

Kardiyotoksisite İlişkili Kardiyomiopati

Amaç: Ne zaman kardiyotoksisite diyelim? Nasıl değerlendirelim? Tedavi takibinde görüntülemenin yeri nedir?

Kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler toksisite spektrumunu tanımlamak için daha önce birçok tanım ortaya konulmuştur. Fakat 2022'de yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Hematoloji Derneği (EHA), Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Kardiy-Onkoloji Derneği (IC-OS) iş birliği ile hazırlanmış Kardiy-Onkoloji Kılavuzunda tanım standart hale getirilmiştir. Daha önceden kardiyotoksisitenin yalnızca kemoterapiye bağlı geliştiği düşünülürken, yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkışı ve kardiyovasküler yan etkilerinin anlaşılmasıyla bu isimlendirme kanser tedavisi ile ilişkili kardiyovasküler toksisite (KTİ-KVT) olarak genişletilmiştir. Klinik pratikte kanser tedavisi ile ilişkili kardiyak disfonksiyon (KTİ-KD) tanımı da aynı anlamı olarak kullanılmaktadır. Her iki tanımlama da kardiyak hasarla ilişkili durumların konvansiyonel kemoterapi, immünolojik tedaviler, hedefe yönelik ajanlar ve radyoterapi de dahil olmak üzere çeşitli kanser tedavilerinin geniş kapsamı ile etiyolojik bağlantıyı daha iyi açıkladığı için tercih edilmiştir.⁷³⁷ KTİ-KVT kalp yetersizliği kliniğinin olup olmaması ve tablonun şiddetine göre sınıflandırılmıştır. Tablo 36'da kardiyotoksisite, klinik ve ekokardiyografik bulgulara göre özetlenmiştir.

Kanser Tedavisi ile İlişkili Kardiyovasküler Toksikite (KTİ-KVT) Patogenez

Kalp yetersizliğinin multifaktöriyel etiyolojili olduğunu savunan multiple hit (çoklu vuru) modeli KTİ-KVT'ye uygulanırsa aşikâr veya subklinik kardiyovasküler hastalığı olan hastaların kardiyak rezervleri azalmış olduğundan kanser tedavisine bağlı gelişebilecek miyokart hasarına ve kardiyotoksikiteye daha duyarlı oldukları söylenebilir. Modifiye edilebilir ve değiştirilemeyen kardiyovasküler risk faktörlerinin her birinin varlığı toksisite riskini artırmaktadır.⁷³⁸

Tablo 36. Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksikite Tanısı⁷³⁷

Semptomatik (KY)

Çok Ciddi	İnotropik destek, mekanik dolaşım veya transplantasyon gerektiren KY
Ciddi	KY nedenli hastaneye yatış
Orta	KY tedavisinin veya diüretik dozunun ayaktan tedavi sırasında arttırılması ihtiyacı
Hafif	Hafif KY semptomları, tedavinin yoğunlaştırılmasına gerek yoktur

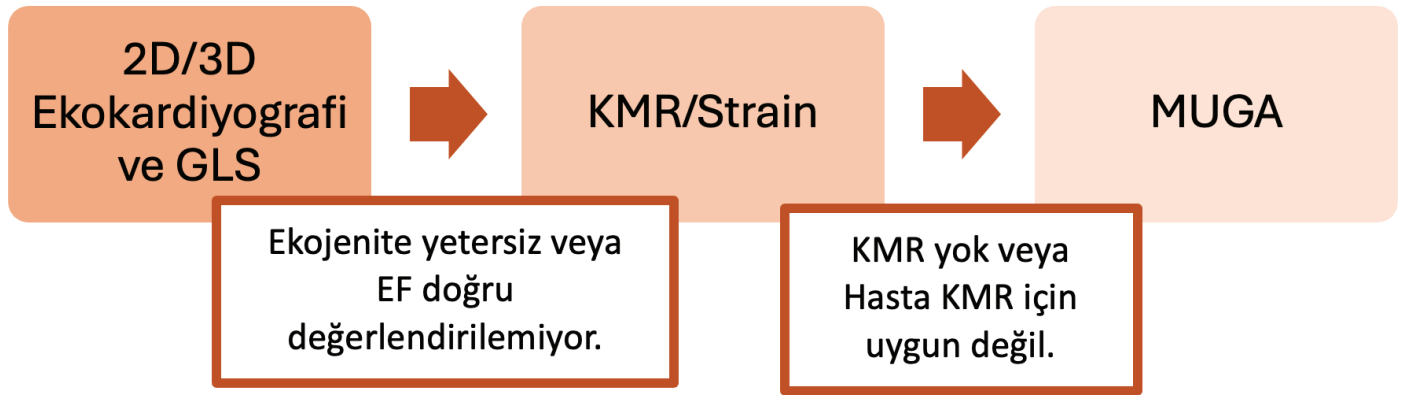
Aseptomatik

Ciddi	Yeni LVEF düşüşü <%40
Orta	LVEF %40-49 iken LVEF' de \geq %10 veya < %10 ↓ + GLS'de %15 ↓ veya < %10 ↓ + kardiyak biyobelirteçlerde artış
Hafif	LVEF \geq50 GLS'de %15 ↓ ve/veya kardiyak biyobelirteçlerde artış

KY, Kalp yetersizliği; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; GLS, global longitudinal strain.

Tablo 37. Kanser Tedavisi ile İlişkili Kardiyotoksisite Klasifikasyonu ve Karakteristikleri⁷⁴²

	Tip 1	Tip 2
Karakteristik ajanlar	Antrasiklinler	Anti-HER2 tedavi Tirozin kinaz inhibitörleri
Kardiyak disfonksiyon mekanizması	<ul style="list-style-type: none"> • Direkt kardiyomiyosit nekrozu • Serbest radikal oluşumu • Oksidatif stress/hasar 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyomiyosit disfonksiyonu • ErbB2 sinyal blokajı
Klinik ve tedaviye cevap	<ul style="list-style-type: none"> • İlk ilaç uygulamasından sonra kalıcı kardiyomiyosit hasarı • Persistant ve irreversibl kardiyak disfonksiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipik olarak reversibl kardiyomiyosit disfonksiyonu • Daha iyi prognozlu • 2-4 ayda düzelme eğiliminde
Miyokardiyal biyopsi	<ul style="list-style-type: none"> • Vakuoller • Miyofibriler düzensizlik • Nekroz 	<ul style="list-style-type: none"> • Karakteristik özellik yok
Doz etkisi	<ul style="list-style-type: none"> • Kümülatif, doz ilişkili 	<ul style="list-style-type: none"> • Kümülatif veya doz ilişkili değil

**Şekil 118. Kanser tedavisine bağlı KMP'nin izlenmesi için seçilecek görüntüleme yöntemleri sıralaması. İzlemin zamanlaması ve sıklığı kemoterapi tipine ve başlangıçtaki kardiyak riske göre belirlenmelidir.**

Kardiyotoksisite için kanserle ilişkili risk belirteçleri arasında kanserin bölgesi (örn. pankreas, böbrek, akciğer, lenfoma) ve evresi (örn. ilerlemiş) yer alır. Kardiyovasküler hastalık riskini artırabilen kanserle ilişkili faktörler arasında artmış koagülabilité ve kanserin kalp damar sistemine invazyonu ile yüksek output durumları yer alır. Kanser tedavisiyle ilişkili risk faktörleri, özellikle kalbe ve mediastene yönelik önceki radyoterapi uygulaması ve daha önce antrasiklin veya hormon tedavisine maruz kalmayı içerir.⁷³⁹

Kanser Tedavisi ile İlişkili Kardiyotoksisitenin Moleküler Özellikleri

Kardiyotoksisiteye en sık neden olan antrasiklin ve HER2 inhibitörleri (trastuzumab ve türevleri) etki mekanizmaları bu bölümde özetlenmiştir. Antrasiklin kardiyotoksisitesine, topoizomera- β 'nin inhibisyonu ve artan oksidatif stresle ortaya çıkan serbest radikallerin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Sonuç; hücre hasar, miyozit ölümü ve miyokardiyal fibrozisle birlikte gelişen kronik dilate kardiyomiyopati fenotipidir. Antrasiklinlerden kaynaklanan kardiyotoksisite, doza bağlı bir riskle ortaya çıkar, erken teşhis edilir ve uygun şekilde tedavi edilirse geri döndürülebilir.⁷⁴⁰

Trastuzumab gibi HER2 inhibitörleriyle ilişkili kardiyotoksisitenin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak kardiyomiyozit yapısındaki patolojik değişikliklerle ve kalp ve mitokondriyal fonksiyonu ve DNA onarımını kontrol eden gen ekspresyonun-

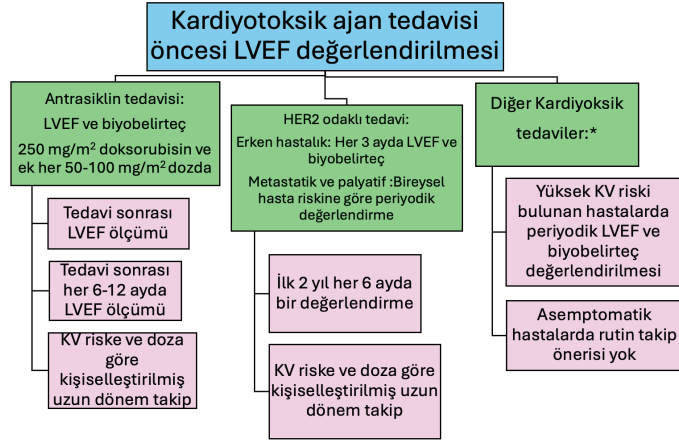
daki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁷⁴¹ Her iki ajana bağlı gelişen kardiyotoksisitenin özellikleri Tablo 37'de gösterilmiştir.

Radyoterapiye Bağlı Gelişen Kardiyomiyopati

Toraksa uygulanan radyasyon non-iskemik kardiyomiyopati riskini birçok nedene bağlı olarak artırabilmektedir. Bunlar; miyokardiyumun direkt fibrozisi, oluşturduğu valvulitlere sekonder hipertrofi, restriktif kardiyomiyopati ve konstrikatif perikardittir. Son çalışmalarda mediastene uygulanan radyoterapi sonrası restriktif kardiyomiyopati prevalansı yaklaşık %10'dur. Radyoterapi, miyokart ve epikart fibrozisi, endotel hasarına bağlı olarak kapiller alanda daralma, inflamatuvar sitokin ve hücre artışına bağlı düz kas hücre infiltrasyonuna neden olarak kardiyotoksisiteye yol açmaktadır. Radyasyon daha çok miyokardiyal sertliği (stiffnes) artırarak diyastolik disfonksiyon ve restriktif kardiyomiyopatiye neden olmaktadır.⁷⁴³

Kanser Tedavisi ile İlişkili Kardiyotoksisitede Görüntüleme

Kanser hastalarının kardiyovasküler riskini gerek klinik gerek görüntüleme yöntemleri gerekse de biyobelirteçler aracılığıyla belirlemek, kanser tedavilerinin kesintisiz devam etmesi ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkisini minimuma indirmek amacıyla önemli rol oynamaktadır. Kardiyovasküler görüntüleme, kanser tedavisinin her basamağında önemli rol oynamaktadır.



Şekil 119. KTi-KMP'ye neden olduğu bilinen tedavi ajanlarının tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında LVEF takibinin ESC kılavuzuna dayalı zamanlaması.⁷³⁷

*Diğer Kardiyotoksik tedavilerde Tirozin kinaz inhibitörleri, proteazom inhibitörleri, BRAF inhibitörleri, MEK inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri ve antimetabolitler yer alır.

● Tedavi öncesi ● Tedavi sırasında ● Tedavi sonrasında

Başlangıçta subklinik kardiyovasküler hastalığı bulunanların ve tedaviye ilişkin kararlar öncesinde mevcut kardiyak komorbiditenin derecesinin belirlenmesi, tedavi sırasındaki değişikliklerin monitörize edilmesi ve sürveyansı, tedavi sonrasında ise hastaların uzun dönem takibi kardiyak multimodal görüntüleme ile yapılmaktadır (Şekil 118).⁷⁴⁴

Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kolay erişilebilirliği, tekrarlanabilir olması, düşük maliyeti, radyasyon içermemesi ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda güvenlik nedeniyle onkolojik hastaların tedavisinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bununla birlikte, giderek artan literatür sonuçları ve klinik uygulamalar kardiyotoksisite monitörizasyonunda ölçülmesi önerilen ve halihazırda sol ventrikül sistolik fonksiyonunun ana parametresi olan ejeksiyon fraksiyonunun yaklaşık %10 gibi yüksek değişkenliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, üç boyutlu (3D) ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), daha düşük gözlemciler arası değişkenlik (yaklaşık %5-6) ile daha doğru ve tekrarlanabilir görünmektedir. 3D ekokardiyografi, LVEF değerlendirmesinin en tekrarlanabilir ekokardiyografik yöntemidir, ancak doğruluğu, net endokardiyal tanımlamaya bağlıdır. Bu durum mastektomi ve toraksa radyoterapi öyküsü olan ve/veya obez hastalarda tetkikin kullanımını sınırlayabilir.⁷⁴⁵ Eğer 3D ekokardiyografi uygun değil veya görüntü kalitesi nedeniyle kullanılamıyor ise 2D ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu lineer yöntemle (Teicholz) ölçülmemelidir. Biplan Simpson yöntemi 2D ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplaması için tercih edilecek yöntemdir.⁷⁴⁶ Görüntü kalitesi yetersiz hastalarda iki veya daha fazla sol ventrikül segmenti net seçilemiyorsa kontrast ajanlar kullanılabilir.⁷⁴⁷ Ancak halihazırda ülkemizde ekokardiyografik kontrast ajanlarına erişim olmaması nedeniyle pratikte kullanılamamaktadır.

Kardiyomiyopatiye neden olduğu bilinen ajanlarla tedavinin öncesinde, sırasında ve sonrasında ESC kılavuzunun önerdiği LVEF

takip takvimi Şekil 119'da şematize edilmiştir. Tedavi sırasında değişen risk durumuna göre görüntüleme protokolleri değişebilir ve görüntüleme takvimi hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilebilir.

Yapılan çalışmalar kardiyotoksisite yönetiminde yalnızca LVEF değerlendirmesine dayalı yaklaşımın, özellikle genç hastalarda erken kalp hasarını tespit etmede yetersiz olduğunu göstermiştir.⁷⁴⁸ Bu nedenle kalp hasarının erken tanınması için miyokardiyal deformasyon ve miyokardiyal doku karakterizasyonuna dayanan daha duyarlı parametreler önerilmiştir. Kardiyotoksisite üzerine yapılan son çalışmalar, miyokardiyal deformasyon değişikliklerinin LVEF'deki bir değişiklikten daha erken ortaya çıktığını vurgulamaktadır.⁷⁴⁹ Antrasiklin ve/veya trastuzumab alan hastalarda speckle tracking tekniğiyle yapılan 2D strain ekokardiyografi ile LVEF hala normalden miyokardiyal fonksiyon bozukluğu geliştiği gösterilmiştir.⁷⁵⁰

Global longitudinal strain (GLS), strain görüntülemeye kullanılan en yaygın parametredir ve mevcut olduğunda, kardiyonkoloji hastalarına yönelik tüm ekokardiyografik görüntüleme protokollerine dahil edilmelidir. GLS'de %15'ten fazla bir düşüş, subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir. Bu hastalara kardiyoprotektif tedavi başlanması ve yakın takibe alınması kanser tedavisinin kesintisiz devam edebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. GLS ayrıca biplan Simpson yöntemi ile ölçülen 2D LVEF'ye göre belirgin şekilde daha iyi gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirlik ve doğruluğa sahiptir.⁷⁵¹ Farklı marka ekokardiyografi cihazları arasında ölçüme ait teknik farklılıklar olabileceğinden aynı hastanın seri GLS takipleri aynı cihazda yapılmalıdır.

GLS'nin ekokardiyografi ile rutin olarak raporlanmasının önündeki temel engel, tıpkı doğru bir LVEF ölçümünde olduğu gibi, doğru bir GLS ölçümü sağlamak için endokardiyal sınırın net bir şekilde tanımlanması gerekliliğidir. Bu nedenle strain ekokardiyografi tüm hastalarda, özellikle de mastektomi sonrası popülasyonda mümkün olmayabilir. Miyokardiyal deformasyon görüntüleme kontrastsız kardiyak manyetik rezonans (KMR) kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Tekniğin ayrıntıları KMR bölümünde anlatılmıştır.

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)

KMR, yüksek doğruluğu ve tekrarlanabilirliği nedeniyle sol ventrikül hacimleri ve LVEF'nin invaziv olmayan değerlendirmesinde altın standarttır. LVEF'yi değerlendiren sekanslar için radyasyona maruz kalma veya gadolinyum bazlı kontrast maddeye gerek yoktur. Ekokardiyografi tutarsız veya hatalı sonuçlar verdiği ve/veya yetersiz ekojeniteye sahip hastalarda LVEF'yi doğrulamak için KMR ile değerlendirme en iyi alternatiftir. Vallabhaneni ve ark.'nın yayımladığı bir derlemede KMR'nin miyokard dokusunda küçük değişiklikleri dahi tespit etmesi ve doku karakterizasyonu sağlaması nedeniyle kardiyak toksisitenin erken belirlenmesinde önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır.⁷⁵² Şekil 120'de kanser tedavisi ile ilişkili kardiyotoksisite gelişen bir hastanın multimodalite görüntüleme ile değerlendirilmesi gösterilmiştir. KMR'nin ana dezavantajları sınırlı kullanılabilirlik ve maliyetidir. Klostrofobik hastalar için de KMR çekimi zor olabilir ancak sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyon değerlendirme odaklı, yalnızca 10-20 dakika süren hızlı kontrastsız KMR protokolleriyle tetkik hızlandırılabilir.^{27,753,754} GLS'nin ekokardiyografi ile ölçülmediği hastalarda

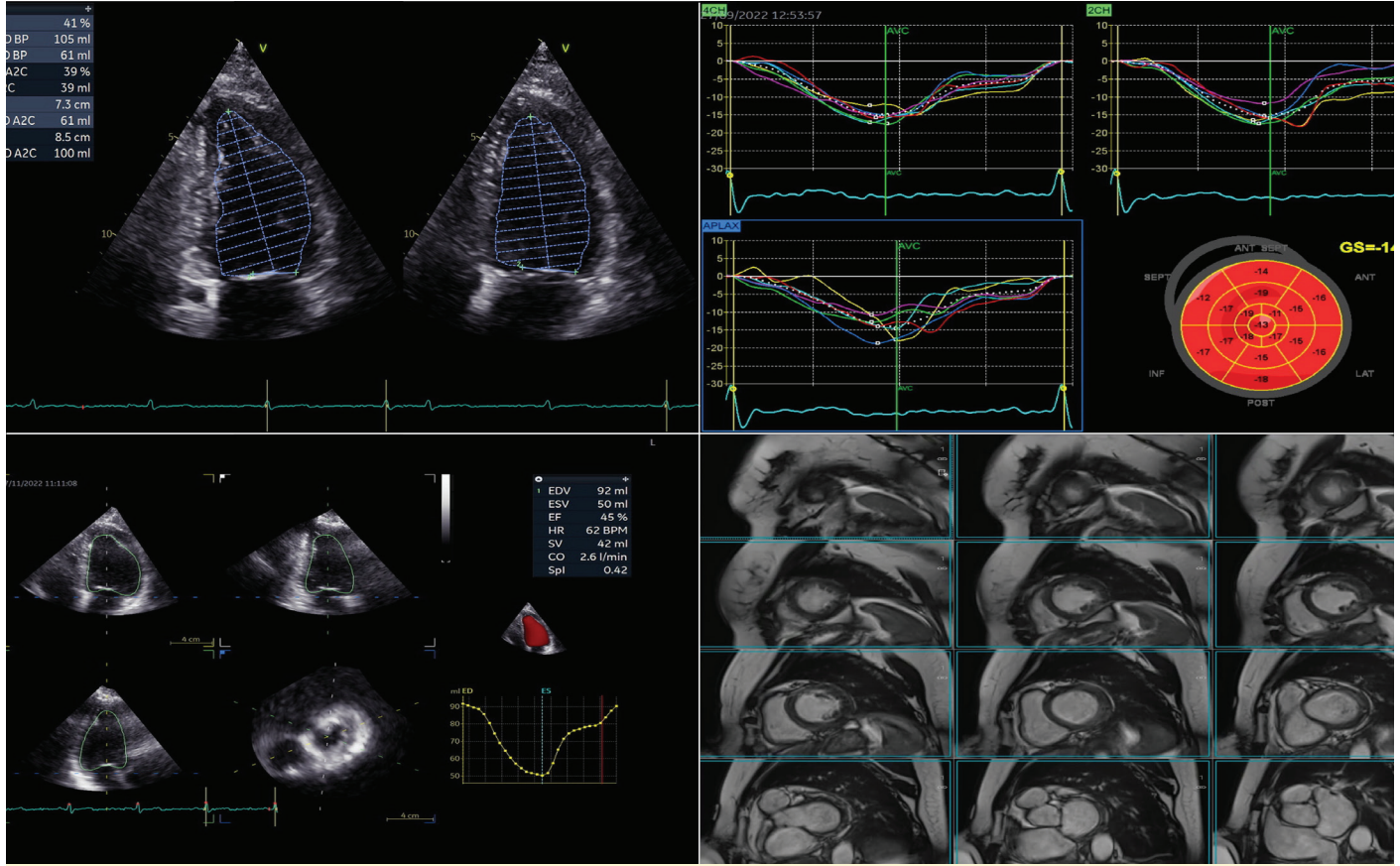


Figure 120. Meme kanseri nedeniyle trastuzumab tedavisi alan 52 yaş hastada gelişen kanser tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyonun multimodalite görüntülemesi.

Başlangıçta normal olan LVEF (%60) ve GLS (%-20) değerleri trastuzumab tedavisine bağlı olarak azalmıştır. Sol üst panel: 2D ekokardiyografi biplan Simpson yöntemiyle ölçülen LVEF: %41, Sol alt panel: 3D ekokardiyografi ile ölçülen volümetrik LVEF: %45, Sağ üst panel: Strain ekokardiyografi ile ölçülen GLS: %-14, Sağ alt panel: KMR ile ölçülen volümetrik LVEF: %45.

Tablo 38. Kardiyotoksistide KMR Protokolü

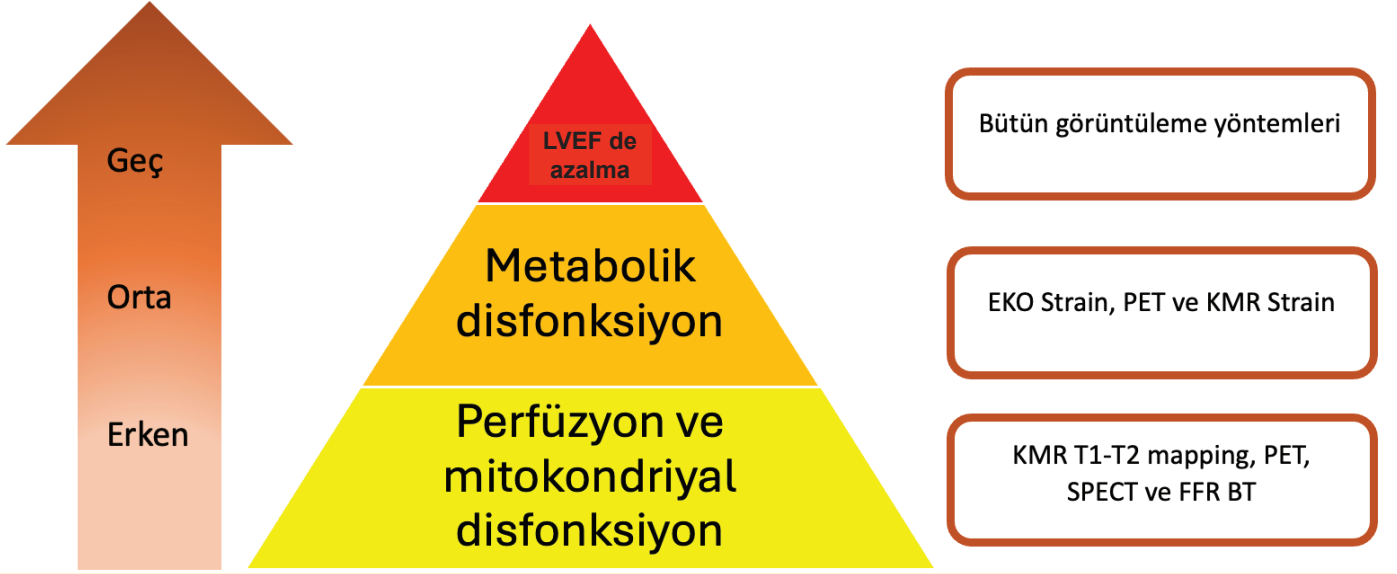
Anatomik fonksiyon	<ul style="list-style-type: none"> Aksiyel T1 ağırlıklı TSE siyah kan bSSFP (parlak kan) uzun aks 2,3,4 boşluk bSSFP biventriküler kısa aks 	<ul style="list-style-type: none"> Kardiyak planların lokalizasyonu Morfoloji ve EF gibi fonksiyonel parametrelerin değerlendirilmesi GLS ve GCS için strain analizi
Doku karakterizasyonu	<ul style="list-style-type: none"> T1 Nativ (MOLLI) T2 STIR veya SPAIR (siyah kan) kısa ve uzun aks ve 4 boşluk T2 mapping 	<ul style="list-style-type: none"> Interstisyel remodelling GLS değerlendirilmesi, ödem ve inflame alanlar
Kontrast sonrası doku karakterizasyonu ve skar görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> T1 ağırlıklı TSE ve kontrast sonrası faz sensitif inversiyon recovery gradient eko (erken ve geç enhancement) Biplan kısa aksta ventriküllerin bazal, mid ve apeksi için T1 enhanced (MOLLI) 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperemik ve flojistik bölgelerin değerlendirilmesi Makroskopik ve interstisyel fibrozis

GLS, Global Longitudinal Strain; GCS, Global Sirkumferansiyel Strain; TSE, Turbo Spin Echo; bSSFP, Balance Steady-State Free Precession.

KMR ile strain ölçümü, mevcut sine dizileri veya özel strain kodlu diziler kullanılarak ve intravenöz gadolinyuma gerek kalmadan, feature tracking yöntemiyle büyük bir doğrulukla gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte, KMR strain ölçüm programları da markaya özeldir ve ekokardiyografik GLS gibi seri takipler aynı cihazda yapılmalıdır. Kardiyotoksistite değerlendirme için önerilen KMR protokolü Tablo 38'de verilmiştir.

Nükleer Görüntüleme

MUGA (multiple gated acquisition), sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için teknesyum-99m-perteknetat etiketli kırmızı kan hücrelerini kullanan sintigrafik bir tekniktir. ESC kılavuzları, ekokardiyografinin tanınmadığı ve KMR'nin mevcut olmadığı durumlarda MUGA kullanımını önermektedir. Hastaların yakın



Şekil 121. İnvaziv olmayan görüntüleme kullanılarak KTI-KMP (kanser tedavisi ile ilişkili kardiyomiyopati) tespiti.⁷⁵⁶

zamanlı radyasyon veya mastektomi gibi nedenlerle ekokardiyografiyi tolere edemediği durumlarda MUGA'nın transtorasik ekokardiyografiye göre avantajları vardır. Öte yandan, elektrokardiyografi tetiklemeli bir tetkik olması, yüksek maliyet ve radyasyona aşırı maruz kalma, bu yöntemin rutin kullanımında sınırlamalar oluşturmaktadır. Özellikle genç kadınlarda MUGA'nın kümülatif radyasyon maruziyetine neden olacağı akılda tutulmalıdır.⁷⁵⁵

Kemoterapi ile İlişkili Kardiyotoksitenin Gelişim Sürecinde Dinamik Multimodalite Görüntüleme

Kanser tedavisi ile ilişkili kardiyomiyopatinin ilerlemesi üç aşamaya ayrılır: erken, orta ve geç. Erken evre perfüzyon ve mito-

kondriyal fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir; bu aşamada KMR; ödem ve fibrozisin saptanması için doku karakterizasyonuna (özellikle T1 ve T2 haritalaması) ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun (perfüzyon KMR-Dinlenme/Stres) gösterilmesine olanak verir. Ara faz, ekokardiyografi ve KMR teknikleriyle pratik olarak değerlendirilebilecek bozulmuş diyastolik ve strain parametreleriyle birlikte metabolik bir fonksiyon bozukluğu sergiler. Geç aşamada, azalan LVEF buz dağının yalnızca görünen kısmını temsil eder ve miyokardiyal hasarla ilişkilidir. Bu aşamada tüm görüntüleme yöntemleri ile kardiyak disfonksiyon gösterilebilir (Şekil 121).