili ölümlerin de ikinci en sık nedenidir [5]. Ülkemizde de kadınlarda en sık

görülen kanser meme kanseri olup; tüm kanserlerin %28,3'ünden ve kanser ilişkili ölümlerin %12,4'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [6].

Birçok kanserde olduğu gibi meme kanserinin de klinik seyri tedavilere paralel olarak değişmektedir. Günümüzde daha uzun süreli tam yanıtların yanı sıra; genel, hastalıksız ve progresyonsuz sağ kalımda da iyileşmeler sağlanmıştır. Ancak yeni tedavilerin ortaya çıkması ile birlikte; miyelosüpresyon, alopesi ve mukozit gibi toksisitelerle birlikte, başta kardiyovasküler toksisite olmak üzere, yeni toksisiteler de görülmeye başlanmıştır. Akut toksisitelerin yanı sıra organ hasarı, tedavi veya hastalık ilişkili fonksiyon bozuklukları ve ikincil kanser gelişimi de geç toksisitelerdir [7-9].

Meme kanseri tedavisinde antrasiklinler ve trastuzumab köşe taşı tedaviler olup, erken evre ve ileri hastalıkta tedavide çok önemli değişikliğe neden olmuşlardır. Önce HER2 *(human epidermal growth factor receptor)* aşırı ekspresyonu (*over expression)* olan metastatik meme kanserinde etkinliğinin gösterilmesi ve takiben metastatik ve adjuvan kullanımdaki yararının birçok çalışmada gösterilmesi ile trastuzumab yaygın bir kullanım alanı bulmuştur [10]. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi *(Food and Drug Administration, FDA)* tarafından 1998 yılında önce metastatik hastalık, 2006 yılında ise adjuvan kullanım için onay almıştır. Ancak hem antrasiklinlerin hem de trastuzumabın kardiyotoksik etkileri kullanımlarını kısıtlayan önemli bir etkendir [1, 3, 7].

Kalp yetmezliği (KY) dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. KY sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD) de yıllık 20 milyar dolarlık sağlık harcamasına neden olmaktadır. KY, insidansı ve prevalansı artan tek kardiyovasküler hastalıktır. ABD verilerine göre 6,6 milyon Amerikalı erişkinde KY olduğu tahmin edilmektedir [11]. Amerikan Kardiyoloji Kurumu ve Amerikan Kalp Derneği *[The American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA)]* kemoterapi alan hastaların evre A kalp yetmezliği, kalp hastalığı gelişme riski artmış hastalar, olarak kabul edilmelerini önermektedir [12]. Artan tedavi seçenekleri KY ilişkili

mortaliteyi azaltabilmektedir. Fakat uygun hastaların ancak bir kısmı bu tedavileri alabilmektedir. Hastalar genellikle klinik olarak aşikar belirti ve bulgular ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadır. Birçok çalışmada natriüretik peptidlerin, B-tip natriüretik peptid (BNP) veya onun amino terminal kısmı olan N-terminal proBNP (NT-proBNP), KY olan hastaların tanısında ve risk düzeyinin belirlenmesinde ve tedavilerinin takibinde yararlı olduğu gösterilmiştir [13].

Bu çalışmada, trastuzumab ile tedavi edilen meme kanserli hastalarda kardiyotoksistenin erken belirlenmesinde biyobelirteçlerin rolü ve standart kardiyak değerlendirme ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser hastaları ayrıca kardiyovasküler hastalıklara sahip olabileceği gibi bizzat kanserin kendisi veya kanser tedavisine bağlı olarak da kanser hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (Bkz. Tablo 2.1). Ancak kanser hastalarında eşlik eden diğer problemler nedeniyle hastalık farklı tablolarda ortaya çıkabilmekte, bu da tanı karışıklığına yol açabilmektedir. Bu nedenle dikkatli bir klinik inceleme son derece önemlidir [8, 14, 15]. Meme kanseriyle ilgilenen klinisyenler özellikle adjuvan tedavi seçimlerinde daha az kardiyotoksik kombinasyonlar seçmektedirler. Bunun başlıca iki nedeni vardır. Birincisi toplumun giderek yaşlanması nedeniyle meme kanseri olan hastalarda, eş zamanlı kalp hastalığı görülme riski de artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri için medyan yaş 60'ı geçmiştir. ABD'de tüm meme kanseri vakalarının %40'ı 65 yaş, %20'si ise 75 yaş ve üzeri kadınlarda görülmektedir [5]. İkincisi, daha fazla erken tanı ve etkin adjuvan tedaviler nedeniyle meme kanserli hastalarda daha uzun sağ kalımlar sağlanabilmiştir. ABD' de 1999-2005 yıllarında tanı konulan meme kanseri vakalarının 5 yıllık sağ kalım oranları %80-85 olarak tahmin edilmektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da 1960'larda %30 olan sağ kalım hızları günümüzde %70'lere ulaşmıştır. Önümüzdeki 10 yıl içinde ABD'de yaşayan her 250 erişkinden birinin çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş olan erişkinler olacağı tahmin edilmektedir [16]. Sonuç olarak hastalarda tedavi ilişkili geç dönem toksisiteler de daha fazla görülebilmektedir [8, 17].

2.1. Kanser hastalarında kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi

Kanser hastalarında kardiyovasküler değerlendirme ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnezde perikardiyal hastalıklar, koroner arter sendromları, kalp yetmezliği ve aritmiye ilişkin bulgu ve belirtiler özellikle sorgulanmalı; fizik muayenede de kan basıncı, boyun venöz dolgunluğu, periferal ödem, kalp ve akciğer oskültasyonu yapılmalıdır. Hastanın değerlendirmesinde kardiyak hastalık olasılığı durumunda elektrokardiyogram (EKG), akciğer grafisi ve ekokardiyografi gibi invaziv

olmayan değerlendirmeler yapılabilir. Bazı hastalarda ise koroner anjiyografi ve elektrofizyolojik çalışma gibi invaziv değerlendirmeler gerekli olabilir.

Ekokardiyografi kanser hastalarında yaygın kullanılan bir tetkiktir. Kardiyak kontraktil disfonksiyon ve kardiyak yapıların değerlendirilmesinde yararlıdır. Sistolik fonksiyonları gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma *(fractional shortening, FS)* sıklıkla ölçülen parametrelerdir. Ayrıca duvar hareketleri, perikard ve kapak fonksiyonları ile ilgili değerlendirmeler yapılabilmektedir [8].

Nükleer görüntüleme yöntemleri, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, iskemi ve varsa iskeminin derecesini belirlemede önemli bilgiler sağlar. Kardiyotoksik ajanlarla tedavi edilen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)' yi değerlendirmede radyonüklid ventrikülografi (MUGA: *multigated acquisition*) halen önemli bir testtir. Çok merkezli, geniş çalışmalarda genellikle sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede ekokardiyografi veya MUGA kullanılmaktadır [8].

Birçok çalışmada diyastolik fonksiyon bozukluğunun kardiyotoksisitenin erken bulgusu olabileceği belirtilmektedir. Ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlara ilişkin değerlendirme de mümkündür. Ancak rutin değerlendirmede genellikle sistolik fonksiyonlar incelenmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme, büyük damarların çevresindeki lezyonların belirlenmesinde, intrakardiyak ve perikardiyal kitlelerin ve konstriktif perikarditin tanısında oldukça yararlıdır. Ancak uzun görüntüleme süresi önemli kısıtlamalarından biridir. Bilgisayarlı tomografi de kardiyak, perikardiyal ve komşu yapıların değerlendirilmesinde başarılı yöntemlerden biri olup giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır.

2.2. Kardiyak yapıların metastatik tutulumu

Kanser hastalarında kardiyak tutulum %8-10 oranında olup, otopsi bulgusu olabileceği gibi, hastalığın esas başvuru nedeni de olabilir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak kardiyak tutulumun *antemortem* tanı olasılığı da artış göstermiştir. Tümörler komşuluk, lenfatik ve

hematojen yolla kardiyak yapılara metastaz yapabilirler. Metastazlar en sık akciğer ve meme kanseri kaynaklıdır. Kardiyak yapılar içinde en sık metastaz bölgesi perikard olmakla birlikte miyokard ve endokard tutulumu da olabilir.

2.3. Kemoterapötiklerin kardiyak komplikasyonları

Kimyasal ve biyolojik ajanlar ve iyonizan radyasyon çeşitli mekanizmalar ile kardiyak hasar oluşturabilmektedir. KİKFB; perikard, miyokard, kalp kapakları, ileti sistemi ve vasküler yapılar ile ilgili olabilir (Bkz. Şekil 2.1). Ortaya çıkan hasar geçici veya kalıcı; kontraktil bozukluk, iskemi, ritim bozukluğu veya kan basıncı değişikliklerine neden olabilmektedir. 5-fluorourasil (5-FU) ve kapesitabin koroner arterlerde vazospazm, yüksek doz siklofosfamid hemorajik miyonekroz ve paklitaksel ritim bozukluğuna neden olabilmektedir (Bkz. Tablo 2.3). Ancak onkologlar veya kardiyologlar açısından KİKFB dendiğinde genellikle miyokard ve miyokard hasarı sonucunda gelişen azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve KY ön sırada yer almaktadır.

2.3.1. Miyokardiyal hasar oluşturabilen ajanlar

Antineoplastik ajanların bir kısmı miyosit disfonksiyonu veya ölümüne neden olabilmektedir. Antrasiklin grubu ilaçlar bu konuda en bilinen örneklerdir. KİKFB kavramı; antrasiklinlerin doz bağımlı olarak kardiyak fonksiyon bozukluğu yaptığının anlaşılması ile beraber 1970'lerden itibaren öne çıkmıştır. Fonksiyonel olarak bu etki tip I ve tip II olarak ikiye ayrılabilir (Bkz. Tablo 2.2.) [18, 19].

2.3.1.1. Tip I KİKFB yapan ajanlar: Anthrasiklinler ve diğer antrakinolonlar

Antrasiklinler; çocuk ve erişkinlerde solid ve hematolojik birçok tümörün tedavisinde kullanılan etkili ve güçlü ilaçlardır. Bu nedenle kanser tedavisi gören çocuk, adölesan ve erişkin hastaların önemli bir kısmı antrasiklinlerle tedavi edilen hastalar olacaktır. Kemoterapi ajanları arasında kardiyak etkileri en fazla çalışılmış olan ajanlar antrasiklinlerdir. Antrasiklin ilişkili tip I kardiyomiyopati (KMP)'nin anlaşılmasında doksorubisin ilişkili kardiyotoksisite model olmuştur.

Tablo 2.1. Kanserli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar

- Primer kardiyak neoplaziler
  - Kardiyak tümörler
  - Perikardiyal tümörler
- Metastatik kanserler
  - Perikardiyal metastaz
    - Perikardiyal effüzyon
    - Perikardiyal tamponad
  - Miyokardiyal metastaz
    - Kardiyomiyopati
    - Aritmiler
      - Taşiaritmiler
      - İleti sistemi hastalıkları
- Kanser tedavisinin komplikasyonları
  - Koroner vazospazm
    - Miyokard infarktüsü
  - Aritmiler
    - Supraventriküler
    - Ventriküler
      - QT uzaması
  - Kardiyomiyopati
    - Tip I disfonksiyon (*irreversible*)
      - Kronik kalp yetmezliği
      - Ani kardiyak ölüm
    - Tip II disfonksiyon (*reversible*)
    - Diyastolik fonksiyon bozukluğu
  - Hipertansiyon
  - Radyasyon etkisi
- Diğer
  - Kardiyak amiloidoz
  - Karsinoid kalp hastalığı
  - Tromboembolik hastalıklar

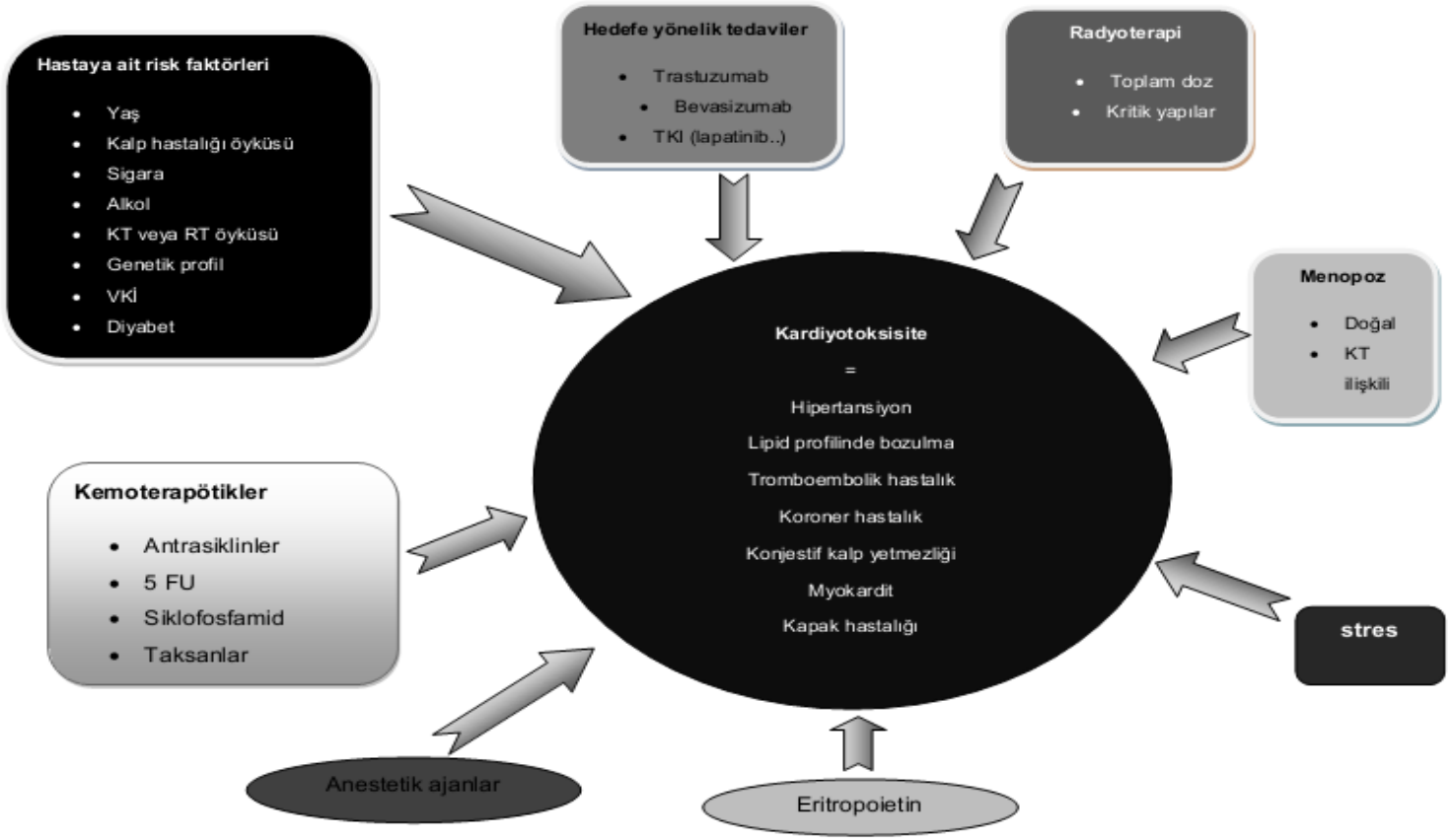
Kaynak [8, 20]' den uyarlanmıştır.

Tablo 2.2. Kemoterapi ilişkili kardiyak fonksiyon bozukluğu

	Tip 1 (Miyokardiyal hasar)	Tip 2 (Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu)
Örnek ajan	Doksorubisin	Trastuzumab
Klinik seyir, KİKFB'nin tedaviye yanıtı	Tedavi ile hastalık stabilleşebilir ancak hasar genellikle kalıcıdır ve izlemde ortaya çıkan kardiyak stresler KİKFB' de tekrarlama veya progresyona neden olabilir.	2-4 aylık süreçte genellikle bazal düzeye geri dönebilir.
Doz ilişkisi	Kümülatif doz ile ilişkili	Dozdan bağımsız
Mekanizma	Serbest radikal oluşumu, oksidatif stres/hasar	ErbB2 sinyal yolağının blokajı
***Ultrastriktürel* değişiklikler**	Vakuoller, miyofibriler düzensizlik, nekroz	yok
İnvaziv olmayan kardiyak testler	Ekokardiyografi veya sintigrafik yöntemlerle ejeksiyon fraksiyonunda azalma, duvar hareket bozukluğu	
Aynı tedavinin tekrar verilmesi, "*rechallenge*"	Tedaviye dirençli KY ve ölüm	Güvenli olabileceği belirtilmekle beraber; ek verilere ihtiyaç vardır
Sonraki dönemlerde oluşan kardiyak stresin etkisi	Fonksiyon bozukluğunun tekrarlama ve progresyon riski yüksektir	Fonksiyon bozukluğunun tekrarlama ve progresyon riski düşüktür

Kaynak [8, 19]' dan uyarlanmıştır.

Antrasiklinler; *Streptomyces peucetius* türlerinden elde edilen doğal ürünlerdir. Başlangıçta antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir. Daunorubisin ve doksorubisin 1960 ve 1970'li yıllarda keşfedilmiş ve 1980'li yıllarda da topoizomeraz II (TopII) enzimini üzerinden etki gösterdiği bulunmuştur. Çok geniş bir antitümöral etkinlikleri vardır. Daha az toksik formülasyonların araştırılması sonucunda lipozomal doksorubisin, epirubisin ve idarubisin



Şekil 2.1 Meme kanserli hastalarda kardiyotoksisite gelişiminde risk faktörleri (Kaynak [21]'den uyarlanmıştır.)

üretilmiştir. Antrasiklinler düz ve hidrofobik yapıda ajanlardır, etki mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak DNA interkalasyonu ve serbest radikaller yoluyla etki ettikleri düşünülmektedir [16]. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu ile doğrudan hücre zarında hasar oluşturabilirler. Antrasiklinler DNA sarmalındaki bazlara geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak bağlanır. DNA ve TopII kompleksini stabilize ederek TopII enzimini bloke eder. Topoizomerazlar DNA'nın uzaydaki 3 boyutlu şeklini değiştiren enzimlerdir, DNA replikasyonu için gerekli enzimlerdir. Böylece DNA çift sarmalında kırıklar oluştururlar.

Yapılan birçok deneysel çalışmada antrasiklin ilişkili kardiyotoksisitenin serbest radikallerin miyosit hücre zarına yapışması sonucu oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca serbest radikaller mitokondriyal zarda da hasar oluşturarak, enerji üretimini bozmaktadır. Kardiyak miyositler farklılaşmalarını tamamladıklarından (*terminally differentiated*) dolayı bu süreç sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır [16].

Elektronlar negatif yüklü partiküller olup, orbital olarak adlandırılan potansiyel boşlukta bulunurlar. Her orbital en fazla 2 elektron bulundurabilir. Serbest radikaller orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron (serbest radikal) bulunduran moleküllerdir. Birçok biyolojik molekül eşleşmiş elektronları bulundurduğundan radikal değildir. Eşleşmiş elektronlar daha stabil iken, serbest radikaller reaktiftir. Bir kez oluştuklarında serbest radikaller komşu moleküller ile etkileşerek tekrar kararlı duruma geçmeye çalışırlar. Oksijen, diğer moleküllerden aldığı elektron ve proton sayılarına göre farklı reaktif oksijen türleri oluşturabilmektedir. Bu moleküller arasında en reaktif olanlar hidroksil radikalleridir. Oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu ile hücre zarı hasar görür. Demir ve bakır gibi metal iyonları da elektron alıp-verebilme özellikleri nedeniyle serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidayonunda rol alabilir [16].

Tablo 2.3. Antineoplastik Tedavi ilişkili kardiyak toksisite[1]

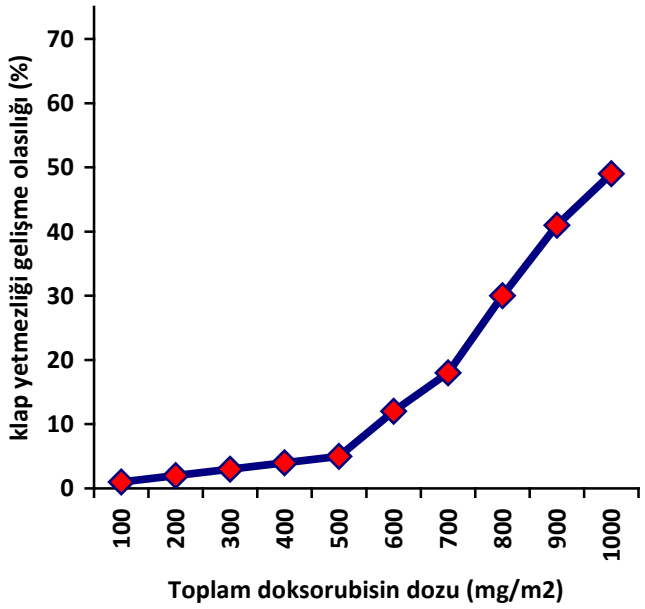
Tip 1 KİKFB	**Antrasiklinler**
	✓ Daunorubisin
	✓ Doksorubisin
	✓ Epirubisin
	✓ İdarubisin
	✓ Pirarubisin
	✓ Lipozomal Daunorubisin
	✓ Lipozomal Doksorubisin
	Antraquinonlar
	Mitoxantrone
	Tip 1 KİKFB'yi Arttıran İlaçlar
	✓ Siklofosfamid
	✓ Ifosfamide
	✓ Mitomisin C
	✓ Etoposid
	✓ Melfelan
	✓ Vinkristin
	✓ Bleomisin
	✓ Paklitaksel
Tip 2 KİKFB	✓ Trastuzumab
	✓ Lapatinib
	✓ Diğer İlaçlar: TKİ[2]
İskemik İlaçlar	✓ 5-Fluorourasil
	✓ Kapesitabin
	✓ Vinblastin
	✓ Vinkristin
	✓ Bleomisin
	✓ Sisplatin
	✓ Paklitaksel
	✓ Docetaksel
	✓ Bevasizumab
	✓ Erlotinib
	✓ Sorafenib
Hipotansif İlaçlar	✓ Interlökin -2
Hipertansif İlaçlar	✓ Bevacizumab
	✓ Sunitinib
	✓ Sorafenib

	✓ Sisplatin
Tromboembolizm	✓ Sisplatin
	✓ Lenalidomid
	✓ Talidomid
	✓ Vorinostat
	✓ Erlotinib
Diğer	✓ Paklitaksel (Bradikardi)
	✓ Interferon Alfa-2b
	✓ Arsenic Trioxide (QT Uzaması/Torsades Des Pointes)
	✓ Radyasyon (Perikardiyal Hasar, İskemi, Konraktilite Düzensizliği)

[1]Kaynak [7, 8, 15, 19]' dan uyarlanmıştır. [2]TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

Antrasiklinler mitokondriyal solunum zincirini kullanarak enzimatik ve demiri kullanarak enzimatik olmayan yolla serbest radikal oluşturabilir. Antrasiklinler akut, erken veya geç kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir. Doksorubisin kardiyotoksisitesi tedavinin erken veya geç dönemlerinde ortaya çıkabileceği gibi, bazen tedavi tamamlandıktan aylar, yıllar sonrada görülebilmektedir [17]. Toksisitenin erken bulguları genellikle EKG değişiklikleri, miyoperikardit ve geçici sistolik fonksiyon bozukluğu (SFB) şeklinde olmaktadır ve antrasiklin uygulamasından saatler, günler sonra ortaya çıkabilmektedir. Güncel doz uygulamaları ile akut kardiyotoksisite sık görülmemekle beraber, tedavinin ilk haftalarında kalp yetmezliği bildiren çalışmalar da vardır. Akut toksisite bildirilen vakalar; genellikle yaşlı, tek seferde yüksek doz daunorubisin verilen vakalardır. Doksorubisin sonrası ani kardiyak ölüm ise oldukça nadir bildirilmiş bir durumdur. Yine doksorubisin verilmesi sırasında supraventriküler veya ventriküler ritim bozuklukları görülebilmektedir, ancak ciddi ritim bozukları nadirdir. Erken toksisite genellikle tedavinin ilk yılı içinde görülür ve doz bağımlıdır. Doksorubisin ilişkili kardiyotoksisite kümülatif ve doz ilişkilidir. Toplam doz <400 mg/m^2 olan hastalarda risk %5 iken, 500 mg/m^2'yi aşan dozlarda %16 ve 600 mg/m^2'yi aşan hastalarda %30'dur (Bkz. Şekil 2.2) [3, 17]. Geç kardiyotoksik etkiler ise tedaviden yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların medyan 7 yıl takip edildiği bir çalışmada doz ile ilişkili olarak, %23 oranında KİKFB

görülmüştür. On yıldan daha uzun süre takip edilen veya 500 mg/m^2 ve daha yüksek dozda antrasiklin alan hastaların ise %63'ünde KİKFB gözlenmiştir [22]. Eşdeğer anti tümör dozlarda epirubisinin, doksorubisinden daha az kardiyotoksik olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber yakın zamanlı meta-analiz değerlendirmesinde KY açısından belirgin fark görülmemiştir. Lipozomal ve klasik doksorubisin karşılaştırıldığında ise erişkin hastalarda lipozomal doksorubisinin daha güvenli olabileceği bildirtmiştir [8, 23].



Şekil 2.2. Doksorubisin toplam doz ve kardiyotoksisite ilişkisi

2.3.1.1.1. Önleyici yaklaşımlar

Antrasiklinlerin antitümör ve kardiyotoksik etki mekanizmaları farklı olduğundan antitümöral etkinliği azaltmadan, kardiyotoksik etki azaltılabilir. Tip I KİKFB'yi azaltmaya ve/veya önlemeye ilişkin çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.

I. Toplam doz kısıtlaması

II. Risk faktörlerinin kontrolü (hipertansiyon, dislipidemi, tütün mamülleri v.b.)

III. Farklı infüzyon uygulamaları (haftalık, uzamış infüzyon)

IV. Diğer antrasiklinlerin kullanımı (epirubisin, lipozomal formlar)

V. Kardiyak koruma (Dexrazoxane)

VI. Hemodinamik uygunluk (sıvı dengesi, beta blokörler, ACE-İ ve ARB kullanımı).

2.3.1.2. Tip II KİKFB yapan ajanlar

Bu ajanların yaptığı KİKFB genellikle miyosit ölümü olmaksızın kontraktil elemanlarda fonksiyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu grupta en bilinen ilaç trastuzumabtır. HER2'ye karşı geliştirilmiş bir antikor olan trastuzumab HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde etkin bir ilaçtır. Meme kanserli hastaların %20-25'inde artmış HER2 ekspresyonu görülür. Slamon ve ark. yaptığı çalışmada kemoterapiye trastuzumab eklenmesi hastalık progresyonuna kadar geçen süre (medyan 7,4 aya 4,6 ay; p<0,001), objektif yanıt oranları (%50'ye karşı %32; p<0,001) ve genel sağ kalımda (medyan 25,1 aya 20,3 ay; p=0,046) istatistiksel olarak anlamlı artış sağlarken 1 yıl sonunda ölüm oranında azalma sağlamıştır (%22'ye karşı %33, p=0,008). Bu çalışmada gözlenen en önemli yan etki ise kardiyak fonksiyon bozukluğu olmuştur. Trastuzumab, antrasiklin ve siklofosfamid alan grupta %27 hastada NYHA klas III veya IV kardiyak fonksiyon bozukluğu gözlenirken antrasiklin ve siklofosfamid sonrasında alan hastalarda bu oran %8 olmuştur. Trastuzumab ve paklitaksel veya sadece paklitaksel alan hastalarda ise klas III veya IV kardiyak fonksiyon bozukluğu oranları %13 ve %1 olmuştur [10]. Bu çalışmada gözlenen kardiyotoksisite nedeniyle daha sonra yapılan çalışmalarda, hasta seçiminde kardiyak hastalık varlığı dahil edilme veya dışlanma kriteri olarak değerlendirilmiştir (Bkz. Tablo 2.4). Metastatik hastalıktaki etkinliği sonrasında birçok adjuvan çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar trastuzumab ilişkili kardiyotoksisitenin genellikle geri dönüşlü olduğunu göstermiştir [24]. Bugün için HER2 pozitif olan meme

kanserli hastalarda trastuzumab içeren tedaviler standart tedavi olmuştur [10, 25-37].

Trastuzumab alan hastaların çoğu daha önceden antrasiklin grubu ilaçlar almış olduğundan, antrasikline bağlı kalp hasarının alevlenmesi olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan biyopsilerde antrasiklinlere bağlı *ultrastriktürel* değişikliklere rastlanmamıştır. Ayrıca daha önce antrasiklin almamış hastalarda da trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite görülebilmektedir. Bir diğer önemli nokta ise trastuzumab ilişkili kardiyotoksistenin genellikle geri dönüşlü olması, toplam doz ile ilişkisiz olması ve kardiyotoksiste düzeldikten sonra trastuzumabın tekrar verilebiliyor olmasıdır. Yapılan çalışmalarda epidermal büyüme faktör yolağının normal kalp gelişiminde ki önemi ortaya konmuştur. HER2 immünohistokimyasal olarak embriyonik doğal tip *(wild type)* farelerin miyokardiyal ve endokardiyal hücrelerinde gösterilebilmektedir. HER2 delesyonu olan mutant farelerde HER2'nin fizyolojik ve patofizyolojik rolüne dair kanıtlar elde edilebilmektedir. Bu fareler doğumda normal iken, kısa süre sonra bu farelerde dilate kardiyomiyopati gelişmektedir. Ancak insan kardiyak fizyolojisi ve patofizyolojisinde HER2'nin kesin rolü bilinmemektedir [38]. Buna ilaveten, HER2 üzerinden etki göstermesine rağmen lapatinib ilişkili kardiyotoksisitenin çok daha az olması başka mekanizmaların da rolü olabileceğini düşündürmektedir [39]. Olası mekanizmalardan birinin antikor aracılı sitotoksisite olabileceği öne sürülmektedir. Trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite için risk faktörleri daha önce veya eş zamanlı antrasiklin kullanımı, 50 yaşından büyük olma, kalp hastalığı öyküsü ve artmış vücut kitle indeksidir. Diyabet, kalp kapak hastalıkları, koroner kalp hastalığı ve eş zamanlı radyoterapi kardiyotoksisite riskini arttırmamaktadır [40-42].

Ancak trastuzumab ile ilgili çalışmalarda ortanca izlem süresi 5 yıldan kısadır. Bu nedenle olası geç dönem kardiyotoksisite ile ilgili bilgi yoktur. Ayrıca trastuzumab sonrası kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların, trastuzumabın kesilmesi ve medikal tedavi ile düzelme olmasına rağmen uzun dönem etkisi bilinmemektedir.

Tablo 2.4 Adjuvan Trastuzumab çalışmalarında kardiyotoksisite*

Sonlanım noktası	NSABP B-31	NCCTG N9831	HERA	BCIRG 006	FinHer	PACS 04
Kardiyak ölüm ve ciddi KY	Kardiyak olay hızı: NYHA III/IV KY veya ölüm 3. yılda K: %0,8 H:%4,1 5. yılda K: %0,9 H:%3,8	Kardiyak olay hızı: NYHA III/IV KY veya ölüm 3. yılda K: %0,3 AC → TH:%3,3 AC → T →H: %2,8	Kardiyak ölüm K:%0,06 H: %0 Ciddi KY (NYHA III/IV belirtileri ve SVEF <%50 veya bazal değerin ≥%10 azalması) 3,6. Yılda K:%0 H:%0,8	Kardiyak ölüm AC → D:%0 AC → DH: %0 DCbdH:%0 Grad 3-4 KY AC → D:%0,7 AC → DH: %2,0 DCbdH:%0,4	Kardiyak ölüm K:%0 H:%0	Kardiyak ölüm K:%0 H:%0
Semptomatik KY	3. yılda K: %1 H:%5,1		KY belirtileri ve SVEF <%50 veya bazal değerin ≥%10 azalması 3,6. Yılda K:%0,1 H:%1,9		K: %1,7 H: %0,9	K: %0,4 H: %1,5
SVEF'de azalma	Trastuzumab kesilmesini gerektirecek asemptomatik SVEF azalması H:%14	Trastuzumab kesilmesini gerektirecek asemptomatik SVEF azalması AC → TH:%6,6 AC → T →H: %5	SVEF <%50 veya bazal değerin ≥%10 azalması 3,6. Yılda K:%0,6 H:%3,6	Bazal SVEF değerinin >%10 azalması AC → D:%11 AC → DH: %19 DCbdH:%9	En az bir ölçümde >%115 SVEF azalması K:%6,0 H:%3,5 SVEF de <%50 olmaya neden olan >%10 azalma K:2,6 H:0	SVEF <%45, asemptomatik K:%1,5 H:3,8

*Kaynak [24, 35] den uyarlanmıştır. AC:doksorubisin-siklofosfamid; BCIRG:Breast International Research Goup; Cbd: karboplatin; D.dositaksel; FinHer: Finland Herceptin; H:trastuzumab; HERA:Herceptin Adjuvant Trial; K:kontrol; KY:kalp yetmezliği; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; NYHA: New York Hearth Association; PACS: Programme Adjuvant Cancer Sein; T:Paklitaksel

Lapatinib, sunitinib ve sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kardiyotoksik etkilerinin de geri dönüşümlü olduğu ve bu ilaçlar kesildiğinde genellikle kalbin normal fonksiyonlarına döndüğü belirtilmektedir. Ancak bu grup ile ilgili uzun dönem sonuçlar henüz araştırılmaktadır [15, 39]. Antrasiklin, taksan ve trastuzumab sonrası progresyon gelişen hastalarda kapesitabin ve lapatinibin tek başına kapesitabin ile karşılaştırıldığı çalışmada progresyona kadar geçen süre kombinasyon lehine (8,4 aya karşı 4,4 ay) daha iyi olurken ciddi kardiyak olay sıklığında artış görülmemiştir [43]. Perez ve ark. klinik çalışmalara dahil edilmiş 3689 hastayı değerlendirdiği analizde kardiyak olay sıklığı %1,6, semptomatik kardiyak olay sıklığı ise %0,2 olarak rapor edilmiştir. Lapatinib ilişkili kardiyak ölüm bildirilmemiştir [39]. Sonuç olarak benzer yolakları etkilemelerine rağmen trastuzumaba oranla lapatinib daha az kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Ancak altta yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak açık değildir [15].

Klinik çalışmalarda, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda, genellikle trastuzumab kesilmesi ve uygun kardiyak tedavilerle düzelme gözlenmektedir. Bu konuda birçok çalışmada farklı kriterler kullanılmakla beraber; tedavi öncesi düzeye göre SVEF değerinde >%15 azalma veya normal değerin %10 ve daha altında SVEF saptanması durumunda trastuzumabın en az 4 hafta kesilmesi önerilmektedir. SVEF değeri 4-8 haftada normale dönen hastalarda tekrar trastuzumab verilebileceği belirtilmekle beraber, bu yaklaşım klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Ancak 8 haftadan uzun süren kardiyak fonksiyon bozukluğu durumunda, trastuzumaba devam edilmesi önerilmemektedir.

2.4. Tedavi sırasında kardiyak fonksiyonların takibi

Bu konuda genel bir algoritma bulunmamaktadır. Ajanların toksisite mekanizmalarının farklı oluşu, hasta ve tedavi ilişkili özellikler nedeniyle tüm hastalara uygulanabilecek bir algoritma oluşturmanın zorluğu ortadadır. Ancak yine de bu konuda kılavuzlar gerekli ve yol gösterici olabilir [15].

2.4.1. Biyopsi

Tip I KİKFB'yi değerlendirmede altın standart biyopsi ve alınan biyopsinin elektron mikroskopisinde incelenmesidir. Ancak günümüzde sık tercih edilen bir uygulama değildir. Toplam doz kısıtlaması ve koruyucu önlemler bu değerlendirmeye olan ihtiyacı azaltmıştır. Yine de mevcut kardiyak hasarı, gelecekte olası hasar riskini ve farklı antrasiklinlerin toksisite özelliklerini belirlemede en doğru yöntem biyopsidir.

2.4.2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SVEF'de ortaya çıkan değişikliklerin takibi en sık kullanılan değerlendirmedir. Ancak kardiyotoksik tedavilerin dışında farklı durumlardan da etkilenebilir olması takipte problem oluşturabilmektedir. Bir diğer önemli nokta ise SVEF değerlendirmesinin, incelemeyi yapan kişiye bağlı olarak değişiklikler gösterebilmesidir.

SVEF değerlendirmesinde genellikle ekokardiyografi ve MUGA kullanılmaktadır, bu konuda kılavuzların kesin bir önerisi yoktur. MUGA radyasyon maruziyetine neden olur ancak değerlendiriciye ve kişisel farklılıklardan etkilenmemesi önemli avantalarıdır. SVEF değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilir. Ekokardiyografi ise değerlendiriciye göre önemli oranda faklılık gösterebilmektedir. Ancak kardiyak yapılar hakkında; sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirebilme olasılığı ekokardiyografinin avantajıdır. Kardiyak fonksiyonlardaki erken değişiklikler göstermede diyastolik ölçümler oldukça duyarlıdır. Her iki yöntem de kullanılabilmekle beraber, bu yöntemleri bir biri yerine kullanmak uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir. Dolayısıyla hastanın takibinde aynı yöntemin kullanılması önerilmektedir.

2.4.3. Serum biyobelirteçleri

Uzun yıllardır kardiyak fonksiyonların takibinde ekokardiyografi kullanılmaktadır. Son yıllarda biyobelirteçlerin takip ve tedavideki rolü önem kazanmaya başlamıştır. Zethelius ve ark. kardiyak hastalığı olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskini öngörmede serum biyobelirteçlerinin rolünü değerlendirmek için 1135 hastayı, medyan 10,5 yıl

takip etmişlerdir. Çalışma boyunca 136 hasta kardiyovasküler nedenlerle ölmüştür. Yapılan çok değişkenli analizlerde, kardiyak hastalığı olan ve olmayan hastalarda; troponin I, NT pro–BNP, cystatin C ve C-reaktif protein yükseklikleri ile korele olarak kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir [44].

2.4.3.1. Natriüretik peptidler

Kalbin ilk kez endokrin bir organ olarak tanımlanmasından bu yana 40 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen bunun klinik önemi son 15-20 yılda anlaşılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda, kalp atriyumların dilatasyonunun natriürezisi uyardığının gösterilmesinden sonra, 1964 yılında da elektron mikroskobunda atriyal miyositlerde sekretuvar granüllerin varlığı gösterilmiştir [13]. Ancak bu granüllerin önemi 20 yıl sonra, Bold ve arkadaşlarının atriyal miyositlerden elde ettikleri ekstraktı ratlara enjekte ettiklerinde belirgin natriürezis ve diürezise neden olduğunu göstermesi ile anlaşılmış ve bu atriyal hormon, atriyal natriüretik peptid (ANP) olarak adlandırılmıştır. Yaptıkları çalışmada elde ettikleri ekstraktı ratlara enjete ettiklerinde kısa süre içinde sodyum ve klor atılımının 30 kat kadar arttığını, ancak idrar volümünün ise 10 kat kadar ve potasyum atılımının ise ancak 2 kat artığını göstermişlerdir. Aynı deneyi ventrikülden elde ettikleri ekstarkt ile tekrarladıklarında ise böyle bir etki görülmemiştir [45].

Sudoh ve arkadaşları 1988 yılında domuz beyninden, ANP benzeri, natriüretik, diüretik ve hipotansif özellikte ve civcivde rektal relaksant özellikte 26 aminoasitlik bir peptid tanımladılar. Bu peptid "beyin natriüretik peptid" olarak tanımlandı [46]. Daha sonra B tip natriüretik peptid (BNP) olarak isimlendirilmiştir.

ANP, BNP ve C-tipi NP olmak üzere 3 majör NP bulunmaktadır. Her 3 molekülde ortak 17 aminoasit (aa) bulundurur ve ortak hedefleri kardiyovasküler sistemde volüm yüklenmesinin önlenmesidir. Dolaşım sisteminin; basınç, osmoz ve volüm homeostazının devamında önemli rol alırlar. ANP ve BNP primer olarak kalpte dolaşıma salınır ve birçok dokuda;

vazodilatsyon, natriürezis ve diürezis şeklinde etki gösterirler. ANP atriyumlardan ve BNP ventriküllerden salınır. ANP sentezlendikten sonra granüllerde depolanır ve egzersiz gibi minör uyaranlar ile bile salınabilirken, BNP çok az depolanır. C tip NP miyokardiyal dokularda da sentezlenmekle beraber temel olarak endotel kaynaklıdır [47, 48].

Volüm artışı veya basınç yükselmesi duvar stresinde artışa yol açar ve ventriküllerden pre-proBNP sentezlenmesini başlatır. preproBNP önce proBNP'ye (1-108. aa) ve sonrasında 32 aa içeren, aktif formu olan BNP ve inaktif, amino terminal kısmı olan NT-proBNP'ye dönüşür. BNP salınımı vazodilatsyon, natriürezis ve diürezis ile miyokardiyal relaksasyon sağlar [47]. Değerlendirilmelerinin kolay olması, değerlendiriciye göre değişkenlik göstermemesi ve minimal invaziv olmaları nedeniyle kardiyak fonksiyon takibinde serum biyobelirteçlerinin ölçümü oldukça rağbet görmüştür. Genellikle BNP veya NT-proBNP düzeyleri ölçülmektedir (Bkz. Tablo 2.5 ve 2.6). Yapılan çalışmalarda birbirleriyle güçlü korelasyon gösterdiklerinden, hangisinin kullanılacağı genellikle merkezin seçimidir [49].

Tablo 2.5. BNP ve NT-proBNP özellikleri [47, 50].

	BNP	**NT-proBNP**
Aminoasit sayısı	32	76
Molekül ağırlığı (kd)	3,5	8,5
Yarı ömrü (dakika)	22	60-120
Primer atılım	Nötral endopeptidazlar	Böbrek
GFH'den etkilenme	Orta	Yüksek
Değerler (pg/ml)	0-5000	0-35000

GFH:glomerüler filtrasyon hızı, kd:kilodalton

Natriüretik peptidlerin düzeyi, yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir. Ancak genellikle sağlıklı erişkinlerde BNP < 25 pg/ml ve NT-pro-BNP ise ≤ 70 pg/ml olarak bulunmaktadır. Akut dispne ile başvuran bir hastada, BNP < 100 pg/ml veya NT-proBNP < 300 pg/ml ise genellikle KY dışlanmaktadır [47].

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (SVFB) olan kişilerin yarıya yakın asemptomatiktir ve durumlarının farkında değildir. Natriüretik peptidler SVFB olan kişilerde de yükseldiğinden tarama amaçlı kullanımları ilgi uyandırmıştır. Yapılan birçok çalışmada negatif prediktif değeri (NPD) yüksek bulunmuş, yani hastalığın dışlanmasında yararlı bulunmuştur.

Tablo 2.6. Natriüretik peptid düzeylerini etkileyen durumlar

KY dışında NP düzeylerini yükselten durumlar
SV fonksiyon bozukluğu
KY öyküsü
İleri yaş
Böbrek fonksiyon bozukluğu
Akut koroner sendrom
Pulmoner hastalıklar
Pulmoner emboli
Artmış kardiyak output (sepsis, siroz, hipertiroidi)
Atriyal fibrilasyon
Natriüretik peptid düzeylerinin beklenenden düşük olduğu durumlar
Obezite
Akut pulmoner ödem
Mitral kapak hastalığı
Kardiyak tamponad
Konstriktif Perikardit

Kaynak [47, 50-52]' den uyarlanmıştır.

KY olan hastalarda yapılan birçok çalışmada natriüretik peptidlerin tanısal ve prognostik etkileri gösterilmiştir. Maeda ve ark. yaptığı çalışmada; SVFB olan hastalarda ANP ve BNP düzeyleri ile anjiyografi ile saptanan SV

diyastol sonu basınçları (SVDSB) karşılaştırılmıştır. BNP düzeyleri yüksek olan hastalarda SVDSB değerlerinin daha yüksek olduğu ve BNP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [53]. Kragelund ve ark. çalışmalarında ise, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, NT-proBNP düzeylerinin prognostik rolü araştırılmıştır. Hastalar NT-proBNP düzeylerine göre 4 çeyrek gruba ayrıldığında NT-proBNP düzeyleri yüksek hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca NT-proBNP en yüksek olduğu grupta; SVEF ve kreatinin klirensi daha düşük bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli değerlendirmelerde; yaş, aile öyküsü, cinsiyet, MI öyküsü, HT, DM gibi konvansiyonel risk faktörlerine ilave prognostik katkı sağladığı görülmüştür [54].

SVFB kalp yetmezliğinin temel bozukluğu olmakla beraber, KY olan hastaların yarıya yakınında SVEF korunmuştur. Bu durum izole diyastolik fonksiyon bozukluğu (DFB)'nun KY patofizyolojisinde olası mekanizmalardan biri olduğunu düşündürmektedir [55]. Bhatia ve ark. geniş bir popülasyonda yaptığı çalışmada KY olan hastaların %31'inde SVEF %50'nin üzerinde bulunmuştur. Yapılan karşılaştırmada SVEF korunmuş hastalar ile SVEF azalmış hastaların sağ kalımları benzer bulunmuştur [56]. Rutin klinik uygulamada DFB'yi değerlendirmede seçkin yöntem doppler ekokardiyografidir ancak DFB değerlendirmesi daha karmaşıktır ve deneyim gerektirir. Grewal ve ark. yaptığı çalışmada BNP ve/veya NT-proBNP yüksekliği DFB göstermede bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. BNP>100 pg/ml olan hastalar için risk oranı (*Odds ratio*:OR) 6,24, NT-proBNP >600 pg/ml olan hastalar için OR 5,93 olarak bulunmuştur [57].

2.4.3.2. Troponin

Kardiyak troponinlerin (cTn); cTn-T, cTn-I ve c-Tn-C olmak üzere üç formu bulunmaktadır. Miyokard fonksiyonlarında rol alırlar. Farklı dokularda değişik izoformları bulunabilmektedir. Bu nedenle düz kas troponin izoformu ile aynı olduğundan cTn-C kardiyak spesifik değildir. Ancak cTn-T ve I diğer troponinlerden tamamen farklıdır ve kardiyak dokuya özgüdürler ve miyokard hasarı için duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksektir. Böbrek hastalığı olan hastalarda cTn-T serum düzeyi etkilenebilmektedir. Ancak böbrek fonksiyon

bozukluğu olmayan hastalar için cTn-T ve I özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir. Bu nedenle miyokard hasarını göstermede ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskini belirlemede kullanılabilecek biyobelirteçlerdir [44, 58, 59].

Cardinale ve ark. yüksek doz tedavi alan 703 kanser hastasında cTn-I'nın miyokard hasarını öngörmedeki rolünü araştırmıştır. Kemoterapiden hemen sonra (erken cTnI) ve bir ay sonra (geç cTnI) hastaların troponin değerlerinin ölçüldüğü çalışmada 0, 1, 3, 6, 12. aylarda ve daha sonra 6 ayda bir ekokardiyografi ile SVEF değerlendirilmiştir. Yapılan izlemde troponin değerlerinde yükseklik saptanan hastalarda daha fazla oranda kalp hastalığı görülmüştür. Dolayısıyla risk belirlemenin yanı sıra bu belirteçlerin hastaların kardiyak monitorizasyonu ve takip sıklıklarını belirlemede de kullanılabileceği öne sürülmüştür [60]. Yine Cardinale ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada cTn-I'nın trastuzumab alan hastalarda LVEF ve kardiyotoksisite gelişen hastalarda trastuzumab kesilmesi sonrası sonrasında kalp fonksiyonlarının normale dönmesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çok değişkenli değerlendirmelerde cTn-I pozitifliği trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite gelişimi ve toksisite sonrası düzelmeme için bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır [61]. Kılıçkap ve ark. antrasiklin alan hastalarda cTn-T'nin erken kariyotoksisteyi belirlemedeki rolünü araştırdıkları çalışmada, cTn-T yüksekliği sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çalışmanın takip süresi kısa (ortalama 6,3 ay) olduğundan diğer kardiyak fonksiyonlar ile olan ilişkisi değerlendirilememiştir [62].

2.4.3.3. Kreatin kinaz

Kreatin kinazlar (CK); kalp kası, iskelet kası ve beyinde bulunur. M ve B alt birimlerinden oluştuğundan MM, MB ve BB izoformları bulunur. Miyokard için en spesifik olan CK-MB formudur. Tekrarlayan, seri CK-MB ölçümleri uzun yıllar akut koroner sendrom tanısında önemli rol oynamıştır. Ancak troponin kadar yüksek duyarlılığa sahip değildir. Bugün için genellikle troponin ile birlikte değerlendirilmektedir [59].

2.5. Diğer kardiyotoksik etkiler

2.5.1. Miyokard iskemisi

Göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve serum kardiyak belirteçlerde yükselme iskeminin bulguları olabilir. 5-florourasil ve kapesitabin ilişkili iskemiyle ilgili çeşitli veriler mevcuttur [15, 63, 64]. Miyokard infaktüsü, aritmi, kardiojenik şok ve ölüm gibi ciddi sonuçlar doğurabilir. Altta yatan kardiyak hastalık öyküsü önemli bir risk faktörü olmakla beraber hastaların birçoğunda koroner anjiyografide normal bulgulara rastlanır. Koroner vazospazm öne sürülen mekanizmalardan biridir. Semptomlar genellikle tedavi başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Paklitaksel, docetaksel, vinblastin, vinkristin, bleomisin, sispaltin, erlotinib ve sorafenib iskemi yapabilen diğer ajanlardır.

2.5.2. Hipertansiyon

Klinik olarak belirgin hipertansiyon genellikle bevasizumab, sunitinib ve sorafenib gibi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleriyle ilişkilidir. Farklı çalışmalarda; VEGF yolağını etkilen ilaçlarla ilişkili HT sıklığı %15-50 arasında, SVFB sıklığı ise %3-20 arasında değişmektedir [15, 65]. Hastada hipertansiyon varlığı önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, VEGF veya interlökin-6'nın bazal yüksekliğinin rolü olabileceği öne sürülmektedir [66].

Choueiri ve ark. yaptığı metaanalizde, bevasizumab ile tedavi edilen hastalarda, bevasizumab almayanlara göre ciddi kalp yetmezliği riski yaklaşık 5 kat yüksek bulunmuştur [67]. Richards ve ark. sunitib ile ilgili yapmış oldukları 6935 hastalık metaanalizde; sunitinibin kalp yetmezliği riskini 3,3 kat arttırdığı belirtilmiştir [68]. Kalp yetmezliği gelişiminde hipertansiyonun rolü olup olmadığı ise yeterince açık değildir. Hipertansiyon gelişen hastalarda agresif antihipertansif tedavi ve kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda ise tedavi değişikliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.5.3. Tromboemboli

Kanser tromboz ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Başta pankreas kanseri olmak üzere birçok kanserde artmış tromboz riski vardır. VEGF, Platelet agregasyonu ve endotel hasarı sorumlu mekanizmalardan bazılarıdır [15, 69, 70]. Yüksek riskli hastalarda aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile proflaksi önerilmektedir. İçli ve ark. ileri pankreas adenokanserli hastalarda yaptığı çalışmada cisplatin ve gemsitabin tedavisine DMAH eklenmesi ile, yanıt oranları, progresyona kadar geçen süre ve sağ kalımda anlamlı yarar sağlanmıştır [71]. Sisplatin, talidomid, erlotinib ve bevasizumab tromboz riskini arttıran diğer ajanlardır.

Meme kanserli hastalarda kardiyotoksistenin bir diğer nedeni de hormonal tedavidir. Tamkosifen kullanımı ile tromboembolik olay sıklığının arttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Aromataz inhibitörlerinin (Aİ), tamoksifene göre tromboemboli riski daha azdır. Ancak genel kardiyak olay görülme sıklığının Aİ kullanımında daha fazla olduğu belirtilmektedir [72].

2.5.4. Aritmi

Antikanser tedavi ciddi aritmi yapabilmektedir. Paklitaksel ve talidomid asemptomatik veya ciddi bradikardiye, arsenik trioksid QT uzamasına neden olabilmektedir [15]. Kanser tedavisi sırasında birçok nedenle kullanılan kortikosteroidlerin de yüksek dozda ve hızlı uygulandıklarında aritmojenik olabileceği bildirilmektedir [73]. Dolayısıyla bu ajanların birlikte kullanıldığı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca aritmiyi provake edebilecek metabolik ve hormonal bozuklukların düzeltilmesi de aritmi oluşumunu önlemede bazı hastalarda yeterli olabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında yürütüldü. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans durumunun 0-2 olması,
- 18 yaşından büyük olmak,
- Bilinen kalp yetmezliği öyküsü olmaması veya ekokardiyografi veya MUGA ile ölçülen SVEF değerinin %50 veya üzerinde olması,
- HER2 değerlendirmesinin immünohistokimyasal olarak (+3) veya FISH/CISH ile pozitif olması (erken veya metastatik meme kanseri),
- Başlangıç laboratuar değerlendirmesinde; nötrofil sayısının >1.500/µL, platelet sayısının > 100.000/µL, hemoglobin düzeyinin > 10 g/dL, serum kreatinin düzeyinin <2 mg/dL, bilirubin düzeyinin <1,5 x normalin üst sınırı (NÜS), AST, ALT, ALP ve GGT düzeyinin < 2,5x NÜS olması,

3.2. Çalışmaya alınmama kriterleri

- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek,
- Kalp yetmezliği olması veya ekokardiyografi veya MUGA ile ölçülen başlangıç SVEF değerinin < %50 olması,
- Miyokard enfarktüsü öyküsü
- Stabil olmayan anjina olması,
- Kontrolsüz hipertansiyon olması,

- Klinik olarak önemli kalp kapak bozukluğu olması,
- Yüksek riskli kontrol edilemeyen aritmi olması,
- Kontrolsüz diyabetes mellitus olması,

3.3. Çalışma grubu

Çalışmaya, trastuzumab ile tedavi edilen, erken veya ileri meme kanseri olan 52 kadın hasta dahil edildi.

3.4. Serum biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi

Tüm hastalardan TnT, CK-MB ve NT-proBNP değerlendirilmek üzere trastuzumab uygulamasından 30 dk önce ve trastuzumab infüzyonu bitiminden 30 dk sonra kan örneği alındı. Trastuzumab ile birlikte başka kemoterapötik ilaç da verilen hastalarda, trastuzumab uygulaması tamamlandıktan ve kan örnekleri alındıktan sonra diğer tedavilere başlandı. Tüm hastalardan rutin biyokimyasal testler ve tam kan sayımı yapıldı. Kan örnekleri alındıktan sonra 30 dk içinde santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılarak -70 °C'de saklandı ve toplu olarak çalışıldı. Plazma TnT, CK-MB ve NT-proBNP ölçümleri elektrokemilüminesans immünoassey (electrochemiluminescence immuno-assay, ECLIA) yöntemiyle Roche Cobas e601 cihazı kullanılarak çalışıldı (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim).

3.5. Kardiyak değerlendirme

Hastaların SVEF, ekokardiyografi veya MUGA ile trastuzumab öncesi (bazal) ve trastuzumab tedavisi sırasında 3 ayda bir değerlendirildi. SVEF aralık olarak belirtilen hastalar için ortalama değer kullanıldı. Kardiyak olay: SVEF değerinin %50'nin altına düşmesi, bazal değerden %10 veya daha fazla azalma göstermesi ve kalp yetmezliği belirti ve bulgularının (dispne, ortopne, paroksismal nokturnal dispne, pulmoner ödem, boyun venöz dolgunluğu, alt ekstremite ödemi veya asit gelişimi) ortaya çıkması olarak tanımlandı. Kardiyak toksisite derecelendirmesinde Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Ortak Toksisite Kriterleri 4.Versiyonu *[National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*

Version 4.0] ve New York Kalp Cemiyeti'nin *(New York Heart Association, NYHA)* fonksiyonel sınıflaması kullanıldı [74]. Kardiyak toksisite gelişen hastalarda tedavi yönetimi hastayı izleyen doktor, kardiyolog ve hasta tarafından, her hasta için ayrı değerlendirildi.

Tablo 3.1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflaması

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahatta bile nefes darlığı olması

3.6. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve aralık kullanılarak verildi. Kardiyotoksisite gelişimi, vücut kitle indeksi ve eşlik eden komorbid durumlara göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu özelliklere göre fark olup olmadığı Ki-kare testi kullanılarak kararlaştırıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Serum NT-proBNP değerlerinin kardiyotoksisiteyi öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri *Receiver Operating Characteristics (ROC)* eğrisi analizi ile incelendi. Farklı sınır değerler için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca tanı yaşı 48,5 yıl (Aralık 26 – 74) iken hastaların yarısı premenopozal dönemdeydi. Hastalarda meme kanserine en sık hipertansiyon eşlik ediyordu (%21,2). Hastaların ortanca vücut kitle indeksi (VKİ) 28 kg/m^2 olarak hesaplanırken, her üç hastadan birinde VKİ 30 kg/m^2'nin üzerindeydi (bkz. Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Bazal Özellikleri

Özellik		**N – (%)**
Yaş, yıl	Ortanca, aralık	48,5 (26 – 74)
Menopoz durumu, n - %	Premenopozal	26 - (50)
	Perimenopozal	4 - (7,7)
	Postpemonapozal	22 – (42,3)
Hipertansiyon		11 – (21,2)
Diyabet		8 – (15,4)
Koroner arter hastalığı		1 – (1,9)
Hiperlipidemi		6 – (11,5)
Sigara		5 – (9,6)
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	Ortanca, aralık	28 (18 – 41)
	<25	9 – (17,3)
	25-30	25 – (48,1)
	>30	18 – (34,6)

Tablo 4.2 Trastuzumab Öncesi Özellikler

Özellik		Sayı, (N=52)	Yüzde, %
ECOG performans durumu	0	45	86,5
	1	7	13,5
Etkilenen Meme	Sağ	20	38,5
	Sol	32	61,5
ER	Pozitif	35	67,3
	Negatif	17	32,7
PR	Pozitif	40	76,9
	Negatif	12	23,1
HER2	İHK (+3)	51	98
	FISH/CISH	1	2
Radyoterapi		25	48
	Sağ Meme RT	9	17
	Sol Meme RT	16	31
Hastalık yaygınlığı	Metastatik	14	26,9
	Erken evre	38	73,1
Trastuzumab öncesi Antrasiklin	Almadı	13	25
	Aldı	39	75
Toplam antrasiklin dozu (ortanca, mg/m^2)	Doksorubisin	240	
	Epirubisin	300	
Son antrasiklin uygulamasından Trastuzumab verilmesine kadar geçen süre, ay (ortanca, aralık)		1 (1-110)	
Hormonal tedavi	Tamoksifen	34	65,4
	Aromataz inhibitörü	12	23,1

Tablo 4.3 Trastuzumab Öncesi Bazal Özellikler

Özellik	Ortanca, Aralık
Trastuzumab başlangıç yaşı, yıl	50,5, (26 - 75)
Trastuzumab sonrası kardiyotoksisite değerlendirme zamanı, hafta	24, (1 - 72)
Trastuzumab tedavi süresi, hafta	52, (9 – 120)
Trastuzumab öncesi kalp hızı, atım/dk	78, (60 - 100)
Trastuzumab öncesi EF değeri, %	65, (55 – 75)
Trastuzumab öncesi NT-proBNP düzeyi, pg/mL	50, (5 – 694)
Trastuzumab öncesi CK-MB düzeyi, ng/mL	1,33, (0,49 – 2,82)
Trastuzumab öncesi TnT düzeyi, ng/Ml	0,01
Kreatinin , mg/mL	0,77, (0,36 – 1,0)
Glukoz, mg/mL	95, (77 – 202)
TG, mg/mL	113,5 (44 – 256)
LDL, mg/mL	103,(53 – 191)
HDL, mg/mL	50,5 (34 – 75)
Ürik asit, mg/mL	3,6 (2,4 -6,2)

Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişme oranı %9,6 (5 hasta) olarak gözlendi. Evre III veya IV kalp yetmezliği 2 hastada (%3,8) görülürken, 3 hastada da (%5,6) asemptomatik SVEF azalması görüldü. Kardiyotoksisite gelişen hastalar incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.5), ortanca yaş 52 (Aralık 44-71) idi. Hastaların dördünde DM saptanırken, bir hastada HT mevcuttu. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar DM varlığı açısından karşılaştırıldığında, kardiyotoksisite gelişen hastalarda DM öyküsü istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,002). Hastalar VKİ açısından değerlendirildiğinde; kardiyotoksisite gelişen hastaların tamamında VKİ 25 kg/m^2 ve 4 hastada da 30 $kg/m^{2,}$ nin üzerindeydi. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar VKİ açısından karşılaştırıldığında; kardiyotoksisite gelişen hastalarda VKİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0,004). Kardiyotoksisite gelişen hastaların üçünde trastuzumab kesildikten sonra EF normale dönerken, iki hastanın izleminde

kardiyotoksisitede düzelme görülmedi. Bu iki hasta incelendiğinde her ikisinin de postmenapozal (62 ve 71 yaşında), diyabetik ve obez (VKİ>30) olduğu ve hastaların birinde HT de olduğu görüldü. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında; ER, PR, menapozal durum, sağ veya sol meme kanseri olması, RT veya antrasiklin alma durumu ile ilişki saptanmadı.

Tablo 4.4 Trastuzumab Sonrası Kardiyak Değerlendirme

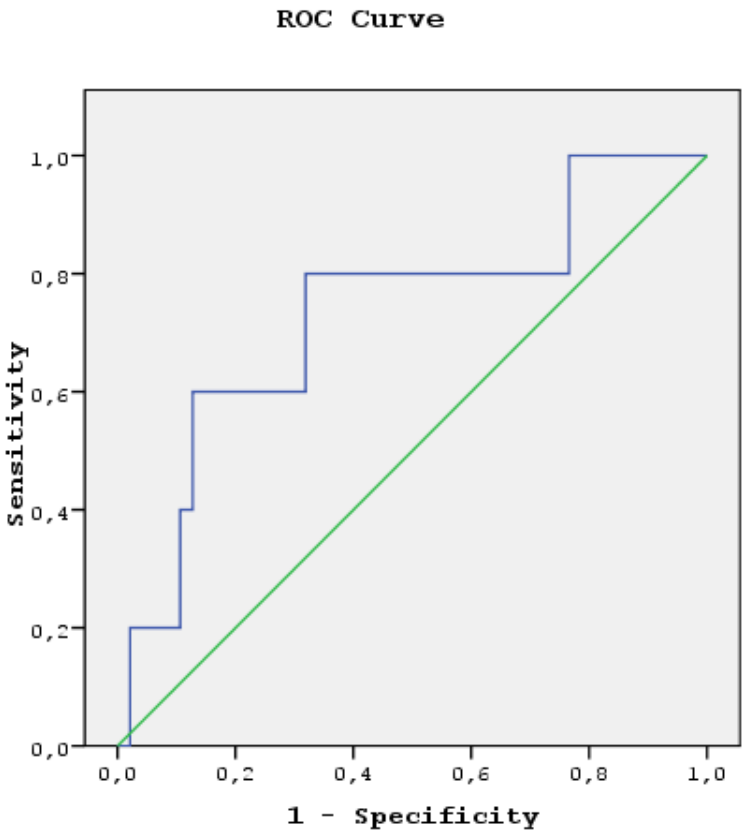
Özellik	**Ortanca,** Aralık
Trastuzumab sonrası EF değeri, %	**62 (**40 - 77**)**
Trastuzumab sonrası NT-proBNP düzeyi, pg/mL	49 (5 – 829)
Trastuzumab sonrası CK-MB düzeyi, ng/mL	1,35 (0,09 – 3,12)
Trastuzumab sonrası TnT düzeyi, ng/mL	0,01

Hastalar trastuzumab öncesi ve sonrası parametreler açısından değerlendirildiğinde; ekokardiyografi ile belirlenen ortanca SVEF değerleri açısından fark yoktu (p=0,186). Benzer şekilde hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortanca NT-proBNP, CK-MB düzeyleri benzerdi (p değerleri sırasıyla; 0,442 ve 0,676). Tedavi öncesi veya sonrasında troponin yüksekliği gözlenmedi. Tedavi sonrası ve öncesi NT-proBNP oranı ve kardiyotoksisite gelişimi değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC; *area under the curve*) değerine ilişkin p değeri 0.091 olarak saptandı. Çalışmada, kardiyotoksisite gelişimi ilgili olarak NT-proBNP'nin çeşitli eşik (*cut-off*) düzeylerine göre; duyarlılık (*sensitivity*), seçicilik (*specificity*), poztif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplandı (Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.5 Kardiyotoksisite Gelişen Hastaların Özellikleri

Özellikler	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Tanı yaşı	62	71	48	52	44
Trastuzumab başlanma yaşı	66	72	48	52	44
Menopoz durumu	Post.	Post.	Post.	Pre.	Pre.
HT	yok	var	yok	yok	yok
DM	var	var	var	var	yok
VKİ	30,92	31,39	31,08	30,22	25,31
Toplam antrasiklin dozu, mg/m2	600, E	almadı	60, D	240, D	180,D
Radyoterapi	almadı	almadı	almadı	aldı	almadı
Kreatinin, mg/dl	1	0,97	0,8	0,55	0,73
Trastuzumab öncesi, EF, %	55	60	62,5	55	60
Trastuzumab öncesi NT-proBNP (A)	370	694	41	49	72
Trastuzumab sonrası EF,%	35	40	48	49	52
Trastuzumab sonrası NT-proBNP (B)	426	829	43	44	104
B/A oranı	1,15	1,19	1,05	0,9	1,44
Trastuzumab kesildikten sonra kardiyak izlem	semptomatik KY	semptomatik KY	2.ayda EF:%65	4.ayda EF:%55	3.ayda EF:% 60

E:epirubisin; D:doksorubisin



Şekil 4.1 Tedavi öncesi ve sonrası NT-proBNP oranının kardiyotoksisite gelişimini belirlemedeki rolü

Tablo 4.6. Çeşitli NT-proBNP eşik değerlerine göre duyarlılık, seçicilik, PPD ve NPD

NT-pro BNP eşik değeri, pg/mL	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD
125	0,40	0,87	0,25	0,93
100	0,60	0,75	0,20	0,95
75	0,60	0,68	0,17	0,94
50	0,60	0,51	0,12	0,92
25	1	0,23	0,12	1

5. TARTIŞMA

Günümüzde kanser ve kardiyovasküler hastalıklar önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Tüm ölün nedenleri incelendiğinde tüm ölümlerin yarıya yakınından bu iki hastalığın sorumlu olduğu görülmektedir [75]. Her iki hastalık için de başlıca risk faktörü yaştır. Kalp hastalıkları arasında insidans ve prevalansı artan tek hastalık KY'dir. Hipertansiyon, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, diyabetes mellitus ve obesite KY gelişiminde önemli risk faktörleridir. Framingham kalp çalışmasına göre; artmış BNP, idrar albümin/kreatinin oranı, gama glutamil transeferaz da KY gelişiminde bağımsız risk faktörleridir [11]. Amerika ve Avrupa kardiyoloji kurumları tarafından kemoterapi alan hastalar evre A kalp yetmezliği, kalp yetmezliği gelişme riski olan hastalar, olarak kabul edilmektedir [12, 76]. Dolayısıyla tüm kanser hastalarının, optimal tedavi için kardiyak açıdan detaylı incelenmesi ve tedavi sırasında da takibi gereklidir. Hastalarının kardiyak izleminde genellikle tedavi öncesi ve sonrası SVEF takip edilmekte ve bu amaçla sıklıkla ekokardiyografi veya MUGA kullanılmaktadır. Bu yöntemler başlangıç değerlendirmesi için uygun yaklaşımlar olmakla birlikte hasta takibinde görece daha az duyarlıdırlar. Çünkü genellikle önemli düzeyde miyokardiyal hasar oluşmadan sistolik fonksiyonlar etkilenmemektedir. Dolayısıyla kardiyak hasar, genellikle fonksiyonel bozukluk ortaya çıktıktan sonra saptanmakta ve önleme çalışmaları yetersiz kalmaktadır. Diğer bir önemli nokta ise SVEF'nin normal olması, kardiyak yapı ve fonksiyonların normal olduğunu göstermeyebilir. KY olan hastaların en az üçte birinde sol ventrikül fonksiyonları korunmuştur [12, 19, 55, 56]. Ayrıca özellikle ekokardiyografide, değerlendiren kişinin deneyimi önemli olmakta ve değerlendiriciler arasında ölçüm farklılıkları olabilmektedir. Son yıllarda hastaların tanı, değerlendirme ve takiplerinde kardiyak biyobelirteçler önem kazanmaya başlamıştır. Ekokardiyografi ve MUGA ile karşılaştırıldıklarında, daha ucuz, daha az invaziv, ve değerlendiriciye göre farklılık gösterme olasılıkları daha az ve MUGA'da olduğu gibi radyasyon maruziyeti de yoktur [1, 2, 7, 11, 14, 15, 19, 21, 25, 28, 30, 37, 39, 45, 47-54, 57-60, 62].

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser olup, tedavisinde, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi (antrasiklinler, taksanlar ve diğer ajanlar), hormonal tedaviler, HER2 hedefli tedaviler ve diğer hedefe yönelik tedaviler kullanılır. Bu tedavilerin tamamı doğrudan veya dolaylı olarak değişik mekanizmalarla kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir. Özellikle 1970'li yıllarda antrasiklinler ile ilişkili kardiyotoksisitenin anlaşılması ile onko-kardiyoloji veya kardiyo-onkoloji giderek daha önemli olmaya başlamıştır [2, 8, 14, 15, 17, 19].

Trastuzumab, HER2'nin hücre dışı kısmına karşı geliştirilmiş bir antikor olup, 1998 yılında FDA tarafından HER2-pozitif metastatik meme hastalığının tedavisinde onaylanmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada hem metastatik, hem de adjuvan kullanımda yararı gösterilmiştir [9, 25-38]. Slamon ve ark. HER2 aşırı ekspresyonu olan metastatik meme kanserli hastalarda, kemoterapiye trastuzumab eklemenin etkisini değerlendirdikleri pilot çalışmada belirgin yarar saptanmıştır. Trastuzumab verilen kolda sadece kemoterapi verilen kola göre; progresyona kadar geçen süre (7,4 aya karşı 4,6 ay; $p<0,001$), objektif yanıt hızı (%50'ye karşı %32; $p<0,001$), yanıt süresi (9,1 aya karşı 6,1 ay; $p<0,001$) ve genel sağ kalım (25,1 aya karşı 20,3 ay; $p=0,046$) daha iyi saptanmış ve birinci yılda ölüm oranı da (%22'ye karşı %33; $p=0,008$) daha düşük olmuştur. Ancak bu çalışmada, daha önce yapılmış preklinik ve erken dönem çalışmalarda öngörülmeyen biçimde, beklenmedik oranda kardiyotoksisite görülmüştür. Kardiyotoksisite gelişen hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde; antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan kolda kardiyak fonksiyon bozukluğu %27 hastada gözlenirken, sadece antrasiklin ve siklofosfamid alan kolda %8, paklitaksel ve trastuzumab alan kolda %13 ve sadece paklitaksel alan kolda %1 hastada kardiyotoksisite görülmüştür. Hastalar NYHA sınıf III/IV toksisite açısından değerlendirildiğinde; antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan kolda %16 hastada gözlenirken, sadece antrasiklin ve siklofosfamid alan kolda %3, paklitaksel ve trastuzumab alan kolda %2 ve sadece paklitaksel alan kolda %1 hastada kardiyotoksisite görülmüştür. Kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen 63 hastanın, 44'üne standart tıbbi tedavi verilmiş ve 33 hastada

kardiyak durumda düzelme gözlenmiş. Ancak 5 hastada değişiklik olmamış ve 4 hastada ise daha da kötüleşmiş ve antrasiklin, siklofosfamid ve trastuzumab alan kolda bir hasta ölmüştür. Kardiyotoksisite gelişiminde en önemli risk faktörü olarak yaş saptanırken, toplam antrasiklin dozu etkili bulunmamıştır [10]. Slamon ve ark. bu çalışmasında gözlenen sonuçlardan sonra, diğer çalışmaların hasta alım-dışlanma kriterleri arasında kardiyak durum önemli bir yer almış ve rutin kardiyak değerlendirme ve takip çalışma protokollerinin ayrılmaz bir parçası olmuştur [10, 25-28, 30-34, 37].

Bu çalışmada, trastuzumab ile tedavi edilen meme kanserli kadınlarda kardiyotoksisitenin erken saptanmasında biyobelirteçlerin rolünü değerlendirdik. Hastalar demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, bizim hastalarımızın daha genç olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 48,5 iken hastaların yarısı premenopozal dönemdeydi. Batı toplumlarında ise ortanca yaşın 60 yaşı aştığı bilinmektedir. ABD 2011 verileri incelendiğinde, meme kanseri vakalarının 2/5'inin 65 yaş ve sonrasında saptandığı görülmektedir [4, 5]. Artan yaş meme kanserli hastalarda komorbid durumların daha sık görülmesine neden olmaktadır. Başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere, meme kanserine eşlik eden komorbid durumlar kardiyotoksisite riskinde artışa yol açmaktadır. Çalışma grubumuzu eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirdiğimizde 22 hastada (%42,3) en az bir komorbid durum saptandı. Hastaların 11'inde hipertansiyon (%21,2), 9 hastada diyabetes mellitus (%17,3) ve 6 hastada da hiperlipidemi (HL) (%11,5) mevcuttu. Hastalar sigara öyküsü açısından değerlendirildiğinde, 5 hastada (%9,6) sigara içme öyküsü vardı. Hastaların 1/3'ünde VKİ 30 ve üzerindeyken, VKİ 25 ve daha az olan hasta oranı %17,3 olarak saptandı. Trastuzumab çalışmalarını bu açıdan değerlendirdiğimizde örneğin; BCIRG 006 çalışmasında HT, DM, HL ve obesite sıklığının sırasıyla %16, %3,5, %5 ve %20 olduğu görülmektedir [31].

Çalışmamızda beş hastada (%9,6) kardiyak fonksiyon bozukluğu görülürken, iki hastada (%3,8) evre III/IV kalp yetmezliği saptandı. Trastuzumab çalışmalarını kardiyotoksisite açısından değerlendirdiğimizde

çalışmalar arasında farklılıklar olmakla beraber, bizim sonuçlarımızın literatürde belirtilen oranlarla benzer olduğunu söyleyebiliriz (bkz. Tablo 3.4). Ancak Tarantini ve ark. erken evre meme kanserli hastalarda, yaptığı geriye dönük incelemede trastuzumab ilişkili kardiyotoksisite sıklığı %27 (133/499 hasta) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada evre III/IV kalp yetmezliği oranı ise %3 olmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi komorbidite sıklığı literatürden daha yüksektir [77]. Bunun birkaç nedeni olabilir [78]. Klinik çalışmalarda toksisitelerin rapor edilmesinde sorunlardan biri; CTCAE'dir. Bu kriteleri incelediğimizde, SVEF veya kalp yetmezliği için ayrı kriterler olduğunu ve bu kriterlere göre hastanın faklı toksisite evrelerinde değerlendirilebileceğini görürüz. Bir diğer önemli durum ise toksisiteler genellikle tedavi ilişkili olan ve olmayanlar olarak kodlanmaktadır. Bu durum beklenen toksisiteler için sorun oluşturmazken, Slamon ve ark. pilot trastuzumab çalışmasında olduğu gibi öngörülemeyen toksisiteler (SVEF'de düşme) için sorun oluşturabilir. Üçüncü olarak kalp yetmezliği semptomları kanser tedavisi veya kanserin kendisine bağlı, kardiyak olmayan olaylar olarak değerlendirilebilir. Bu durum günlük pratikte, hasta alım ve dışlanma kriterlerinin çok sıkı uygulandığı klinik çalışmalardan daha fazla oranda kardiyotoksisite ile karşılaşılabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla kardiyak takibin rutin hasta takibindeki önemi açıktır. Klinik çalışmalarda bu amaçla, genellikle ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ancak daha öncede bahsettiğimiz gibi gerek ekokardiyografi, gerek MUGA'nın çeşitli dezavantajları vardır. Bu nedenle kardiyotoksisitenin saptanmasında farklı metodların rolü araştırılan konulardan biridir [2, 13, 17, 44, 49, 51-54, 56-62, 79].

Son yıllarda başta akut dekompanze kalp yetmezliği ayırıcı tanısı olmak üzere natriüretik peptidler daha çok kullanılmaya başlamış ve kılavuzlarda da yer almıştır [12, 76]. Kolay değerlendirilebilir olmaları, kullanıcıya bağımlı olmamaları ve ucuz olmaları avantajlarıdır. Ancak kardiyak durum dışında; yaş, cinsiyet, VKİ ve böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmeleri dezavantaj oluşturmaktadır. Ancak yine de, sağlıklı bireylerde BNP düzeyi 25 pg/ml ve NT-proBNP düzeyi 70 pg/ml'nin

altında olmaktadır. Akut dispne ile başvuran hastalarda ise BNP <100 pg/ml veya NT-proBNP < 300 pg/ml ise genellikle KY dışlanmaktadır. Yapılan tarama çalışmalarında özellikle NPD yüksek bulunmuştur. Bu amaçla çalışmamızda NT-proNBP'nin farklı eşik değerleri için duyarlılık, seçicilik, PPD ve NPD hesapladık. NT-proBNP'nin 125, 100, 75, 50 ve 25 pg/ml değerleri incelendiğinde NPD'nin tüm değerler için >%90 olduğu saptandı. Buna karşın PPD'nin aynı oranda yüksek olmadığı görüldü. Ancak evre III/IV kalp yetmezliği gelişen ve izlemde düzelme izlenmeyen 2 hastanın sonuçları incelendiğinde trastuzumab öncesi NT-proBNP düzeyleri 370 ve 694 pg/ml ve trastuzumab infüzyonu sonrası NT-proBNP düzeyleri 426 ve 829 pg/ml olduğu görüldü. Ayrıca kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar incelendiğinde; hastaların dördünün diyabetik ve obez olduğu ve grad III/IV toksisite gelişen iki hastanın da 60 yaş üstü olduğu görüldü.

Sonuç olarak, kardiyotoksisite trastuzumab kullanımını kısıtlayan önemli problemlerden biridir. Başta HT, DM ve obesitesi olan ileri yaşlı hastalar olmak üzere tüm hastaların; tedavi öncesi kardiyak açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi şarttır. Bugün için tanı ve takipte standart yöntemler olarak ekokardiyografi ve MUGA kullanılmaktadır. Ancak özellikle kardiyotoksisitenin olmadığı hastaları saptamada veya evre III/IV kalp yetmezliği olan hastaların tanısında NT-proBNP yararlı görünmektedir. Yine de hasta sayısının azlığı nedeniyle daha ileri yorum yapılamamaktadır ve daha fazla hasta içeren çalışmalarla kardiyotoksistenin tanı ve takibinde NT-proBNP'nin rolünü araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

TRASTUZUMAB İLE TEDAVİ EDİLEN MEME KANSERLİ HASTALARDA KARDİYOTOKSİSİTENİN ERKEN BELİRLENMESİNDE SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN ROLÜ

Amaç: Trastuzumab, HER2 (epidermal büyüme faktörü reseptörü) aşırı ekspresyonu olan meme kanserlerinin tedavisinde köşe taşı tedavilerdendir. Ancak trastuzumabın kardiyotoksik etkileri kullanımını kısıtlayan önemli bir etkendir. Bu çalışmada, serum biyobelirteçlerin trastuzumab ilişkili kardiyotoksisiteyi öngörmedeki rolü ve standart kardiyak değerlendirme ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, trastuzumab ile tedavi edilen, erken veya ileri evre meme kanseri olan 52 kadın hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan Troponin T, CK-MB ve NT-proBNP değerlendirilmek üzere trastuzumab uygulamasından önce ve sonra kan örneği alındı. Tedavi süresince hastaların rutin kardiyolojik takipleri yapılarak, çalışma sonunda kardiyotoksisitenin saptanmasında standart kardiyak değerlendirme ve serum biyobelirteçleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca tanı yaşı 48,5 yıl (Aralık 26 – 74) olarak saptandı. En sık gözlenen komorbiditeler hipertansiyon (%21,2) ve obesiteydi (%34,6). Çalışmamızda kardiyotoksisite gelişme oranı %9,6 (5 hasta) olarak gözlendi. Evre III veya IV kalp yetmezliği 2 hastada (%3,8) görülürken, 3 hastada da (%5,6) asemptomatik SVEF azalması görüldü. Kardiyotoksisite gelişen hastalar; daha ileri yaşta, sıklıkla diyabetik ve fazla kiloluydu. Kardiyotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar diyabet varlığı ve kilo açısından karşılaştırıldığında, kardiyotoksisite gelişen hastalarda diyabet öyküsü istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,002). Benzer şekilde, kardiyotoksisite gelişen hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kiloluydu (p=0,004). NT-proBNP'nin farklı eşik değerlerine göre yapılan

incelemede, negatif prediktif değer tüm eşik değerler için %90'nın üzerinde saptandı.

Sonuç: Trastuzumab ile tedavi edilen hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sırasında kardiyak açıdan yakın takibi önemlidir. Ekokardiyografi veya sintigrafik yöntemlerle sol ventrikül fonksiyonlarının takibi sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak özellikle kardiyotoksisitenin olmadığı hastaları saptamada veya evre III/IV kalp yetmezliği olan hastaların tanısında NT-proBNP yararlı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, kardiyotoksisite, trastuzumab, natriüretik peptidler, NT-proBNP.

7. SUMMARY

THE ROLE OF SERUM BIOMARKERS IN EARLY DETECTION OF TRASTUZUMAB RELATED CARDITOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Background: Trastuzumab is a one of backbone agent in the treatment of patients with HER2 (human epidermal growth factor receptor) over expressed breast cancer. However, a cardiotoxic effect of trastuzumab is an important restrictive factor. Our purpose was to evaluate the role of serum biomarkers for predicting trastuzumab associated cardiotoxicity and relationship between biomarkers and standard cardiac evaluation.

Materials and Methods: Fifty-two patients with HER2 positive early or advanced breast cancer were included in this study. For the evaluation of troponin T, CK-MB and NT-proBNP, a blood samples were taken from all patients before and after administration of trastuzumab. During the study, routine cardiac monitoring patients were done.

Results: The median age was 48.5 years (range 26-74). The most frequent comorbidities were hypertension (21.2%) and obesity (34.6%). During the study, cardiotoxicity was observed in five patients (9.6%). Patients with cardiotoxicity had more advanced age and history of diabetes and the frequency of obesity were higher than others. In terms of weight and diabetes, there were statistical significant differences between two groups (p=0,004 and p=0,002; respectively). Investigation carried out according to different threshold values of NT-proBNP and negative predictive value was over 90% for all threshold values.

Conclusion: Close cardiac evaluation and monitoring during trastuzumab treatment is important in patients with breast cancer. Although echocardiography or scintigraphy is usually used for evaluation of left

ventricular function, NT-proBNP may be useful in the diagnosis of class III/IV heart failure and rule out heart failure.

Key words: Breast cancer, cardiotoxicity, natriureticpeptide, NT-proBNP, trastuzumab.

8. KAYNAKLAR

1. Perez, E.A., *Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know?* Clin Breast Cancer, 2008. **8 Suppl 3**: p. S114-20.
2. Hong, R.A., et al., *Cardio-oncology/onco-cardiology.* Clin Cardiol, 2010. **33**(12): p. 733-7.
3. Khakoo, A.Y. and E.T. Yeh, *Therapy insight: Management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy.* Nat Clin Pract Oncol, 2008. **5**(11): p. 655-67.
4. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics.* CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
5. DeSantis, C., et al., *Breast cancer statistics, 2011.* CA Cancer J Clin, 2011. **61**(6): p. 409-18.
6. *http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf (Son erişim tarihi: 10/04/2012)*.
7. Hossain, A., et al., *The importance of clinical grading of heart failure and other cardiac toxicities during chemotherapy: updating the common terminology criteria for clinical trial reporting.* Heart Fail Clin, 2011. **7**(3): p. 373-84.
8. Carver, J.R., et al., *American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects.* J Clin Oncol, 2007. **25**(25): p. 3991-4008.
9. Cortazar, P., et al., *US Food and Drug Administration Approval Overview in Metastatic Breast Cancer.* J Clin Oncol, 2012.
10. Slamon, D.J., et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.* N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 783-92.
11. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2012. **125**(1): p. e2-e220.
12. Bonow, R.O., et al., *ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America.* Circulation, 2005. **112**(12): p. 1853-87.

13. O'Donoghue, M. and E. Braunwald, *Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels?* Nat Rev Cardiol, 2010. **7**(1): p. 13-20.
14. KI, H., et al., *Holland-Frei cancer medicine.* 2010.
15. Yeh, E.T. and C.L. Bickford, *Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management.* J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(24): p. 2231-47.
16. Horenstein, M.S., R.S. Vander Heide, and T.J. L'Ecuyer, *Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention.* Mol Genet Metab, 2000. **71**(1-2): p. 436-44.
17. Verma, S. and M.S. Ewer, *Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer?* Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1011-8.
18. Ewer, M.S. and S.M. Lippman, *Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity.* J Clin Oncol, 2005. **23**(13): p. 2900-2.
19. Ewer, M.S. and E. Yeh, *Cancer and the Heart*. 2006: Pmph USA Ltd.
20. KI, H., et al., *Holland-Frei cancer medicine.* Recherche, 2010. **67**: p. 02.
21. Chargari, C., et al., *Cardiac toxicity in breast cancer patients: from a fractional point of view to a global assessment.* Cancer Treat Rev, 2011. **37**(4): p. 321-30.
22. Steinherz, L.J., et al., *Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy.* JAMA, 1991. **266**(12): p. 1672-7.
23. van Dalen, E.C., et al., *Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(5): p. CD005006.
24. Telli, M.L. and R.M. Witteles, *Trastuzumab-related cardiac dysfunction.* J Natl Compr Canc Netw, 2011. **9**(2): p. 243-9.
25. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-72.
26. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
27. Joensuu, H., et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **354**(8): p. 809-20.

28. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.* Lancet, 2007. **369**(9555): p. 29-36.
29. Joensuu, H., et al., *Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5685-92.
30. Valero, V., et al., *Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens.* J Clin Oncol, 2011. **29**(2): p. 149-56.
31. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1273-83.
32. Perez, E.A., et al., *Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.* J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3366-73.
33. Gianni, L., et al., *Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.* Lancet Oncol, 2011. **12**(3): p. 236-44.
34. Arteaga, C.L., et al., *Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives.* Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(1): p. 16-32.
35. Viani, G.A., et al., *Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials.* BMC Cancer, 2007. **7**: p. 153.
36. Yin, W., et al., *Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials.* PLoS One, 2011. **6**(6): p. e21030.
37. Harris, C.A., et al., *The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis.* Ann Oncol, 2011. **22**(6): p. 1308-17.
38. Boekhout, A.H., J.H. Beijnen, and J.H. Schellens, *Trastuzumab.* Oncologist, 2011. **16**(6): p. 800-10.

39. Perez, E.A., et al., *Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials.* Mayo Clin Proc, 2008. **83**(6): p. 679-86.
40. Halyard, M.Y., et al., *Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831.* J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2638-44.
41. Russell, S.D., et al., *Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials.* J Clin Oncol, 2010. **28**(21): p. 3416-21.
42. Chen, T., et al., *Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2011. **37**(4): p. 312-20.
43. Geyer, C.E., et al., *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.* N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2733-43.
44. Zethelius, B., et al., *Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes.* N Engl J Med, 2008. **358**(20): p. 2107-16.
45. De Bold, A., et al., *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.* Life Sciences, 1981. **28**(1): p. 89-94.
46. Sudoh, T., et al., *A new natriuretic peptide in porcine brain.* Nature, 1988. **332**(6159): p. 78-81.
47. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, *Natriuretic peptides.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(25): p. 2357-68.
48. Martinez-Rumayor, A., et al., *Biology of the natriuretic peptides.* Am J Cardiol, 2008. **101**(3A): p. 3-8.
49. Park, H.J., et al., *Direct comparison of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP for assessment of cardiac function in a large population of symptomatic patients.* Int J Cardiol, 2010. **140**(3): p. 336-43.
50. Loke, I., et al., *Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate.* Eur J Heart Fail, 2003. **5**(5): p. 599-606.
51. Balion, C.M., et al., *Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP.* Clin Biochem, 2008. **41**(4-5): p. 231-9.

52. Taylor, J.A., et al., *B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures.* Am Heart J, 2006. **152**(6): p. 1071-6.
53. Maeda, K., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction.* Am Heart J, 1998. **135**(5 Pt 1): p. 825-32.
54. Kragelund, C., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease.* N Engl J Med, 2005. **352**(7): p. 666-75.
55. Aurigemma, G.P. and W.H. Gaasch, *Clinical practice. Diastolic heart failure.* N Engl J Med, 2004. **351**(11): p. 1097-105.
56. Bhatia, R.S., et al., *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.* N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 260-9.
57. Grewal, J., et al., *BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction.* Eur J Heart Fail, 2008. **10**(3): p. 252-9.
58. Babuin, L. and A.S. Jaffe, *Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury.* CMAJ, 2005. **173**(10): p. 1191-202.
59. Saenger, A.K. and A.S. Jaffe, *The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes.* Med Clin North Am, 2007. **91**(4): p. 657-81; xi.
60. Cardinale, D., et al., *Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy.* Circulation, 2004. **109**(22): p. 2749-54.
61. Cardinale, D., et al., *Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation.* J Clin Oncol, 2010. **28**(25): p. 3910-6.
62. Kilickap, S., et al., *cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity.* Ann Oncol, 2005. **16**(5): p. 798-804.
63. Meyer, C.C., et al., *Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil.* Pharmacotherapy, 1997. **17**(4): p. 729-36.
64. Van Cutsem, E., et al., *Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil.* Ann Oncol, 2002. **13**(3): p. 484-5.

65. Rees, M.L. and A.Y. Khakoo, *Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies.* Heart Fail Clin, 2011. **7**(3): p. 299-311.
66. Kamba, T. and D.M. McDonald, *Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer.* Br J Cancer, 2007. **96**(12): p. 1788-95.
67. Choueiri, T.K., et al., *Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab.* J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 632-8.
68. Richards, C.J., et al., *Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib.* J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3450-6.
69. Dogan, M. and A. Demirkazik, *Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor.* Support Cancer Ther, 2005. **3**(1): p. 28-34.
70. Noble, S. and J. Pasi, *Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis.* Br J Cancer, 2010. **102 Suppl 1**: p. S2-9.
71. Icli, F., et al., *Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatinum plus gemcitabine combination in advanced pancreatic cancer.* J Surg Oncol, 2007. **95**(6): p. 507-12.
72. Amir, E., et al., *Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(17): p. 1299-309.
73. Beyan, E., Y. Urun, and A. Uzuner, *Bradycardia due to Methylprednisolone Therapy.* J Clin Rheumatol, 2004. **10**(4): p. 230.
74. Committee, N.Y.H.A.C. and N.Y.H. Association, *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 1994: Little, Brown Medical Division.
75. Kochanek, K.D., et al., *National vital statistics reports.* National Vital Statistics Reports, 2011. **59**(4): p. 1.
76. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).* Eur Heart J, 2008. **29**(19): p. 2388-442.

77. Tarantini, L., et al., *Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer.* J Card Fail, 2012. **18**(2): p. 113-9.
78. Witteles, R.M. and M. Telli, *Underestimating Cardiac Toxicity in Cancer Trials: Lessons Learned?* J Clin Oncol, 2012.
79. de Geus-Oei, L.F., et al., *Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity.* J Nucl Med, 2011. **52**(4): p. 560-71.