

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA
TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT VE KRONİK
KARDİYOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal ÇETİNKAYA

İZMİR 2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KANSERLİ ÇOCUKLARDA
TEDAVİ İLİŞKİLİ AKUT VE KRONİK
KARDİYOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kamer MUTAFOĞLU UYSAL

İZMİR 2007

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca yetişmemde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nur Olgun olmak üzere tüm hocalarıma, tez konumun seçimi ve çalışmamın yürütülmesi aşamalarında hiç bir zaman katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Kamer Mutafoğlu Uysal'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Gül Sağın Saylam'a, bana onkolojiyi sevdiren, çalışmamın her aşamasında destek olan Yrd. Doç. Dr. Dilek Güneş'e, bana bu konuda destek olan uzman ve asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
Teşekkür	I
İçindekiler	II-V
Tablolar Dizini	VI
Şekiller Dizini	VI
Ekler Dizini	VII
Kısaltmalar	VIII
Özet	1-3
Summary	4-6
1. Giriş ve Amaç	7-8
1.1. Giriş.....	7
1.2. Amaç.....	8
2. Genel Bilgiler	9-39
2.1. Kemoterapötiklerin Kardiyotoksitesitesi.....	9
2.1.1. Antrasiklinler.....	9
2.1.1.1. Genel Özellikler.....	9
2.1.1.2. Kardiyotoksisite.....	11
2.1.1.3. Diğer antrasiklin türevleri.....	19
2.1.2. Diğer anti - tümör antibiyotikler.....	21
2.1.2.1. Bleomisin.....	21
2.1.2.2. Aktinomisin - D.....	21
2.1.2.3. Mitomisin - C.....	21
2.1.3. Alkilleyici ajanlar.....	21
2.1.3.1. Siklofosfamid.....	21
2.1.3.2. İfosfamid.....	22
2.1.3.3. Busulfan.....	22
2.1.3.4. Sisplatin.....	22
2.1.3.5. Karboplatin.....	22
2.1.3.6. Nitrojen mustard.....	22
2.1.4. Anti - metabolitler.....	23

	<u>Sayfa no</u>
2.1.4.1. 5 - Fluorourasil.....	23
2.1.4.2. Metotreksat.....	23
2.1.5. Bitki alkaloidler.....	23
2.1.5.1. Vinkristin.....	23
2.1.5.2. Vinblastin.....	24
2.1.5.3. Etoposid.....	24
2.1.6. Retinoik asit.....	24
2.1.7. Taksanlar.....	24
2.1.8. Amsakrin.....	24
2.1.9. Biyolojik yanıt düzenleyiciler.....	25
2.1.9.1. İnterlökin - 2.....	25
2.1.9.2. İnterferonlar.....	26
2.1.10. Kemik iliği transplantasyonu sonrası kardiyotoksisite.....	26
2.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyotoksisite.....	26
2.2.1. Perikardiyal hastalık.....	27
2.2.2. Miyokardiyal hastalık.....	28
2.2.3. Koroner arter hastalığı.....	28
2.2.4. Valvüler kalp hastalığı.....	28
2.2.5. İleti sistemi defektleri.....	29
2.3. Kardiyotoksisiteye Yaklaşım ve İzlem.....	29
2.3.1. Kardiyotoksisiteyi değerlendirmede kullanılan metodlar.....	29
2.3.1.1. Akciğer grafisi.....	29
2.3.1.2. Elektrokardiyografi.....	30
2.3.1.3. Holter monitörizasyonu.....	30
2.3.1.4. Egzersiz testleri.....	31
2.3.1.5. Ekokardiyografi.....	31
2.3.1.6. Radyonüklid çalışmalar.....	32
Çok fazlı radyonüklid anjiyografi (“Multigated radyonuclid angiography”- MUGA).....	32
İndium - 111(¹¹¹ In) - anti - miyozin kalp sintigrafisi.....	33
İyot - 123 (¹²³ I) - metaiodobenzilguanidin (MIBG) kalp sintigrafisi.....	33

	<u>Sayfa no</u>
Tantalium ₁₇₈ - ilk geçiş radyonüklid görüntüleme.....	33
2.3.1.7. Endomiyokardiyal biyopsi.....	34
2.3.1.8. Biyokimsiyasal belirleyiciler.....	35
Natriüretik peptitler.....	35
Kardiyak troponin - T.....	35
Endotelin - 1.....	36
2.4. Kardiyotoksisiteye Yönelik Önlemler ve Tedavi.....	36
2.4.1. Kümülatif ilaç dozlarının sınırlandırılması.....	36
2.4.2. Kemoterapi uygulanım şemalarında değişiklikler.....	36
2.4.3. Alternatif antrasiklin analoglarının kullanılması.....	36
2.4.4. Liposomal ilaç uygulamaları.....	37
2.4.5. Kardiyoprotektanlar.....	37
2.4.5.1. Hücreyi serbest radikal zedelenmesine karşı koruyan ajanların kullanılması.....	37
2.4.5.2. Çelatörler.....	38
2.4.6. Tedavi.....	39
3. Hastalar ve Yöntem.....	40-43
3.1. Çalışma Grubu.....	40
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	40
3.3. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi.....	40
3.4. İstatistiksel Değerlendirilme.....	43
4. Bulgular.....	44-64
4.1. Hastaların genel özellikleri.....	44
4.2. Hastaların tanıları ve mediyaşten tutulumlarının değerlendirmesi.....	44
4.3. Hastalara uygulanan antrasiklin dozları ve kür sayıları.....	47
4.4. Mediyaştene yönelik radyoterapi uygulaması.....	47
4.5. Mediyaştene yönelik cerrahi girişim uygulaması.....	48
4.6. Kalp tutulumunun değerlendirmesi.....	49
4.6.1. Tanı döneminde onkolojik tedavi öncesi kardiyak değerlendirme.	50
4.6.2. Onkolojik tedavi sırasında ve sonrasında kardiyak değerlendirme..	51

	<u>Sayfa no</u>
4.7. Kardiyotoksisite gelişen hastalar.....	52
4.7.1. Akut kardiyotoksisite gelişen hastalar.....	52
4.7.2. Akut ve kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar.....	54
4.7.3. Kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar.....	55
4.7.4. Kardiyotoksisite riskini arttırabilen diğer ajanlar.....	62
4.8. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre desteği uygulanan hastalar...	64
4.9. Hastaların yaşam analizleri.....	64
5. Tartışma.....	66-75
6. Sonuçlar.....	76-77
7. Kaynakça.....	78-88
8. Ekler Dizini.....	89-103

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Antrasiklinlerin anti-tümöral etki mekanizmaları.....	10
2	Antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerine etkinlik dereceleri.....	10
3	Epirubisin ve doksorubisinin kardiyak yan etki dozlarının karşılaştırması.....	20
4	Kemoterapötiklerin kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....	25
5	Bilingham skorum sistemi.....	34
6	Antrasiklin kardiyotoksitesinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin genel özellikleri.....	35
7	Hastaların onkolojik tanıları, akciğer ve / veya plevra metastazı varlığı ve mediastinel / akciğer radyoterapi uygulaması dağılımları.....	45
8	Hastalara uygulanan antrasiklinlerin isimleri ve dozları	48
9	Antrasiklin kür sayısı	48
10	Çalışma grubunun kardiyak tutulum alanları ve tutulum zamanları.....	50
11	Çalışma grubuna ait EKO bulguları	52
12	Kardiyotoksosite saptanan hastaların özellikleri.....	59
13	Akut kardiyotoksosite saptanan hastaların özellikleri.....	60
14	Kronik kardiyotoksosite saptanan hastaların özellikleri.....	60
15	Kemoterapi, cerrahi, radyoterapi ve kardiyotoksosite ilişkisi.....	61
16	Kardiyotoksosite saptanan hastaların almış olduğu diğer kemoterapötik ilaçlar ve dozları.....	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksosite gelişim paternleri ve klinik gruplar.....	13
2	Antrasiklin tedavisi alan çocuklarda uzun süreli izlem periyodunda kardiyak fonksiyonlarda değişiklikler.....	18

EKLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Hastaların almış olduğu kemoterapi protokolleri.....	89
2	Hodgkin dışı lenfoma B cell / anaplastik large cell tedavi protokolü.....	91
3	Hodgkin dışı lenfoma non B cell tedavi protokolü.....	92
4	Osteosarkom tedavi protokolü.....	93
5	Nöroblastom tedavi protokolü.....	94
6	Wilms tümör tedavi protokolü.....	95
7	Hepatoblastom tedavi protokolü.....	96
8	Hodgkin lenfoma tedavi protokolü.....	97
9	Yumuşak doku sarkom tedavi protokolü.....	100
10	ICE, BEP, LMT 89, IPOG 92 tedavi protokolleri.....	101
11	ALL BFM tedavi protokolü.....	102
12	Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre desteği protokolleri.....	103

KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
ASD	: Atriyal septal defekt
APE	: Sitozin arabinozid, etoposid, sisplatin
ATP	: Adenozin trifosfat
AVAC	: Vinkristin, adriamisin, aktinomisin - D, siklofosfamid
BNP	: Beyin kaynaklı natriüretik peptit
COPP	: Siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizolon
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMB	: Endomiyokardiyal biyopsi
EVAIA	: Etoposid, vinkristin, aktinomisin - D, ifosfamid, adriamisin
FK	: Fraksiyonel kısalma
KİT	: Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre desteği
ICE	: İfosfamid, karboplatin, etoposid
IF- α	: İnterferon - alfa
IF- δ	: İnterferon - delta
IF- γ	: İnterferon - gama
IL-1	: İnterlökin - 1
IL-2	: İnterlökin - 2
IL-6	: İnterlökin - 6
IPE	: İfosfamid, sisplatin, etoposid
IV	: İntravenöz
MDH	: Maksimal dolum hızı
MIBG	: Metaiodobenzilguanidin
MKP	: Mitral kapak prolapsusu
MUGA	: Multigated radyonüklid anjiyografi
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
OPPA	: Onkovin, prokarbazin, prednizolon, adriamisin
OEPE	: Vinkristin, etoposid, prednizolon, epirubisin
PEG	: Polietilen glikol
RNA	: Ribonükleik asit
SHİ	: Stres hız indeksi
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör - alfa
TpT	: Troponin - T
VAC	: Vinkristin, adriamisin / aktinomisin - D, siklofosfamid
VAIA	: Vinkristin, adriamisin, ifosfamid, aktinomisin - D

ÖZET

KANSERLİ ÇOCUKLARDA TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ AKUT VE KRONİK KARDİYOTOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:

Kardiyotoksiste kanser tedavisi sırasında ortaya çıkan en önemli yan etkidir. Çocukluk çağı kanserlerinde antrasiklinler ortaya çıkan kardiyotoksisteye rağmen anti – tümör aktiviteleri mükemmel olmasından dolayı çok sık kullanılan ajanlardan biridir. Antikanser tedavi ile ilişkili kardiyotoksiste için risk faktörleri; hastanın cinsiyeti ve tanı yaşı, mevcut kalp hastalığı, diğer kardiyotoksik kemoterapötik ilaçlar, bu ilaçların dozları ve uygulama şemaları ve mediyastene yönelik radyoterapi, kalbi etkileyecek cerrahi uygulamalarını içermektedir.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Onkoloji Bilim Dalı (B.D.)’nda, son 10 yılda, lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan, tedavi ve izlemi yapılan on sekiz yaşından küçük hastalarda akut ve kronik kardiyak toksik etkilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem:

01 Ocak 1996 – 01 Ocak 2006 tarihleri arasında, DEÜTF Çocuk Onkoloji B.D.’nda lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük çocukların tümü analiz edildi. Antrasiklin tedavisi alanlar ve mediyastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi uygulananlar ve / veya mediyastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Tanı ve tedavilerinin bir bölümünü başka merkezlerde alan ve bu döneme ait ayrıntılı epikrizi olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastaların hastane dosyaları, Çocuk Onkoloji B.D. dosyaları ve Çocuk Kardiyoloji B.D.’na ait kardiyolojik inceleme kayıtları değerlendirildi. Hastaların özgeçmişleri ve soygeçmişleri; mevcut kalp hastalığı, erken yaşta akut miyokard infarktı, koroner arter hastalığı açısından analiz edildi.

Bulgular:

Toplam 330 hasta değerlendirildi, 109’u (%33) kardiyotoksiste riski olan onkolojik tedavi almıştı, bunların yedisi detaylı epikrizleri olmadığı için çalışmadan çıkarıldı, 102’si çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmaya alınan 102 hastanın 37'si (%36) kız, 65'i (%65) erkek ve ortanca tanı yaşları 10 yaş (0 - 18 yaş) idi. Hastaların 46'sı (%45) lenfoma ve 56'sı (%55) solid tümör tanısı almıştı, ortanca izlem süresi 3,7 yıl (1 ay – 11 yıl) idi. Sadece iki (%2) hastada tanı döneminde kalp hastalığı mevcuttu ve 11 hastanın soygeçmişinde kalp hastalıkları açısından pozitif idi. Yüz iki hastaya (%33) antrasiklin içeren kemoterapi uygulandı ve 102 hastada da uygulanan kümülatif antrasiklin dozları sınır değerleri aşmamıştı. Ek olarak 27 (%26) hasta mediastinel radyoterapi; 11 (%11) hasta akciğere radyoterapi almıştı, 10 (%10) hastaya kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi girişim uygulanmıştı. Major kardiyak cerrahi, 102 hastadan sadece birine uygulanmış ve bu hastada da henüz kardiyotoksisite izlenmemiştir.

İlk tanı döneminde kardiyak değerlendirme sonuçları hastaların %86'sında ulaşılabildi, bunların %86'sı normaldi, %14'ünde kardiyak üfürüm saptanmıştı ki bunların da %92'si fonksiyonel üfürüm idi. Sadece bir hastada (%8) primer hastalığı ile ilişkili kalp tutulumu saptanmıştı.

Hastaların 14'ünde (%14) kardiyotoksisite saptandı. Bu 14 hastanın ortanca tanı yaşı 11 yaş (1 – 17 yaş) ve kız / erkek oranı 1:1 idi. Kardiyotoksisite gelişme oranı kızlarda %19, erkeklerde %11 bulundu. Bu hastaların %29'unda tanı Hodgkin lenfoma idi. Bu hastalarda kalp hastalığı öyküsü yoktu. Aile öyküsü bu hastaların sadece birinde pozitif idi. Kardiyotoksisite gelişen 14 hastada uygulanan kümülatif antrasiklin dozları sınır değerleri aşmamıştı. Antrasiklinlerin intravenöz infüzyon süreleri beş hastada bir saat, 8 hastada dört saat ve bir hastada 48 saat idi. Kardiyotoksisite gelişen grupta (n:14), üç hasta mediastinel radyoterapi, bir hasta akciğere ve mediastene radyoterapi almıştı. Kardiyotoksisite gelişen hastaların sadece birine cerrahi müdahale (torakotomi ile lenf nodu biyopsisi) yapıldı. Dört hastada akut, sekiz hastada kronik, iki hastada akut ve kronik kardiyotoksisite gelişti. Kardiyotoksisite gelişen hastaların ortanca izlem süresi 4,4 yıl (3 – 91 ay) idi. Kronik kardiyotoksisite gelişen, aile öyküsü pozitif olan bir hasta yatağında ani ölüm ile kaybedildi.

Bu çalışmaya dahil hastaların hiçbirinde akut miyokardit – perikardit sendromu, kardiyomiopati, konjestif kalp yetmezliği saptanmamıştır. Tüm hastaların kardiyotoksisite açısından izlemleri fizik inceleme, EKG ve EKO ile yapılmıştı. Egzersiz testi, radyonüklid anjiyografi, endomiyokardiyal biyopsi hastaların hiç birine yapılmamıştı.

Sonuçlar:

Antrasiklinler en potent kardiyotoksik kemoterapötikler ajanlardır ve lenfomalar ve maliyn solid tümörler gibi çocukluk çağı tümörlerinin kemoterapi şemalarında yer almaktadırlar. Bu çok etkili sitostatik ajanın neden olduğu kardiyotoksisite erken

tanımlanmaya ve önlenmeye çalışılıyor olsa da halen kardiyotoksisite klinik olarak karşılaşılan doz sınırlayıcı bir yan etkidir. Bu genç hasta popülasyonunda 5 yıllık sağ kalım oranı %61 bulunmuştur. Bu çalışmadaki kardiyotoksisitesi gelişen hastalar izlemde geç kardiyotoksisite gelişmesi açısından büyük risk taşımaktadır. Çocuk onkoloji hastalarından sağ kalanlarda kardiyotoksisite tümör dışı ölüm nedenlerinin en önde gelenlerinden biridir. Antrasiklin içeren kemoterapi ve / veya kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek başka tedaviler uygulanan hastaların dikkatli takip edilmeleri, kardiyotoksisitenin erken tanımlanması gerekir.

Anahtar kelimeler: Antrasiklin, Radyoterapi, Cerrahi, Kardiyotoksisite, Çocukluk çağı

SUMMARY

EVALUATION OF THE TREATMENT RELATED ACUTE & CHRONIC CARDIOTOXICITY IN CHILDREN WITH CANCER

Aim:

Cardiotoxicity is one of the most important side effects of anticancer treatment. Although anthracyclines are the major cause of cardiotoxicity in children with cancer, they remain as one of the most frequently used agents because of their excellent antitumour activity. There are some other risk factors that may also induce cardiac side effects such as sex and age of patients at diagnosis, pre-existing heart disease, other cardiotoxic chemotherapeutic agents, doses and administration schedule of these agents, mediastinal radiotherapy and surgery that affects the heart. The aim of this study was to retrospectively evaluate the oncologic treatment related acute and chronic cardiotoxicity in 18 years old patients with the diagnosis of lymphoma and solid tumor whose diagnosis, treatment and follow-up have been done at the Pediatric Oncology department of Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine during the last ten years.

Patients and methods:

From January 01, 1996 to January 01, 2006, 330 consecutive patients 18 years of age with the diagnosis of lymphoma and solid tumors who were diagnosed at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Pediatric Oncology were analyzed. Patients were analyzed, and patients who received anthracyclines, and/or received radiotherapy to the heart, and/or performed minor/major surgery that affects the heart were included to this study. Patients who diagnosed and treated at another center and who hadn't detailed medical report for that period were excluded. Hospital medical records and Pediatric Oncology Department reports and cardiologic examination records of Pediatric Cardiology department were analyzed for all patients. Medical history and family history of patients were assessed for existent heart disease, acute myocardial infarction at early ages and coronary artery diseases.

Findings:

Total of 330 patients were evaluated, 109 (33%) of them received oncologic treatment that had cardiotoxicity risk, and 7 of them were excluded because of they hadn't detailed

medical report, 102 of them were included to this study.

The sex distribution of patients (n:102) included to this study was as following: 37 (36%) patients were female and 65 (65%) patients were male, the median age of diagnosis was 10 years (0 – 18 y). Forty-six (45%) patients had lymphoma, and 56 (55%) patients had diagnosis of solid tumor. The median follow up time of patients was 3,7 years (1mos – 11 years). Only two (2%) patients had existent heart disease at the time of diagnosis, and 11 patients had positive family history for heart disease. All 102 patients received anthracycline including chemotherapy, and the cumulative doses of anthracyclines were not exceeded the limit values in all 102 patients. Additionally 27 (26%) patients received mediastinal radiotherapy, 11 (11%) patients received pulmonary radiotherapy, and minor/major surgery that effects the heart was performed in 10 (10%) patients. Major cardiac surgery was performed in only one patient among 102 patients, and any cardiotoxicity has not been observed yet.

Cardiac examination findings were attainable in 86% of patients at the time of diagnosis, and 86% of them were normal, 14% of them had cardiac murmur whose 92% were evaluated as a functional murmur. Cardiac involvement was found only in one patient (8%) which was related to the primary disease.

Cardiotoxicity was detected in 14 (14%) patients. The median diagnosis age of these 14 patients was 11 years (1 – 17 y), and male to female ratio was 1:1. The rate of cardiotoxicity was found 19% in females, 11% in males. Twenty-nine percent of this patients had Hodgkin lymphoma. There is no history of heart disease in these patients. Family history was positive in only one patient in this group. The cumulative doses of anthracyclines were not exceeded the limit values in all 14 patients. Intravenous infusion durations of anthracyclines were one hour in five, 4 hours in 8, and 48 hours in one patient. Three patients had received mediastinal RT, and one patient had received pulmonary radiotherapy in this cardiotoxicity group. Surgical intervention (thoracotomy and lymph node biopsy) was performed in only one patient in cardiotoxicity group. Four patients had acute, 8 patients had chronic, and two patients had acute and chronic cardiotoxicities. The median follow up time of patients with cardiotoxicity was 4,4 years (3 - 91 mos). One patient who had chronic cardiotoxicity and positive family history died suddenly in her bed.

The acute myocarditis – pericarditis syndrome, cardiomyopathy, congestive heart failure were not detected in any patient included to this study. Follow – up for cardiotoxicity had been made by physical examination, chest radiography, ECG and ECO examinations in

all patients. Exercise testing, radionuclide angiography, endomyocardial biopsy were not done in any patient.

Results:

Anthracyclines are the most potent cardiotoxic agents that take place in chemotherapy protocols of lymphomas and malignant solid tumors during childhood. Although there is a lot of attempt for prevention and early definition of cardiotoxicity; patients are exposed with this dose limiting side effect presently. The 5 years survival rate was 61% in this young patient population. Patients without cardiotoxicity in this study group have a great risk of late cardiotoxicity during follow-up. Cardiotoxicity is one of the leading non-tumoral death reasons in pediatric oncology patient survivors. Patients who receive chemotherapy including anthracyclines and/or other treatments that might effect cardiac functions should be followed – up carefully, cardiotoxicity should be detected early.

Key words: Anthracycline, Radiotherapy, Surgery, Cardiotoxicity, Childhood

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Yirminci yüzyılın en önemli medikal başarılarından biri kanserin tedavi edilebilir bir hastalık olmasıdır. Etkili kemoterapötiklerin geliştirilmesiyle; sağ kalım, özellikle çocukluk çağı kanserlerinde 1960'lı yıllarda %30 iken günümüzde bu oran %70'lere çıkmıştır (1,2). Sağ kalım oranının artmasıyla uygulanan kemoterapötiklerin, ikincil maliynite gelişme, geç kardiyotoksisite gibi uzun dönem yan etkileri görülmektedir.

Kardiyotoksisite, kanser tedavisi sırasında görülen önemli bir yan etkidir. Doksorubisin ve daunorubisin, çocukluk çağı lenfoproliferatif tümör ve solid tümör tedavisinde %60 sıklıkta kullanılan, kanser tedavisinde etkili antrasiklin antibiyotiklerdir (2). Aynı zamanda bilinen en etkili kardiyotoksik ilaçlardır. Siklofosamid, ifosomid, sisplatin, L - asparajinaz gibi çocukluk çağı kanser tedavisi sırasında kullanılan diğer ilaçlar da kardiyotoksisiteye yol açmaktadır (3,4).

Topoizomeraz II inhibitörü olan antrasiklinler, birçok kanser ilacı gibi mukozit, bulantı, kusma, alopesi yapıcı yan etkileri bulunmaktadır (5-7). Fakat antrasiklin kullanımı ile meydana gelen kalp yetmezliği, dilate kardiyomyopati, elektrokardiyografi değişiklikleri (nonspesifik ST - T değişiklikleri, QRS voltajında azalma, QT intervalinde uzama) gibi kardiyotoksik etkiler, bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (4).

Kardiyotoksisitenin ciddiyetini ve sıklığını, kanser tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar, bu ilaçların dozu, hastanın yaşı, cinsiyeti, mevcut kalp hastalığı ve mediyastene yönelik radyoterapi alması etkilemektedir (3,8). Bu risk faktörleri içinde kardiyotoksisiteye neden olan en önemli faktör, kümülatif dozdur (4,7).

Antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksisite üç dönemde ortaya çıkmaktadır (7):

1. Akut kardiyotoksisite : İlk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır.

2. Kronik kardiyotoksisite : Kanser tedavisi sırasında veya bittikten sonra ilk bir yıl içinde görülmektedir.

3. Geç kardiyotoksisite : Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir.

Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi; tele, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, holter monitörizasyonu, egzersiz testleri, radyonüklid çalışmalar ve endomiyokardiyal biyopsi ve biyokimyasal belirleyiciler ile yapılmaktadır (7).

1.2. Amaç

Çalışmanın amacı; 01 Ocak 1996 – 01 Ocak 2006 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük çocukların tümü analiz edilerek, kemoterapötik ajanlardan antrasiklin tedavisi alanlar ve mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi uygulananlar ve / veya mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi uygulanan hastaların akut ve kronik kardiyak toksik etkilerin retrospektif olarak değerlendirmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde etkin olan pek çok kemoterapötik ajan ve radyoterapinin kardiyotoksik etkisi bilinmekle birlikte antrasiklin grubu ilaçlar gerek geniş klinik uygulanım alanı bulması ve gerekse kardiyotoksik potansiyelinin iyi tanımlanmış olması nedeniyle en çok araştırılan kemoterapötik ilaç grubunu oluşturmaktadır (9).

2.1. Kemoterapötiklerin Kardiyotoksitesisi

2.1.1. Antrasiklinler

2.1.1.1. Genel Özellikler

Yapısal Özellikler

Polisiklik, aromatik, kırmızı pigmentli antibiyotiklerdir. Bir toprak aktinomiçesi olan “*Streptomyces*” türünden 1960’lı yılların başında izole edilmiştir. Kimyasal olarak amino - şekerle kaplı bir aglikon halkası içerirler. İlk tanımlanan daunorubisin ve doksorubisinin yanısıra anti - tümöral aktiviteyi azaltmaksızın toksisiteyi düşürmek amaçlı epirubisin, isarubisin, pirarubisin ve aklarubisin gibi analogları da klinik uygulamaya girmiştir (3,10).

Etki Mekanizması

Antrasiklinlerin anti - tümöral aktiviteleri multifaktöriyel olup primer ve sekonder anti - tümöral etki mekanizmaları Tablo 1’de verilmiştir (11). Antrasiklinlerin öncelikli etki yolu aglikon ile hücre DNA’sı arasındaki etkileşim sonucu oluşan DNA deformasyonu ve DNA kırıklarındır. İlaç topoizomeraz II enziminin katalitik aktivitesini de inhibe ederek çift sarmal DNA’da baz çiftlerinde ayrılmalara neden olur. Serbest radikal oluşumu diğer bir etki mekanizmasıdır. Antrasiklin halkasının enzimatik redüksiyonu serbest hidroksil radikallerinin oluşumuyla sonuçlanır. Ayrıca antrasiklin molekülünün “hidroquinone” grubu ile intrasellüler ferrik iyonu non - enzimatik mekanizmayla serbest radikal oluşumuna neden olur (3,4). Serbest radikaller sağlam dokuda ve tümör dokusunda, hücrel makromoleküllerde ve membranda lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Serbest radikal hasarı ilacın anti - tümöral etkisinden çok kardiyotoksik yan etkisinden sorumludur (3).

Tablo 1. Antrasiklinlerin anti - tümöral etki mekanizmaları

Primer etki mekanizmaları

- Hücre DNA'sı ile etkileşim
- Topoizomeraz II enziminin inhibisyonu
- Serbest hidroksil radikallerinin oluşumu

Sekonder etki mekanizmaları

- Topoizomeraz I enziminin inhibisyonu
- Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu
- DNA polimerazların inhibisyonu
- RNA polimerazların ve DNA onarım enzimlerinin inhibisyonu
- Metallotionin sentezinin inhibisyonu
- Membran modülasyonu

Antrasiklin grubu antibiyotikler çocuk ve erişkin kanserlerinde, lenfoproliferatif ve solid tümörlerin tedavisinde geniş klinik uygulama alanı bulmuşlardır. Doksorubisin çocuk yaş grubunda özellikle akut lösemiler, yumuşak doku ve kemik sarkomları, Wilms tümörü, nöroblastom ve hepatoblastom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Daunorubisin ve idarubisin kullanımı ise akut lösemilerle sınırlı kalmıştır (7,11). Tablo 2'de antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerinde etkinlik dereceleri verilmiştir (12).

Tablo 2. Antrasiklinlerin değişik kanser tipleri üzerine etkinlik dereceleri

Etkinlik	Kanser tipi
Etkili	Akut lösemiler, meme ve küçük hücreli akciğer kanserleri, lenfomalar, miyeloma, nöroblastoma, kemik ve yumuşak doku sarkomları, timoma, Wilms tümörü
Etkili, fakat standart rejimlerde kullanılmamakta	Germ hücreli tümörler, overin epitelyal tümörü
Sınırlı etki	Mesane, mide, küçük hücreli dışında akciğer kanserleri, prostat ve tiroid karsinomları
Etkisiz	Mesane, santral sinir sistemi, kronik lenfosit lösemiler, kolon, özefagus karsinomları, melanoma, pankreas ve renal hücreli karsinomlar

2.1.1.2. Kardiyotoksisite

Patogenez

Kardiyotoksisite antrasiklinlerin doz sınırlayıcı toksisitesidir (6,13). İlk kez 1960'lı yılların sonunda daunorubisin kullanan hastalarda açıklanamayan kardiyak yetmezlik tablosu rapor edilmiş ve kısa bir süre sonra da doksorubisinin kardiyotoksik etkisi bildirilmiştir (14,15).

Antrasiklinlerin neden olduğu kardiyak hasar mekanizması anti - tümöral etki mekanizmasından farklıdır. Anti - tümöral etkide hedef yapı DNA iken, kardiyotoksisiteden sorumlu mekanizma sitoplazmik ve nükleer membran, sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve DNA'da serbest radikal aracılığıyla oluşan membran lipid peroksidasyonudur (1,10,16). Bununla birlikte pek çok farklı mekanizmalar tartışılmaktadır.

I. Mitokondriyal DNA delesyonları: Adachi ve arkadaşları (17) farelerde kronik doksorubisin uygulaması sonucunda - uygulanan doz ve süreye bağlı olarak artan - mitokondriyal DNA'da 4 kilobazlık baz çiftinin delesyonu sonucu oluşan mutasyonlar tanımlamışlardır.

II. Doksorubisinin mitokondri iç membranındaki kardiyolipine bağlanması: Bir fosfolipid olan kardiyolipin respiratuvar zincirde yer alır. Kardiyak yan etkisi az olan ilaçlarda ilacın kardiyolipine bağlanması zayıftır. Doksorubisin ise kuvvetle fosfolipide bağlanır (18). Respiratuvar zincirde kardiyolipinin sitokrom – C ile etkileşimi ve ATP sentezinde görev alan NADH aktivasyonu engellenerek ATP ve fosfokreatin konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Buna bağlı olarak miyokard kontraktilesi zarar görür (1,17,18).

III. Antrasiklinlerdeki “guinone” halkasının “semiquinone” radikaline metabolize olması ve oksijenin süperokside indirgenmesi: Bu mekanizmayla oluşan serbest oksijen ve hidroksil radikalleri mitokondriyal membran hasarına yol açarak enzimatik respirasyonun bozulmasına ve lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmaktadır. Serbest radikal oluşumunda demir - doksorubisin kompleksinin oluşumu reaksiyonu hızlandır (4,10,18).

IV. Dokularda glutatyon peroksidaz düzeyinin azalması: Glutatyon peroksidaz çoğu doku ve hücrede olduğu gibi miyositlerde de hücreyi serbest radikal hasarından koruyan bir enzimdir. Diğer hücrelerde bu enzimle ortak görev yapan katalazın miyositlerde göreceli olarak azlığı veya bulunmayışı, glutatyon peroksidaz düzeyinin azalması durumunda miyosit hasarının hızlanmasını açıklamaktadır (19,20).

V. Kalsiyum transportunda bozukluklar: Doksorubisinin bir metaboliti olan doksorubisinol sarkoplazmik retikulumda kalsiyum dengesini bozmakta, kalsiyum sayıcı kanalların sayısını azaltarak kardiyak aksiyon potansiyelini; aktin - miyosin etkileşimini engelleyerek miyokardın kontraksiyon ve relaksasyon fazlarını değiştirmektedir (4,20)

VI. Diğer mekanizmalar: Koenzim Q₁₀ düzeyinde azalma veya inhibisyon, karnitin metabolizmasındaki değişiklikler, selenyum eksikliği, vazoaaktif amin düzeylerinde değişiklikler, adrenerjik disfonksiyon ve miyokardiyal β adrenerjik reseptörlerde disregülasyon, TNF - α salınımının artması, monositlerden IL - 2 üretiminin artması diğer faktörler olarak suçlanmıştır.

Klinik özellikler

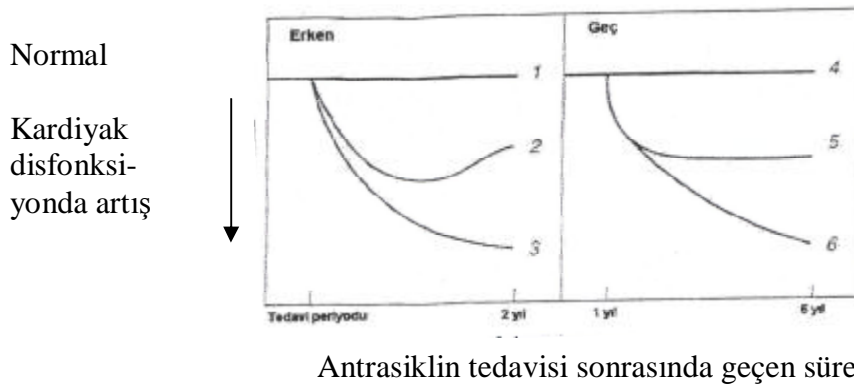
Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisi doz bağımlı ve kümülatiftir (5,6,13). Doksorubisinin doz ilişkili kardiyotoksitesisine ait ayrıntılı ilk çalışma 1973 yılında Lefrak ve arkadaşları (21) tarafından yapılmıştır. Maliyn tümör tanısı ile doksorubisin tedavisi uygulanmış 399 hastada yaptıkları çalışmada; 550 mg/m² kümülatif ilaç dozunun üzerindeki dozlarda doksorubisin uygulanan hastalarda %30 oranında kardiyak yetmezlik saptanmıştır. Daha düşük kümülatif dozlarda kardiyak yetmezlik sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Antrasiklinlerin kardiyotoksitesisinin kümülatif ilaç dozlarıyla ilişkisi çeşitli araştırmalarda iyi tanımlanmış olup, kardiyak yan etkiler için güvenli kümülatif doz sınırının 450 - 550 mg/m² ile sınırlandırılması önerilmektedir (4,21-23). Antrasiklin kardiyotoksitesisi genel olarak üç ana klinik grupta incelenmektedir:

I. Akut toksisite: İlacın uygulanımı sırasında veya uygulanımından sonra ilk 24 saat içinde görülür. Miyokardit ve perikarditle karakterizedir. Patogeneizde akut miyosit hasarının yanısıra antrasiklinlerce salınımı provoke edilen katekolamin ve histaminin de etkisi olduğu düşünülmektedir. Genellikle geçici ritim bozuklukları, perikardiyal efüzyon ve miyokardiyal disfonksiyon ile karakterizedir. Nadiren konjestif kalp yetmezliği ve ölüm bildirilmiştir. Endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde akut miyosit hasarını destekleyecek şekilde miyokardda granülosit, lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu görülür (1,2,5). En sık görülen elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri; ST - T segment değişiklikleri, T dalgasında düzleşme, QRS'de voltaj düşüklüğü, QT intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler ektopik atımlar ve nadiren fatal ventriküler disritmilerdir (15,22,24). Bu etkiler geçici olup ilacın "bolus" şeklinde uygulandığı durumlarda hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Maliyn kardiyak disritmiler dışında, EKG değişiklikleri tedavi kesme endikasyonu değildir (7).

II. Kronik toksisite: Son ilaç dozundan sonraki ilk bir yıl içinde (0 - 231 gün) görülür. En sık ilaç uygulananından üç ay sonra görüldüğü bildirilmektedir (20,25). Klinik olarak halsizlik, taşikardi, taşipne, dispne, sağ kalp yetmezliği bulguları olabilir. İstirahatte asemptomatik olan hastalarda egzersizle indüklenen hemodinamik anormallikler saptanabilir. Kardiyak yetmezlik gelişmiş hastalarda mortalite oranı %60'dır. Endomiyokardiyal biyopsi ve otopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde miyofibrillerde dejenerasyon ve kayıp, mitokondriyal şişme, sarkoplazmik retikulumda bozulma ve intramiyositer vakuolizasyon saptanmıştır. Hafif dereceli kronik toksisitede mikroskopik bulguların fokal, ağır toksisitelerde yaygın olması dikkat çekici olup miyosit nekroz ve kaybıyla sonuçlanabilir (7). Çocukluk çağında akut ve kronik toksisite, geç toksisiteye oranla daha azdır (26).

III. Geç toksisite: Antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonraki bir yıldan daha uzun sürede görülür (7). Çocukluk çağında en sık görülen formdur. Erişkinlerde erken dönemde kardiyotoksisite saptanmaksızın geç toksisite görülmesi nadirdir (26,27). Akut ve kronik kardiyotoksitesi olan hastalarda iyileşmeyi takiben latent bir periyodun ardından görülebileceği gibi tedavinin kesilmesinden 20 yıl sonra öncesinde herhangi bir semptom olmaksızın "de nova" olarak da gelişebilir (28). Asemptomatik hastalarda yapılan çalışmalarda %23 oranında sistolik kardiyak fonksiyon bozuklukları, %80 oranında egzersiz testlerinde bozukluklar saptanmıştır. Çocuklarda kardiyotoksitenin daha sık görülmesi gelişim periyodundaki miyokardın ciddi şekilde etkilenmesinin yanı sıra, çocukların daha uzun süreli izlem şansına sahip olmalarından kaynaklanabilir (26).

Antrasiklin alan hastalarda kardiyotoksisite gelişim sürecine göre altı grupta incelenmektedir (Şekil 1) (26).



Şekil 1: Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisite gelişim paternleri ve klinik grupları (26).

Grup I; Tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonraki izlem periyodunun ilk iki yılında (ilgili kaynakta tedavi periyodu ve takip eden ilk iki yılda görülen kardiyotoksisite erken başlangıçlı kardiyotoksisite olarak adlandırılmıştır) herhangi bir kardiyak disfonksiyon bulgusu olmayan hastalar.

Grup II; Akut geçici kardiyak anomalileri olan fakat sonradan normale dönen hastalar.

Grup III; Tedavi sırasında akut kardiyak disfonksiyon bulguları olan ve progresyon gösteren hastalar.

Grup IV; Erken ve geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları olmayan hastalar.

Grup V; Geç dönemde kardiyak disfonksiyon bulguları ortaya çıktığı halde stabil klinik tabloyla başvuran hastalar.

Grup VI; Geç başlangıçlı progresif kardiyak disfonksiyon bulguları olanlar.

Çocukluk çağında antrasiklin tedavisi alan ve uzun süreli izlem şansına sahip olan hastaların %65'i grup V ve VI'ya dahil olmaktadır (28).

Kardiyotoksisitede risk faktörleri

1. Kümülatif doz: Antrasiklin kardiyotoksisitesinde ilacın kümülatif dozu ile toksisite arasındaki ilişki net olarak tanımlanmıştır. Standart üç haftalık aralarla uygulanan çoğu kemoterapi rejimlerinde toksisite riski kümülatif doz 450 mg/m² olana dek düşüktür. 550 mg/m²'den düşük dozlarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %0,1 - 7 iken, 600 mg/m²'de %15, 700 mg/m²'de %30, 1000 mg/m²'de %50'ye ulaşmaktadır (5,24,29). Krischer ve arkadaşlarının (30) Çocuk Onkoloji Grubu adına yayınladıkları bir çalışmada, 1974 - 1990 yılları arasında kanser tedavisi gören 6493 çocukta %1,6 oranında kardiyotoksisite saptanmış ve 550 mg/m²'nin üstünde kümülatif dozda ilaç uygulananın majör risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 40 mg/m² total dozda konjestif kalp yetmezliği gelişen hastalar rapor edildiği gibi 5 g/m² ilaç uygulamalarından sonra bile kardiyak patoloji saptanmamış olgular da bulunmaktadır (31). Mevcut veriler kardiyak toksisite gelişiminde bireysel duyarlılığının önemli olabileceğini göstermektedir (5,24).

Daunorubisin için güvenli maksimum doz sınırı 700 mg/m², epirubisin için 900 - 1000 mg/m² olarak rapor edilmiştir (7,32,33). İdarubisin için klinik kardiyak toksisitenin 290 mg/m² kümülatif dozlarda çok düşük olduğu bildirilmekle birlikte güvenli maksimal dozlar henüz belirlenememiştir (33,34,35).

Kümülatif ilaç dozu erken kardiyotoksisitede olduğu kadar geç kardiyotoksisitede de belirleyici bir faktördür. Lösemi tanısıyla antrasiklin tedavisi uygulanan çocuklarda, tedavi

kesiminden 15 yıl sonra yapılan ekokardiyografi (EKO) çalışmalarında 228 mg/m² ortalama antrasiklin uygulanımıyla hastaların %65'inde "afterload"ın arttığı veya kontraktilitenin azaldığı, bazen her ikisinin de birden etkilendiği gösterilmiştir (28). Daha uzun süreli izlemlerde sol ventrikül kas kitlesinde, diyastol sonu çapta ve duvar kalınlığında azalma ve fraksiyonel kısalmada yetersizlik ile birlikte restriktif kardiyomiyopatiye progresyon görülmektedir (3,28).

Fizyolojik gelişim süresinde sol ventrikül diyastol sonu çapı somatik büyümeyle orantılı olarak artar. Bu büyümede duraksama sol ventrikül çapında ve duvar kalınlığında azalmaya neden olur. Sonuçta küçük ve vücut yüzeyine göre yetersiz, ince duvarlı bir sol ventrikülün kasılma gücü azalmaktadır (7,28).

2. İlacın uygulanım şeması: Erken ve geç kardiyotoksisitede önemli bir faktör ilacın uygulama şemasıdır. Antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede kümülatif ilaç dozunun yanı sıra en yüksek plazma konsantrasyonu da belirleyici bir faktördür (26). Buna karşılık anti - tümöral etki doğrudan ilaç dozuna bağlıdır. Bristow ve arkadaşları (36) köpeklerde doksorubisinin neden olduğu hemodinamik değişiklikleri tanımlamışlardır. Araştırmacılar ilaç uygulanımı sonrasında pulmoner arter ve kardiyak ekstraktlarda histamin salınımını düşük bulmuşlardır. Buna bağlı olarak arteriyel basınçta azalma, sol ventrikül diyastol sonu basınçta ve kardiyak atım hacimde düşme olduğunu ve kompensatuvar olarak kalp hızının arttığını bildirmişlerdir. Doksorubisin infüzyonu dozla ilişkili olarak periferik venöz histamin konsantrasyonunu arttırmaktadır. İlaça bağlı bu etkiler en yüksek plazma konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle standart üç haftalık aralarla uygulanan total doksorubisin dozu haftalık dozlara bölünerek plazma konsantrasyonu azaltılmış ve ilacın anti - tümöral aktivitesinde herhangi bir değişiklik yaratmaksızın kardiyomiyopati sıklığının azaldığı belirlenmiştir (37). 15 - 30 dakikalık kısa infüzyonlar 48 - 96 saatlik infüzyonlarla karşılaştırılmış ve endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde kardiyak toksisite bulgularını azalttığı rapor edilmiştir (38). Kardiyotoksisite üzerine 6 ve 24 saatlik infüzyon şemalarının etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (39,40). Benzer şekilde bir kürde verilecek ilaç dozunun tek dozda veya üç günde verilmesinin de kardiyotoksisiteyi azaltıcı etkisi gösterilememiştir (41). Krischer ve arkadaşları (30) ise, tek uygulamada 50 mg/m²'nin üzerindeki dozların erken klinik toksisite gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

3. Cinsiyet: Kızlar antrasiklin tedavisine bağlı erken ve geç kardiyak toksisiteye erkeklerden daha duyarlıdır. Kardiyotoksisite için cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Erken kardiyotoksisite için bu risk iki kat fazladır (30). Benzer şekilde geç dönemde de miyosit hasarının bir göstergesi olan ventrikül kontraksiyonun azalması kız

çocuklarında daha sık rastlanan bir bulgudur (3,42). Kız ve erkekler arasındaki bu farklılığın vücut kompozisyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı iddia edilmektedir (33). Antrasiklinlerin yağ dokusu tarafından absorpsiyonu azdır. Aynı ölçüdeki vücut yüzeyine sahip kızlarda yağ dokusu erkeklere oranla fazladır. Bu nedenle eş değer dozlarda doksorubisin uygulanımı sonrasında ilacın kalp gibi non - adipoz dokularda konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır (22). Benzer şekilde artmış yağ dokusu ilacın klirensini de azaltarak toksisiteye katkıda bulunmaktadır (43). Ayrıca kızlarda çoklu ilaç direncine yol açan P glikoprotein geninin ekspresyonunun farklı olması ilacın farmakokinetiğini ve klirensini etkileyerek toksisite artışına yol açabilir (33).

4. Yaş: Antrasiklin tedavisinin uygulandığı yaş, ilaç toleransını etkileyen önemli bir faktördür. Küçük çocuklarda ve yaşlılarda daha düşük kümülatif dozlarda kardiyotoksisite gelişim riski artmıştır (25). Genel olarak dört yaşın altındaki çocuklar ve altmış beş yaşın üzerindeki erişkinler yüksek risk grubundandır (20,22). Çocukluk çağında akut lösemi ve osteosarkom nedeniyle antrasiklin alan hastalarda tedavinin tamamlanmasından ortalama 8,1 yıl sonra yapılan değerlendirmede tanı yaşının küçük olmasının EKO'da saptanan sol ventrikül duvar kalınlığı, kas kitlesi ve fraksiyonel kısalmada azalma ve "afterload" da artış gibi patolojiler için belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır (42). Lipshultz ve arkadaşlarının (28) çalışmalarında tanı yaşının dört yılın altında olmasının özellikle "afterload" artışı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır.

Çocukların fizyolojik gelişim sürecinde kardiyak büyüme somatik büyümeye paralel olarak sürmektedir. Bu evrede miyositlerin hasarlanması uzun dönemde kardiyak büyüme potansiyelini etkileyecektir. Altı aylık bir çocukta erişkinine eşit sayıda miyosit bulunur. Bu yaştan sonra miyokardiyal büyüme miyositlerin boyutunda artışla sağlanır. Doksorubisine bağlı miyokard hasarı veya ölümü sonucu geri kalan miyokard hücreleri boyut artışıyla kompanzasyona giderler. Miyokardiyal büyümenin inhibisyonu sol ventrikülün küçük kalmasıyla sonuçlanır (45). Ayrıca antrasiklinlerin α - aktin kardiyak gen ekspresyonu ve kreatin kinaz M isoformunun sentezini de inhibe ettikleri de gösterilmiştir (46). Bununla birlikte, çocuklarda pubertal dönemde değişen vücut yağ kompozisyonuna bağlı olarak kardiyotoksisite riskinin arttığı bildirilmektedir. Küçük çocuklarda da vücut yağ oranının erişkinlere göre yüksek olmasının kardiyotoksisite riskinin arttığı bildirilmektedir (33).

Ettinghausen ve arkadaşlarının (47) 118 yumuşak doku sarkomalı erişkin üzerinde yaptıkları kırk yaşın üstündeki hastalarda doksorubisine bağlı kardiyak disfonksiyonun kırk yaşın altındaki hastalara oranla belirgin olarak arttığını saptamışlardır. Erişkin yaş grubunda kardiyak hastalıklara genetik yatkınlığın yanı sıra infeksiyöz nedenler, alkol ve sigara gibi

kardiyotoksik ajanlara mağruz kalma, obesite, gebelik, emosyonel stres ve diğler sistemik hastalıklar (kardiyomiyopati ve ateroskleroz) antrasiklinlere kardiyak duyarlılık için zemin hazırlamaktadır (26).

5. Antrasiklin tedavi öncesinde kardiyak patolojilerin varlığı: Önceden mevcut kalp hastalığı ya da hipertansiyon doksorubisin toleransını azaltmaktadır (25). Yapılan çoğı çalışmada kardiyak patolojisi bulunan olgular doksorubisin verilmeyerek çalışma dışı bırakıldığından bu gruptaki hastaların uzun süreli izlem sonuçlarına ait yeterli veri bulunmamaktadır.

6. Nutrisyonel durum: Kardiyotoksisite gelişiminde major bir risk faktörü olmasa da malnütrisyonun doksorubisinin toksisitesini potansiyalize ettiği düşünölmektedir (25).

7. Diğler sitotoksik ilaçların birlikte uygulanımı: Çeşitli kemoterapötiklerin doksorubisinle eş zamanlı uygulanımının kardiyotoksisiteyi potansiyelize ettiği bildirilmektedir (25). Siklofosfamid, busulfan, sisplatin, etoposid, aktinomisin - D, melfalan, vinkristin, bleomisin ve dakarbazinin eş zamanlı kullanılmalarının etkileri az sayıdaki hasta serilerinde rapor edilmiştir (25,48). Watts'ın (48) çalışmasında 400 mg/m²'den düşük kümülatif dozlarda görölen ciddi ve fatal seyirli kardiyotoksisiteye, doksorubisinin yanı sıra kemoterapi protokollerinde yer alan metotreksat, sisplatin, bleomisin, siklofosfamid, aktinomisin - D'nin aditif ve sinerjik etki mekanizmalarla katkıda bulunduğı tartışılmıştır.

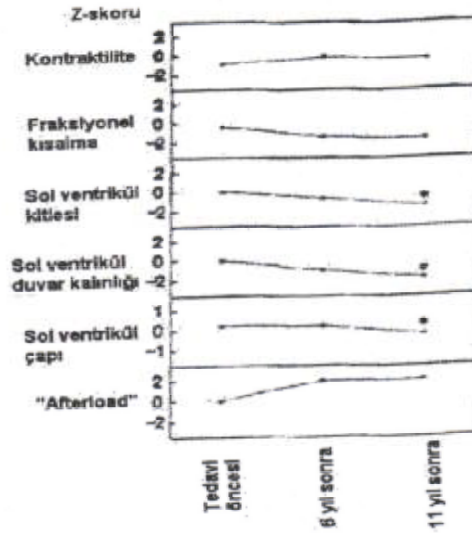
8. Konkomitant radyoterapi: Radyoterapi genellikle hematolojik ve solid tümörlerde çok ilaçlı kemoterapi rejimleriyle kombine olarak uygulanır (9,26). Radyoterapinin antrasiklinlere bağılı erken ve geç kardiyotoksisiteye katkıda bulunduğı bilinmektedir. Erişkinlerde kemoterapi ile kombine uygulanan mediastinel radyoterapinin kardiyotoksisite için bağımsız bir risk faktörü olduğı gösterilmiştir. Çocuklarda ise henüz kesin bir veri yoktur (49). Özellikle erken dönemde, kalbin radyoterapi alanı içine girdiğı uygulamalarda dahi riski belirgin olarak arttırmadığı bildirilmiştir (30). Bununla birlikte geç kardiyotoksisiteyle ilgili yeterli veri yoktur (26).

9. Irk: Erken semptomatik kardiyotoksisitenin siyah ırkta daha sık göröldüğü bildirilmektedir (30). Bununla birlikte siyah ırkta antrasiklinle ilişkisiz olarak kardiyomiyopati sıklığının beyaz ırka oranla 2 - 3 kat yüksek bulunması yorumu güçleştirmektedir (25).

10. Trisomi 21: Krischer ve arkadaşlarının (30) çalışmasında Trisomi 21'li çocuklarda erken başlangıçlı kardiyotoksisite riskinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada konjenital kardiyak malformasyonlu hastaların çalışma dışında bırakılması nedeniyle kardiyotoksisite riskini arttıran faktörlerin hipotiroidi ve hipotonisiteye sekonder tekrarlayan alt solunum yolu

enfeksiyonu ve trakeomalazi gibi bu gruptaki çocuklarda eşlik eden anomalilerin olduğu vurgulanmaktadır.

11. İzlem süresi: Özellikle çocukluk çağı kanserlerinde uzun süreli yaşam şansına sahip olan hastalarda izlem süresinin uzunluğu geç başlangıçlı asemptomatik kardiyotoksisite için major bir risk faktörüdür (50-52). Şekil 2’de çocukluk çağında antrasiklin tedavisi alan hastalarda uzun süreli izlem periyodunda kardiyak fonksiyonlarda değişiklikler verilmiştir (26). Bu çalışma grubunda tedavi kesiminden sonraki ilk altı yılda stabil kalan parametreler on bir yıl sonraki değerlendirmede progresif olarak bozulmuş, ilk değerlendirmede saptanan patolojiler ise artarak devam etmiştir. On yıldan kısa süreli izlenen hastalarda EKO’da saptanan kardiyak disfonksiyon oranı %18 iken on yıldan uzun süreli izlenenlerde %38’e çıkmaktadır. Bu patolojilerin %50’sini orta veya ciddi kardiyak anormallikler oluşturmaktadır. EKO bulgularının yanı sıra ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, ikinci derece kalp blokları gibi aritmiler ve ani ölümler çocukluk yaş grubunda rapor edilen geç kardiyak yan etkiler arasındadır. Erişkin yaş grubunda ise yaşla birlikte sıklığı artan diğer kardiyak patolojilerin de antrasikline bağlanması kardiyotoksisite sıklığının yanlış olarak yüksek oranda bildirilmesine neden olmaktadır (20).



Şekil 2: Antrasiklin tedavisi alan çocuklarda uzun süreli izlem periyodunda kardiyak fonksiyonlarda değişiklikler (26).

2.1.1.3. Diğer antrasiklin türevleri

Daunorubisin

On dördüncü karbondaki hidroksilasyonla doksorubisinden farklı bir kimyasal yapıya sahip olan daunorubisinin anti - tümöral ve kardiyotoksik etkisi doksorubisine benzerdir (10,53). Bununla birlikte yapısal değişiklik ilacın solid tümörlerde etkinliğini ve dolayısıyla kullanımını sınırlandırmaktadır (25). Bu nedenle daunorubisinin kardiyotoksik üzerinde daha az çalışma vardır. Daunorubisinin toksik etkisinin doksorubisine benzer olduğu ve eş değer dozlarda görüldüğü bildirilmekle birlikte daha yüksek kümülatif dozları daha iyi tolere edilebilmektedir (15,32). Daunorubisin kardiyotoksitesinde perikardite daha sık rastlanmaktadır (54).

Yeni ve araştırılan antrasiklin analogları

Doksorubisin ve daunorubisinin kardiyotoksitesini azaltmak amaçlı geliştirilen analoglardan en çok üzerinde çalışılanlar epirubisin, idarubisin ve esorubisindir. Epirubisin faz III, idarubisin faz II ve III, esorubisin ise faz II çalışma aşamasında ilaçlardır. Bu çalışmalarda amaç terapötik indeksi koruyarak ve aktivite spektrumunu genişletmek ve miyokard toksitesini azaltmaktır (55).

Epirubisin: Doksorubisin molekülündeki dördüncü pozisyonundaki karbon atomuna hidroksil grubunun eklenmesiyle oluşan bir stereoizomerdir (4' - epidoksorubisin).

Farmakokinetik çalışmalarda doksorubisine benzer bir dağılım özelliği göstermesine rağmen ek metabolik yollarla eliminasyonu ve klirensi doksorubisinden hızlıdır. Erken faz II ve III çalışmalarında meme kanseri, lenfoma, lösemi, yumuşak doku sarkomları, pankreatik, renal ve rektal karsinomlarda etkin olduğu gösterilmiştir. Epirubisin tedavisi sırasında %2 - 47 oranında EKG değişikliklerin görüldüğü bildirilmektedir. EKG anormallikleri arasında taşikardi, prematüre atriyal ve ventriküler kontraksiyonlar, T dalgasında ve ST segmentinde değişiklikler, negatif U dalgaları, QRS voltaj depresyonu en sık rastlananlar olup bunlar sıklıkla geçici bulgulardır (55,56). Konjestif kalp yetmezliği oranı %0.78 olarak rapor edilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği için kümülatif doz sınırları 903 - 1533 mg/m² (ortanca 1133 mg/m²) olarak bildirilmektedir. Epirubisinin doksorubisine eş değer miyelotoksik dozlarda uygulanımında (epirubisin / doksorubisin; 1.2 / 1) kardiyotoksikite sıklığının doksorubisine oranla düşük olduğu bildirilmektedir (3,55-57). Ryberg ve arkadaşları (31) 469 metastatik meme kanserli kadında yaptıkları çalışmada konjestif kalp yetmezliği sıklığını 900 mg/m² epirubisin uygulamasında %4, 1 g/m²'de %15 oranında saptamışlardır. Bu çalışma

sonucunda araştırmacılar güvenli doz sınırı olarak 900 mg/m² total dozu önermektedirler. Bu çalışmada konjestif kalp yetmezliği için ortalama tedavi sonrası süre ortalama 162 gün olup radyoterapi uygulanan hastalarda 125 güne kadar kısalmaktadır. Radyoterapi uygulananın epirubisine bağlı kardiyotoksisite gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Tablo 3’de epirubisin ve doksorubisinin doz karşılaştırmalı kardiyak yan etkileri verilmiştir (55).

Tablo 3. Epirubisin ve doksorubisinin kardiyak yan etki dozlarının karşılaştırması

Yan etki	Epirubisin		Doksorubisin	
	Ortanca toplam doz*	Doz sınırları	Ortanca toplam doz	Doz sınırları
EF’da > % 10 azalma	850	510 - 1234	360	180 - 560
Konjestif kalp yetmezliği	1133	1035 - 1234	492	456 - 600

*mg/m²

İdarubisin (4 - demetoksidaunorubisin): Bir daunorubisin analogudur. Özellikle oral uygulananın intravenöz uygulanıma eş değer anti - tümöral aktivite göstermesi önemli özelliğidir. Oral uygulananın etkinliği idarubisinolün değişime uğramamış ilaç kadar potent olmasına bağlanmıştır. Anti - tümöral aktivitesi lenfoma, melanoma, meme, uterus, serviks, akciğer, kolorektal ve renal kanserleri kapsamaktadır. Çocuklarda akut non - lenfoblastik lösemide kullanılmıştır (10,55,58). Akut kardiyak yan etkileri diğer antrasiklin grubu ilaçlara benzerdir. Geçici EKG değişiklikleri arasında ST - T segment değişiklikleri, atriyal ve ventriküler prematüre atımlar ve taşikardi bildirilmektedir. Geç dönemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma bildirilmekle birlikte konjestif kalp yetmezliği gelişimi nadirdir. Kardiyak yan etkilerin sıklığı oral veya intravenöz uygulanıma göre farklılık göstermez. Öncesinde doksorubisin alımı ve ek kardiyak hastalık kardiyotoksisite riskini arttırmaktadır (10).

Esoorubisin (4’ - deoksidoksorubisin): Doksorubisindeki amino - şekerin 4’ pozisyonundaki hidroksil grubunun kaybı ile sentez edilen bir analogudur. Meme, endometriyum, baş ve boyun kanserleri üzerine etkindir. Kardiyotoksisitesi doksorubisine göre azdır ve doza bağımlı değildir. Total kümülatif dozun 200 mg/m²’nin üzerindeki uygulamalarda dahi kardiyak fonksiyon bozukluğu bildirilmemiştir (55).

Mitoksantron: Bir antrasiklin analogudur. Solid ve hematolojik malignensilerde geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir (59). Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu inhibisyonu ile kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Kardiyotoksisitesi, doksorubisin kullanımından önce bildirilmiştir. Aritmi, sinüs taşikardisi, ST - T değişiklikleri, kardiyomiyopati ve kardiyak yetmezlik en sık rapor edilen bulgulardır. Kardiyotoksisitesi

kümülatif dozla ilişkilidir. Kardiyotoksitesisi kümülatif doz 60 mg/m²'de %6 iken 120 mg/m²'de %15'lere çıkmaktadır. 160 mg/m²'de kardiyak yetmezlik bulguları görülmektedir (61).

Diğer analoglar: Aklarubisin, 4' - deoksi - 4'iododoksorubisin, zorobisin, pirarubisin gibi analoglar üzerinde çalışmalar sürdürülmekle birlikte henüz kardiyotoksitesite yönünden ideal bir antrasiklin analogu bulunamamıştır (10).

2.1.2. Diğer anti - tümör antibiyotikler

2.1.2.1. Bleomisin

Non - antrasiklin grubu anti - tümör antibiyotiklerdendir. Çocukluk çağında Hodgkin lenfoma ve germ hücreli tümörlerin tedavisinde uygulanım alanı bulmuştur. Primer toksik etkisi pulmoner olmakla birlikte kombinasyon kemoterapilerinde ve konkomitant radyoterapi uygulamalarından sonra ilaca bağlı perikardit, koroner ateroskleroz, akut göğüs ağrısı sendromu ve EKG değişiklikleri bildirilmektedir. Geç dönemde pulmoner fibrozise bağlı kardiyak difonksiyon da toksik etkileri arasında sayılmaktadır (25).

2.1.2.2. Aktinomisin - D

Özellikle çocukluk çağı solid tümörlerinde kullanılan non - antrasiklin grubu bir antibiyotiktir. Bleomisine benzer olarak konkomitant kemoterapi veya radyoterapi uygulanımı sonrasında perikardit rapor edilmiştir (62).

2.1.2.3. Mitomisin - C

<30 mg/m² dozda uygulanımında kardiyotoksitesite görülmezken, doksorubisin ile birlikte uygulanımında anlamlı olarak kalp yetmezliği riskini arttırdığı bildirilmektedir (61).

2.1.3. Alkilleyici ajanlar

2.1.3.1. Siklofosamid

Siklofosamidin kardiyotoksitesisi akut ve non - kümülatiftir (4). Genellikle uygulanımından sonraki ilk bir - üç haftada görülür. Kemik iliği transplantasyonu öncesi uygulanan miyeloablatif tedavilerde yüksek doz siklofosamidin fatal kardiyomiyopati yaptığı bildirilmektedir. Miyeloablatif tedavi rejimlerinden sonra %33 oranında perikardiyal efüzyon, %19 oranında kardiyak tamponad ve %28 oranında konjestif kalp yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. Bir çalışmada siklofosfamide bağlı kalp yetmezliğinde mortalite oranı %67

olarak bildirilmiştir. Yüksek dozlarda erişkinlerde %15, çocuklarda %5 sıklıkta kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Çocuklarda kardiyotoksisite sıklığının görece olarak düşük olması, vücut yüzey alanı ile ilişkilendirilmiştir. Siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda EKG değişiklikleri, sol ventrikül duvar kalınlığında azalma, hemorajik miyokard nekrozu bildirilmiştir (61). Siklofosfamidin günlük bölünmüş dozlarda uygulanmasının kardiyotoksisite riskini azalttığı savunulmaktadır (33).

2.1.3.2. İfosfamid

Yapısal özelliği siklofosfamide benzer potent bir alkilleyici ajan olan ifosfamidin kardiyotoksik etkisi siklofosfamidden fazladır (25). Özellikle yumuşak doku sarkomlarında doksorubisinle kombine uygulamalarda doksorubisin toksisitesini arttırmaktadır. İfosfamidin yapmış olduğu nefrotoksik etki sonrası meydana gelen elektrolit düzensizlikleri ve asit - baz dengesindeki bozukluklar kardiyotoksisite riskini arttırmaktadır. ST - T segment değişiklikleri, perikardiyal efüzyon, fibrinöz perikardit bildirilen kardiyotoksik durumlardır (61).

2.1.3.3. Busulfan

Busulfan kullanımına sekonder endokardiyal fibrozisle uyumlu otopsi bulguları rapor edilmekle birlikte kardiyotoksik potansiyeline ait yeterli veri yoktur (61).

2.1.3.4. Sisplatin

Sisplatinle bağlı atriyal fibrilasyon, geçici ST - T segment değişiklikleri, supraventriküler taşikardi ve dal blokları bildirilmekle birlikte ilaç uygulaması öncesi hidrasyon ve zorlu diürezin neden olduğu elektrolit imbalansının bu kardiyak yan etkilerden sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (61). Etoposid ile kombine uygulamalarda aritmi rapor edilmiştir (25).

2.1.3.5. Karboplatin

Kardiyotoksik etkisine ait veri yoktur.

2.1.3.6. Nitrojen mustard

Miyeloablatif tedavi rejimlerinde yüksek dozlarda uygulamasında geçici sinüs taşikardisi, atriyal ektopik atımlar rapor edilmiştir (25).

2.1.4. Anti - metabolitler

2.1.4.1. 5 - Fluorourasil

5 - Fluorourasil özellikle erişkin yaş grubunda solid tümörlerde kullanılan bir anti-metabolittir. Kardiyotoksik etkisi 1970'li yılların başlarından itibaren tartışılmakta ve kardiyak yan etki sıklığının % 1.2 - 18 arasında olduğu bildirilmektedir. 5 - Fluorourasile bağlı gelişen kardiyotoksitenin patogenezinde reversibl iskemik değişikliklerden koroner vasküler obstrüksiyona kadar değişen derecelerde koroner vazospazm suçlanmıştır (63). İn vivo çalışmalarda vazospazmdan 5 - fluorourasil uygulanımıyla salınımı artan potent bir vazokonstriktör olan endotelin - 1 sorumlu olup vasküler endotel üzerine ilacın etkisi tedavi başlangıcından sonraki üç günde en yüksek bulunmuştur. 5 - fluorourasil kardiyotoksitesinden sorumlu diğer mekanizma miyokard hücre metabolizmasında olan değişikliklere bağlı ortaya çıkan hipoksidir (25). 5 - Fluorourasile bağlı genel kardiyotoksite sıklığı % 1,6'dır. Bununla birlikte 800 mg/m² gibi yüksek dozlarda uygulandığında risk % 10'a çıkmaktadır (61).

Kardiyotoksite için mevcut kardiyak hastalıklar ve sisplatinle kombine kullanım riski arttırmakta iken kardiyak yan etkilerin yaş ve cinsiyetle bağlantısı bulunmadığı bildirilmektedir. Semptomlar göğüs ağrısı, hipotansiyon, taşikardi, kardiyojenik şok ve sol ventrikül disfonksiyon bulgularıdır. Anjina pectoris nitratlara yanıt verir. Çoğu vakada klinik ve EKG bulguları miyokardiyal infarktüsü desteklerken kreatinin fosfokinaz düzeylerinin normal sınırlarda bulunması ilginçtir (64).

2.1.4.2. Metotreksat

İntravenöz metotreksat uygulanımı sırasında supraventriküler ekstrasistol rapor edilmekle birlikte kardiyak yan etkisinin bulunduğuna ait yeterli veri yoktur (25).

2.1.5. Bitki alkaloidler

2.1.5.1. Vinkristin

Vinkristine bağlı otonomik kardiyak disfonksiyon ve akut miyokardiyal infarkt rapor edilmiştir. İlaç uygulanımından birkaç saat ile birkaç gün içinde infarkt görüldüğü bildirilmiştir. Geçici otonomik kardiyonöropatiden kardiyak parasempatik sistemin disfonksiyonu sorumludur. Vagal kontrolün kaybı solunumsal kalp hızı kontrolünün bozulmasına neden olmaktadır (61).

2.1.5.2. Vinblastin

Vinblastine bağlı anjina pektoris ve miyokardiyal infarkt bildirilmekle birlikte ilacın kardiyotoksik etkilerinin olduğuna dair yeterli veri yoktur (25).

2.1.5.3. Etoposid

Etoposid uygulanımına bağlı hipotansiyon ve miyokardiyal infarkt gibi kardiyak yan etkiler rapor edilmiştir (61).

2.1.6. Retinoik asit

Retinoik asit uygulanımdan sonraki iki hafta içinde dispne, perikardiyal efüzyon ve geçici miyokardiyal disfonksiyon bildirilmektedir (61).

2.1.7. Taksanlar

Paklitaksel ve dokotaksel son yirmi yılda özellikle meme ve over kanserlerinde klinik uygulanım alanı bulmuşlardır. Hücrede mikrotübül stabilizasyonu yaparak mitotik arrest ve hücre ölümüne neden olurlar. Bu grup ilaçlardan özellikle paklitaksele ait kardiyak yan etkiler bildirilmektedir (65). Geçici asemptomatik bradikardi ve ikinci ve üçüncü derece kalp blokları en sık bildirilen kardiyak yan etkilerdir ve tedavi sırasında %29 oranında görülmektedir. Ayrıca paklitaksele bağlı miyokardiyal iskemi ve infatklar da bildirilmektedir. Paklitakselin doksorubisinle kombine uygulandığı protokollerde kardiyotoksisite riski artmaktadır (61). İlacın önceden var olan kardiyak ileti bozuklukları bulunanlarda ve “pace maker”lı hastalarda kullanılması kontrendikedir (65).

2.1.8. Amsakrin

Amsakrin, akut non - lenfoblastik lösemide kullanılan bir akrinin derivativesidir. Kardiyotoksisitesi antrasiklinlere benzer. Akut ve kronik kardiyotoksisiteye neden olur ve genel sıklığı %1’dir. İlacın uygulanımdan dakikalar ve saatler sonra ST segment değişiklikleri, QT intervalinde uzama, supraventriküler veya ventriküler prematüre atımlar, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi - fibrilasyon ve kardiyak arrest bildirilmiştir. Akut etkiler ilacın kümülatif dozuyla ilişkili değildir. Aritmi görülen hastaların %30’unda hipokalemi saptanmış olup ilacın kardiyotoksisitesinde serum potasyum düzeyindeki düşüklüğün önemli bir risk faktörü olduğu düşünölmektedir (61). Bu nedenle amsakrin

tedavisi öncesinde profilaktik potasyum klorür verilmesi önerilmektedir (33). Kronik kardiyotoksisite 580 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda görülür (66). Radyonüklid çalışmalarda yüksek kümülatif dozlarda ilaç uygulananın kardiyak ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (25). Çocukluk yaş grubunda antrasiklinlerle birlikte uygulananı semptomatik kardiyak hastalık riskini 2,5 kat arttırmaktadır (30). Tablo 4'de kemoterapötiklerin kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi verilmektedir (25)

Tablo 4. Kemoterapötiklerin kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

İlaç	KKY	KMP	Miyο/ Perikardit	Bradikardi	Disritmi	Diğer EKG Değişiklikleri	Koroner Spazm	Hipotansiyon
Doksorubisin	+++	+++	+	-	+	+	-	-
Daunorubisin	+++	+++	++	-	-	++	-	-
Epirubisin	++	++	-	-	-	-	-	-
İdarubisin	++	++	-	-	-	-	-	-
Esorubisin	++	++	-	-	-	-	-	-
Mitoksantron	++	++	-	-	-	-	-	-
Bleomisin	-	-	+	-	-	+	-	-
Aktinomisin - D	-	-	+	-	-	-	-	-
Mitomisin - C	-	-	+	-	-	-	-	-
Siklofosfamid	-	-	++	-	-	++	-	-
İfosfamid	+	-	-	-	-	-	-	-
Sisplatin	-	-	-	-	-	+	+	-
Nitrojen mustard	-	-	-	-	-	++	-	-
5 - Fluorourasil	-	-	-	-	+	+	+	+
Metotraksat	-	-	-	-	-	+	-	-
Vinkrisitin	-	-	-	-	-	+	-	-
Vinblastin	-	-	-	-	-	-	+	-
Etoposid	-	-	-	-	-	-	+	-
Amsakrin	++	+	-	-	+	+	-	-

+, nadir ve klinik önemi az, ++, sık ve klinik olarak anlamlı, +++; çok sık ve klinik olarak anlamlı, KKY; Konjestif kalp yetmezliği, KMP; Kardiyomiyopati

2.1.9. Biyolojik yanıt düzenleyiciler

2.1.9.1. İnterlökin - 2

Yüksek dozlarda IL – 2 uygulananın doz bağı kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bildirilmekte, özellikle kapiller kaçış sendromunun etiyolojisinde suçlanmaktadır. Toksikitede IL - 2'nin etkisiyle salınan IF - γ , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL - 1, IL - 6, TNF - α 'nın da sorumlu olduğu düşünülmektedir. IL - 2'nin neden olduğu kardiyak yan etkiler; aritmi, miyokardiyal iskemi ve hipokontraktilite ile karakterizedir. Supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon hastaların yaklaşık %10'unda saptanmaktadır. Geniş hasta serilerinde miyokardiyal iskemi oranı %3 - 9'dur. Bununla birlikte miyositler

üzerinde IL - 2 reseptörünün bulunmayışı kardiyotoksisteden sorumlu faktörün IL - 2 aracılığıyla salınan ve kardiyak inhibitör faktör olarak bilinen diğer sitokinler olduğu düşünülmektedir (33).

2.1.9.2. İnterferonlar

İnterferonlara bağlı kardiyotoksiste aritmi, iskemik kalp hastalığı veya kardiyomiyopati şeklinde prezente olabilir. Supraventriküler ve ventriküler aritmiler en sık rastlanan ve nadiren fatal olabilen komplikasyonlardır (33). Sonnenblick ve arkadaşlarının (67) çalışmasında IF - α ve IF - δ ile tedavi edilen 432 hastanın 44'ünde kardiyak yan etkiler gözlenmiştir. Toksisitenin cinsiyet, yaş, interferon alt grubu, uygulanım süresi ve kümülatif dozla ilişkisi saptanmazken, altta yatan kardiyak patolojinin IF kardiyotoksistesi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. IF ve IL - 2'nin birlikte uygulanımı riski arttırmaktadır (33).

2.1.10. Kemik iliği transplantasyonu sonrası kardiyotoksiste

Kemik iliği transplantasyonu öncesi hazırlık rejimlerinde uygulanan yüksek doz siklofosfamidin yanı sıra total vücut ışınlanması, etoposid, busulfan, sitosin arabinosid ve antrasiklinler kardiyotoksisteye katkıda bulunmaktadır (33,25). Bununla birlikte kemik iliği transplantasyonu sonrası kardiyak toksiste nadir görülen bir komplikasyondur. Hertenstein ve arkadaşlarının (68) 170 hastadan oluşan serilerinde ciddi kardiyotoksiste oranı % 1,8'dir.

2.2. Radyoterapiye Bağlı Kardiyotoksiste

Radyoterapiye bağlı kardiyotoksistenin klinik spektrumu içinde en çok etkilenen perikard olmakla birlikte miyokard, endokard, papiller kaslar, kalp kapakları, ileti sistemi ve epikardiyal koroner arterler de etkilenmektedir. Radyoterapinin direkt toksik etkisinin yanı sıra "mantle" radyoterapi uygulanan hastaların %90'ından fazlasında görülen hipotiroidinin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında depresyona neden olduğu, kolesterol mekanizmasını etkileyerek ateroskleroza zemin hazırladığı bilinmektedir (33). Radyoterapi uygulamalarında kardiyotoksiste riskini arttıran major faktörler radyoterapinin dozu, uygulandığı anatomik bölge ve bunlara bağlı olarak kalbi etkileyen dozdur. Radyoterapide total dozun alanlara bölünerek verilmesi, fraksiyonel dozların azaltılması ve apikal ya da subkarinal blok gibi kalbi korumaya yönelik modern tekniklerin kullanılması ile kardiyak yan etkiler azaltılmaya çalışıldıysa da 30 Gy total dozun üzerindeki radyoterapi uygulamalarında kardiyak risk artmaktadır (69). Radyoterapinin antrasiklinlerle eş zamanlı veya ardışık

uygulanımı kardiyotoksosite riskini arttırmaktadır (69,70). Radyoterapi uygulanan ve 200 - 300 mg/m² dozlarında kümülatif doksorubisin alan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde miyokardiyal hasar derecesi radyoterapi almaksızın total 400 - 500 mg/m² doksorubisin alan hastalara eş değer bulunmuştur (70). Supradyafragmatik Hodgkin lenfomanın tedavisinde küratif amaçlı uygulanan “mantle” radyoterapi tekniğiyle sol ventrikül ve sağ atriyumun bir bölümü perikardiyal bloklar aracılığıyla korunmasına karşılık kalbin aldığı doz 15 Gy’in üzerindedir. Subkarinal blok uygulanımıyla kalbin radyoterapi alanı içinde kalan kısmını azaltılarak kardiyak morbiditenin elimine edilebileceği savunulmakta ise de çocukluk çağında geniş hasta serilerine ait çalışmalar yoktur (69). Mediastinel radyoterapi uygulamaları dışında santral sinir sistemi tümörlerinde uygulanan spinal radyoterapide kalbin tedavi alanı içinde kalan kısmı etkilenmektedir. Radyasyonun büyüme periyodundaki kalpte asimetrik dağılımı sonucunda sol ventrikül duvar kalınlığı ve diyastol sonu ventrikül çapı azalmaktadır (71).

2.2.1. Perikardiyal hastalık

Radyoterapi uygulanımı sırasında akut perikardit nadirdir. Genellikle büyük mediastinel tümörlerle birlikte. Bulgu ve belirtiler non - spesifik perikardite benzer şekilde göğüs ağrısı, ateş, EKG değişiklikleri ile karakterizedir. Radyoterapi uzun süreli izlemde perikardiyal hasara neden olmaz ve tedaviyi kesme endikasyonu oluşturmaz. Spontan olarak 15 - 20 günde gerileyebileceği gibi steroid dışı anti - inflamatuvar ilaçlar ve steroid ağır vakalarda kullanılabilir (33).

Subakut perikardit genellikle radyoterapi uygulamalarından sonraki ilk bir yılda görülür. Semptom ve bulgular non-spesifik perikardite benzer. 40 Gy’in üzerinde radyoterapi uygulanan Hodgkin hastalarında %10 - 15 sıklıkta görülmektedir. Bölünmüş alanlarla verilen dozlarla subakut perikardit riski %2,5'lara düşürülmüştür (33). Perikardiyal hasarın patogenezinde radyasyona bağlı kapiller zedelenmenin rol oynadığı düşünülmektedir.

Gerek akut ve subakut perikardit kronikleşebilir. Kronikleşme sürecinde etkin faktörler tanımlanmamakla birlikte perikardiyal efüzyonun kronikleşme için bir risk yaratmadığı bildirilmektedir. Perikardite sekonder kardiyak tamponad hastaların %10 - 30'unda görülür. Tekrarlayan tamponadlarda drenaj ve perikardiyotomi gerekmektedir (33,69). Çocuk ve adölesan Hodgkin hastalarının %40'ında radyoterapiye bağlı asemptomatik perikardiyal kalınlaşma rapor edilmiştir (9,33).

2.2.2. Miyokardiyal hastalık

Radyoterapiye bağılı miyokardiyal disfonksiyon genellikle hafif ve subkliniktir. Mediastinel radyoterapi uygulamalarından sonra görülen geçici sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında depresyon genellikle 2 - 6 ayda düzelir (7). Bununla birlikte radyoterapi alanına bağılı olarak kalbin sağ atriyum ve ventrikülü radyoterapiden en çok etkilenen bölgelerdir (33). Semptomatik miyokardiyal disfonksiyon genellikle 60 Gy'in üstündeki dozlarda ortaya çıkar. Radyoterapinin antrasiklinlerle birlikte uygulanımında miyokardiyal depresyon artmakta olup bu gruptaki hastalarda total ilaç dozunun 300 - 350 mg/m²'nin üzerinde olmaması önerilmektedir (69,70).

2.2.3. Koroner arter hastalığı

Deneysel çalışmalar ve özellikle radyoterapi uygulanan Hodgkin hastalarının uzun süreli izlemi radyoterapinin koroner arter hastalığı için riski arttırdığını göstermiştir. İskemik kalp hastalığı için değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalar erken dönemde riskin %2 - 6 oranında olduğunu bildirmektedir (33). Çocukluk döneminde radyoterapi uygulanan hastalarda ve 42 Gy'in üzerindeki total dozlarda risk artmaktadır. Reinders ve arkadaşlarının (73) yaşları 25 - 80 arasında değişen 258 Hodgkin hastasında yaptıkları çalışmada radyoterapi sonrası gelişen iskemik kalp hastalığı insidansı %12 olup araştırmacılar ileri yaş ve erkek cinsiyetin riski arttırdığını savunmaktadırlar.

Radyoterapiye sekonder gelişen koroner arter hastalığı riski total ve fraksiyone dozlarla ilişkilidir. Çocukluk çağında 40 Gy'in üzerindeki total ve 200 cGy'in üzerindeki günlük dozlarda koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Erişkinler için bu dozlar sırası ile 30 Gy ve 150 cGy'dir. Koroner arterlerin proksimal kısımlarında ve ostiumundaki daralma daha belirgindir (73). Sıklıkla sağ ve sol ana koroner arterler ve sol anterior inen arter etkilenir (33). Proksimal stenoz için subkarinal blok uygulanımının koruyucu olacağı düşünülmektedir (73). İyonize radyasyonun lethal etkisine karşı endotel hücrelerini koruyucu fibroblast büyüme faktörlerinin etkinliği in vivo ve in vitro modellerde çalışılmaktadır (33).

2.2.4. Valvüler kalp hastalığı

Mediastinel radyoterapi uygulamalarından sonra valvüler kalınlaşma sık saptanan bir bulgu olmakla birlikte klinik olarak anlamlı valvüler disfonksiyon nadirdir. En sık rastlanan patolojiler kombine aort stenozu - regürjitasyonu ve mitral regürjitasyondur (33). Yirmi bir

yaşın altında mediastinel radyoterapi uygulanmış Hodgkin hastalarında 40 Gy'in üzerindeki dozlarda kardiyak patolojiler rapor edilmiştir. Valvüler replasman tedavisi nadiren gerekmekte ise de radyoterapi uygulanmış bir bölgede cerrahi girişim komplikasyon oranını arttırmaktadır (7).

2.2.5. İleti sistemi defektleri

Radyoterapi sonrası erken dönemde sinüs nod disfonksiyonu, atriyoventriküler bloklar ve non-spesifik EKG değişiklikleri rapor edilmekle birlikte ciddi klinik aritmi nadirdir. Radyoterapi sonrası geç dönemde 40 Gy'in üzerindeki dozlarda atriyoventriküler bloklar rapor edilmiştir. Postmortem biyopsi örneklerinde ileti sisteminde radyoterapiye sekonder fibrozis saptanmıştır (20).

2.3. Kardiyotoksisiteye Yaklaşım ve İzlem

Onkolojik tedavi altındaki hastalarda kardiyak fonksiyonların tedavi boyunca monitörizasyonu kardiyak disfonksiyonu erken dönemde saptamak yönünden önemlidir. Tedavi döneminde kardiyotoksisitenin saptanması antrasiklin tedavisinin kesilmesini veya doz redüksiyonunu gerektirebilir. Kardiyotoksisite gelişiminde antrasiklinler başta olmak üzere kemoterapötik ilaçların kardiyak yan etkiler için güvenilir doz sınırları bilinmekle birlikte, bireysel farklılıkların olması nedeniyle her hastanın tedavi başlangıcından itibaren izlenmesi gerekmektedir (74,75). Tedavi tamamlandıktan sonra da kardiyak fonksiyonların izlemi uygun zamanda medikal yaklaşımla prognozun düzelmesini sağlar. Bununla birlikte kardiyotoksisite izleminde kullanılacak yöntemlerin her birinin özgüllük ve duyarlılıkları yönünden sınırlamalarının olması ve optimal endikasyonlarının tartışmalı olması nedeniyle standart tanısal bir algoritma oluşturulamamıştır (75).

2.3.1. Kardiyotoksisiteyi değerlendirmede kullanılan metodlar

2.3.1.1. Akciğer grafisi

Kardiyak disfonksiyonun geç evresinde konjestif kalp yetmezliğine ait kardiomegali ve pulmoner ödem tanısında yararlıdır. Erken kardiyotoksisiteyi belirlemede yetersiz olduğundan kullanımı sınırlıdır (75).

2.3.1.2. Elektrokardiyografi

On iki derivasyonlu EKG non - invaziv olması ve her merkezde yapılabilmesi nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. Antrasiklin uygulanımı sırasında veya hemen sonrasında hastaların %0 - 14'ünde non - spesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri, sinüs taşikardisi ve aritmiler saptanır. Bu değişiklikler genellikle geçici olup kronik toksisitenin bir göstergesi değildir (3,5,61,75). Schwartz ve arkadaşlarının (76) çalışmasında uzamış QT intervalinin ventrikül disfonksiyonun erken bir bulgusu olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar tedavi bitiminden itibaren iki yıl sonra ve remisyonda olan 52 çocukta QT intervalinin uzunluğunun kümülatif doksorubisin dozuyla korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. QT intervalinin geç kardiyak dekompanzasyon için prediktif bir parametre olduğunu, EKO bulguları normal sınırlarda olan hastalarda QT ölçümlerinin bir tarama testi olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar (22,76).

2.3.1.3. Holter monitörizasyonu

Kalp hızı değişikliği otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve sağlıklı bireylerde geniş bir sınır içinde, hızla modüle edilir. Yirmi dört saatlik ambulatuvar EKG ve spesifik bilgisayar programları kullanılarak yapılan kayıtlarla saptanan kalp hızı ve ritm değişikliklerinin belirlenmesi kardiyak patolojilerin tanısında önemlidir. EKO ve sintigrafik tetkiklerin normal olduğu hastalarda holter kayıtlarıyla saptanan anormalliklerin kardiyak disfonksiyonu saptamada sensitif bir metod olabileceği düşünülmektedir (75). Kalp hızı değişiklikleri özellikle yetmezliğin erken evresinde bozulan parasempatik aktiviteyi göstermektedir. Lipshultz ve arkadaşları (28) akut lösemi nedeniyle doksorubisin alan çocuklarda yaptıkları çalışmada geç dönemde holter monitörizasyonu ile ventriküler taşikardi saptadıkları hastaların uzun süreli izleminde ciddi ventriküler disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği geliştiğini rapor etmişlerdir. Meme kanseri nedeniyle antrasiklin tedavisi gören ve kardiyak yönden asemptomatik olan kadınlarda holter monitörizasyonu ile %85 oranında kalp hızı anormallikleri saptanmıştır (77). Holter monitörizasyonu ile ilgili benzer çalışmalarda QT intervalinde uzama, supraventriküler prematüre kompleks ve taşikardi gibi anormalliklerin belirlenebildiği gösterilmiştir (78).

2.1.3.4. Egzersiz testleri

Lipshultz ve arkadaşları (28) akut lösemili ve doksorubisin tedavisi alan 96 asemptomatik çocukta % 43 oranında egzersizle ortaya çıkan taşikardi, atriyal ve ventriküler ektopik atımlar, ST - T segment değişiklikleri saptamışlardır. Egzersiz testleri sırasında ortaya çıkan hipotansiyon, dispne ve bacak ağrısı gibi semptomlar kardiyovasküler patolojiler için anlamlıdır. İstirahatte normal olan EKG ve EKO bulgularında egzersizle anormallikler saptanabildiğinden her iki yöntemin uygun egzersiz periyodu sonrasında tekrarlanması önerilmektedir (75).

2.3.1.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi non - invaziv bir metod olması nedeniyle özellikle çocuk onkolojide kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. EKO parametreleri ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, anatomik ölçümler ve “afterload” değerlendirilebilmektedir (3,22,74,75). Sol ventrikül kontraktilitesini değerlendirmede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) en sık kullanılan parametrelerdir. Bununla birlikte bu iki parametre intrinsek miyokardiyal kontraktilite dışında kalp hızı, “preload” ve “afterload” gibi değerlerden ve bunları etkileyen anemi, dehidratasyon ve vücut ısısı gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Bu parametrelerden herhangi birinin kompensatuvar değişikliği EF ve FK'nın normal sınırlarda tutulmasına neden olur. Bu nedenle intrinsek kontraktiliteyi değerlendirmek amaçlı stres hız indeksi (SHİ) kullanılmaktadır (28,75). SHİ ölçümlerinde EKO'ya ilave olarak karotid nabız ölçümü yapan bir fonokardiyogram ve kan basıncı ölçen bir sistemin de bulunması gerekliliği işlemi komplike hale getirmektedir (75).

Anti - kanser tedaviye bağlı kardiyotoksisiteyi değerlendirmede EKO ölçümlerinde; sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, EF, FK, kısalma hızı, sistol sonu duvar stresi, “afterload” ve ventrikül kas kitlesi değerlendirilir. Sol ventrikül sistol sonu duvar stresi; duvar kalınlığıyla ters, sol ventrikül boyutu ve intrakaviter basınçla doğru orantılı olarak değişir. Bu nedenle ventrikül boyutu ve basıncı normal olan hastalarda artmış duvar stresi duvar kalınlığının azalması ile ilişkilidir (26).

Kontraktilite “afterload” ve kısalma hızıyla bağlantılıdır. Lipshultz ve arkadaşlarının (28) çalışmasında “afterload” artışı ve kontraktilitenin göstergesi olarak kullandıkları SHİ'de azalma, uzun süreli izlemde kardiyak disfonksiyon kriteri olarak kümülatif doksorubisin dozu, erken tanı yaşı ve izlem süresinin uzunluğu gibi risk faktörleriyle bağlantılı bulunmuştur.

Bununla birlikte sol ventrikül sistol sonu duvar stresinin, duvar kalınlığının ve SHİ'nin sistolik fonksiyon için sensitif parametreler ise de ölçümlerin teknik olarak komplike olması ve küçük çocuklarda kooperasyon kurulamaması nedeniyle ölçümleri güçtür. "Afterload" artışı en sık rastlanan EKO bulgusudur. Bu parametre sistol sonu duvar stresinin bir göstergesi olup kan basıncı, ventrikül kavitesinin boyutu ve duvar kalınlığı tarafından belirlenir (26,75).

Diyastolik fonksiyonu gösteren EKO parametreleri; erken diyastolik volüm, isovolümik relaksasyon zamanı ve erken maksimum akım hızının atriyal akım hızına oranıdır (E / A). Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalar normal sistolik fonksiyona sahip hastalarda bazal EKO değerlerine göre isovolümik relaksasyon zamanında %22, E / A' %18 oranında anormallik saptanmıştır (75). Bu bulgular antrasiklinlere bağlı kardiyotoksisitede sistolik parametrelerinden önce diyastolik fonksiyonda değişiklikler olduğunu düşündürmektedir.

Egzersiz testleri sonrasında yapılan EKO incelemeleri subklinik toksisiteyi göstermekte faydalıdır. Egzersiz testlerinde kontrol gruplarına oranla antrasiklin alan hastaların FK ve sol ventrikül duvar streslerinde artış yetersizdir (28,75).

2.3.1.6. Radyonüklid çalışmalar

Çok fazlı radyonüklid anjiyografi ("Multigated radionuclid angiography" - MUGA)

MUGA ^{99m} TC'nin intravenöz enjeksiyonunu takiben radyonüklid maddenin eritrositlere bağlanarak kardiyak havuzda bir gama kamera ile görüntülenmesi esasına dayanır. Bu teknikte sistolik kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için sol ventrikül EF, diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için maksimum dolum hızı parametreleri kullanılmaktadır. Antrasiklin kardiyotoksisitesini değerlendirmede tekrarlayan ölçümlerde sol ventrikül EF değerinde %10'dan fazla azalma veya %50'nin altına düşmesi anlamlı kabul edilmektedir (75). Schwartz ve arkadaşları (27) erişkin yaş grubundaki 82 hastada MUGA sonuçlarına göre oluşturdukları algoritma kapsamında antrasiklinlere bağlı konjestif kalp yetmezliği riskinin dört kat azalttıklarını savunmaktadırlar. Araştırmacılara göre ek kardiyak risk faktörü bulunmayan hastalarda tedavi öncesinde ve 450 mg/m² kümülatif doksorubisin dozunda ve sonrasındaki her kürden önce, kardiyak risk faktörü bulunanlarda ise tedavi öncesi 300 ve 400 mg/m² kümülatif dozlarda ve sonrasındaki her kürden önce sol ventrikül EF'nun MUGA ile değerlendirilmesi önerilmektedir (2,22). Bununla birlikte EF, "preload", "afterload" ve bunlarla ilişkili anemi, dehidratasyon ve ateş gibi durumların MUGA sonuçlarını etkilemesi ve kardiyak hasarın erken döneminde duyarlık ve özgülüğümlerinin sırasıyla

%53 ve %75 nedeniyle testin egzersiz veya dobutamin stres testi sonrasında tekrarlanması durumunda duyarlılık %81'e çıkmaktadır. Bununla birlikte özgüllüğün %41'e düşmesi kemoterapi alan hastalardaki fiziksel kondisyonun kötü olmasına bağlanmıştır (27,75,79-81).

Diyastolik fonksiyonla ilgili çalışmalarda maksimal dolun hızı (MDH), hızlı ve yavaş dolun hızları değerdendirilen parametrelerdir. Antrasikline bağı kardiyotoksisiteyle ilgili MUGA çalışmalarda diyastolik fonksiyon parametrelerinin EF'dan önce bozulduğı bildirilmektedir (75).

MUGA çalışmalarda çoğunlukla sol ventrikül fonksiyonları değerdendirilmiştir. Bununla birlikte Sperber ve arkadaşları (81) üç hastada sol ventrikül fonksiyonu normal sınırlarda olduğı halde sağı ventrikül EF'nunun düştüğünü ve sağı ventrikül duvar hareketlerinde diskordans olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar daha ince duvarlı sağı ventrikülün erken dönemde kardiyak hasarın iyi bir göstergesi olduğunu vurgulamaktadırlar.

İndium - 111(¹¹¹In) – anti - miyozin kalp sintigrafisi

İndiumla işaretli antimiyozin antikorlarının sarkolemmada oluşan irreversibl hasar durumlarında miyozine bağlanması esasına dayanır. Tedavi öncesinde, tedavi periyodunda ve sonrasında radyoaktif maddenin tutulumu değerdendirilir (75). Yoğun tutulum olan hastalarda diğerd yöntemlerde sol ventrikül EF'nda azalma saptanmaktadır (82). Tekniğın miyokard hücre nekrozunu göstermedeki duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür (20).

İyot - 123 (¹²³I) - metaiodobenzilguanidin (MIBG) kalp sintigrafisi

İyot - 123 miyokardiyal adrenerjik inervasyon ve nöron hasarını gösterir. Antrasiklinlere bağı kardiyotoksisitede adrenerjik denervasyona bağı olarak tutulum azalır. Duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür (20,75). Bozulmuş MIBG tutulumunun doksorubisin kümülatif dozuyla korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (75).

Tantalium₁₇₈ - ilk geçiş radyonüklid görüntüleme

Sağı ve sol ventrikül fonksiyonunu gösteren bir tetkik olmasına karşılık antrasiklin kardiyotoksisitesinin değerdendirilmesinde rutin uygulamaya girmemiştir (33).

Radyonüklid çalışmalr ile kardiyotoksisite erken dönemde saptanabilmekle birlikte çocuk yaş grubunda geniş hasta serilerinin bulunmaması nedeniyle prognostik önemleri

konusunda yeterli veri yoktur. Ayrıca çoğu merkezde yapılamaması ve radyoaktif madde kullanımı gibi dezavantajlarının varlığı bu yöntemlerin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır (75).

2.3.1.7. Endomiyokardiyal biyopsi

Antrasiklin kardiyotoksitesini değerlendirmede en duyarlı ve özgül olma özelliğiyle erken kardiyak disfonksiyonu saptamada altın standarttır. Endomiyokardiyal biyopsi sağ internal juguler venden yapılan kateterizasyon işlemi sırasında sağ ventrikülün apikal kısmından yapılır (25). Biyopsi örneklerinin elektron mikroskopik incelemesinde miyofibriler bandlarda kayıp, mitokondri ve sarkoplazmik retikulumda şişme ve parçalanma, intramiyositer vakuolizasyon saptanır (22,75). Hafif toksisitede bulgular yama tarzında iken, toksisite arttıkça yaygınlaşır ve miyosit nekrozu ve kaybı görülür. EKG, EKO ve radyonüklid tetkikler normal bulunurken endomiyokardiyal biyopsi ile hasarlanma gösterilebilmektedir (75). Bilingham ve arkadaşları (83) endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde kardiyak hasarın derecesine göre bir skala geliştirmişlerdir (Tablo 5). Bilingham skoru 2,5 ve üstünde bulunan olgularda antrasiklin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Endomiyokardiyal biyopsinin üstünlüklerine rağmen invaziv bir tetkik olması ve deneyimli ellerde dahi komplikasyon oranının %1,5 olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (75).

Tablo 6'da antrasiklin kardiyotoksitesinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin genel özellikleri verilmiştir (80).

Tablo 5. Bilingham skorum sistemi

Skor	Özellik
0	Normal bulgular
1	Toplam hücre sayısının < %5'inde erken miyofibriler kayıp ve / veya sarkoplazmik retikulumda değişiklikler vardır
1,5	Toplam hücre sayısının %5 - 15'inde miyofibriler kayıp ve / veya stoplazmik vakuolizasyon vardır
2	Toplam hücre sayısının %16 - 25'inde miyofibriler kayıp ve / veya stoplazmik vakuolizasyon vardır
2,5	Total hücre sayısının %26 - 35'inde miyofibriler kayıp ve / veya stoplazmik vakuolizasyon vardır
3	Difüz hücre hasarı, total hücre sayısının > %35'inde kontraktıl eleman, organal ve mitokandride kayıp ve nükleer dejenerasyon görülür

2.3.1.8. Biyokimsiyal belirleyiciler

Natriüretik peptitler

Antrasiklin kardiyotoksisitesinde atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin kaynaklı natriüretik peptit (BNP) düzeyleri çalışılmıştır. ANP sol atriyumdaki basınç artışına bağlı atriyal bir gerilmeye yanıt olarak salınır. BNP ise ventriküler dilatasyon ve artmış duvar stresine bir yanıt olarak ventriküllerden salınmaktadır. Herhangi bir nedenle oluşan sol ventrikül disfonksiyonunda her iki peptidin de düzeyleri artar. Çocuk yaş grubunda küçük hasta serilerinde erken ve geç dönemde ANP ve BNP düzeylerinde geçici artışlar bildirilmiştir. Bununla birlikte tedavi ve takip periyodunda özgül bir belirleyici olarak kabul edilebilmeleri için yeterli veri yoktur (75,84).

Tablo 6. Antrasiklin kardiyotoksisitenin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin genel özellikleri

Yöntem	Uygulanabilirlik	Maliyet	Duyarlılık	Özgüllük	Sınırlılık
<i>Radyonüklid dışı yöntemler</i>					
EKG	Her merkezde	Ucuz	Çok düşük	Çok düşük	Yok
EKO	Hemen her merkezde	Ucuz	Düşük	Düşük	Hekime bağlı
EMB	Çok az sayıda merkez	Çok pahalı	Çok yüksek	Çok yüksek	İnvaziv
<i>Radyonüklid yöntemler</i>					
EF ve MDH	Çoğu merkezde	Pahalı	Yüksek	Yüksek	Erken toksisite
Antimiyozin antikorları	Çok az sayıda merkez	Pahalı	Yüksek		Spesifik olmaması
MIBG	Çok az sayıda merkez	Pahalı	Yüksek		Spesifik olmaması

EKG; Elektrokardiyografi, EKO; Ekokardiyografi, EMB; Endomiyokardiyal biyopsi, EF; Ejeksiyon fraksiyonu, MDH; Maksimal dolum hızı, MIBG; Metaiodobenzil guanidin

Kardiyak troponin - T

Miyokarda yüksek konsantrasyonda bulunan troponin - T (TpT) miyokardiyal hasar sonrası hızla dolaşıma salınan protein yapısında bir belirleyicidir. Çocuklarda antrasiklin kardiyotoksisitesinde EKO anormalliklerin ortaya çıkmasından önce subklinik

kardiyotoksisteyi belirlemede yüksek serum düzeylerinin uzun süre devam etmesi anlamlı kabul edilmekle birlikte değişik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (75,85,86).

Endotelin - 1

Endotelin vasküler ve miyokardiyal endotel hücreleri ve ventriküler miyositlerden sentezlenen potent bir vazokonstriktör peptiddir. Mekanizması net açıklanamamakla birlikte küçük hasta serilerinde asemptomatik periyoda endotelin - 1 plazma düzeyindeki artışların antrasiklin kardiyotoksitesisi için erken bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (75).

2.4. Kardiyotoksisteye Yönelik Önlemler ve Tedavi

2.4.1. Kümülatif ilaç dozlarının sınırlandırılması

Kardiyotoksistenin önlenmesinde ilk basamaktır. Çocuk onkolojide çoğu kemoterapi protokolünde antrasiklinler için kümülatif doz 450 - 550 mg/m²'de sınırlandırılmıştır. Bununla birlikte antrasiklin kardiyotoksitesini arttıran diğer kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi uygulamaları ve bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında güvenli doz sınırı yoktur (33).

2.4.2. Kemoterapi uygulanım şemalarında değişiklikler

Doksorubisin ile ilgili çalışmalarda 48 - 96 saatlik infüzyonların kardiyotoksik etkisinin kısa süreli infüzyon şemalarına oranla daha düşük olduğu bildirilmektedir (38). Çeşitli çalışmalarda bir dozda uygulanan ilaç miktarının da kardiyotoksiste riskini belirleyici olduğu savunulmakta ve üç haftada bir uygulanacak dozun haftalara bölünerek verilmesi önerilmektedir (30). Bununla birlikte çocukluk yaş grubunda uzun süreli infüzyon şemalarında ilacın anti - tümöral etkisinin %100 korunduğuna ve geç kardiyak yan etkilerin azaltıldığına ait geniş hasta serilerini içeren çalışmalar yoktur (20,57). Yanı sıra uzun süreli infüzyonların hastanede kalış süresini uzatmaları veya uygulamalarda taşınabilir venöz pompa gerektirmesi dezavantajlarıdır (20).

2.4.3. Alternatif antrasiklin analoglarının kullanılması

Yapısal olarak doksorubisin ve daunorubisine benzer olan semisenteteik analoglardan epirubisin, idarubisin, esorubisin ve aktorubisin gibi ilaçlar kardiyotoksisteyi azaltmak amaçlı kullanılmıştır. Özellikle doksorubisinin etki spektrumuna benzer nitelikteki

epirubisinle ilgili çalışmalar kardiyotoksitenin daha az olduğunu desteklemekle birlikte çocuk yaş grubunda anti - tümöral etki potansiyelinin eş değer olduğunu gösterir yeterli veri yoktur (57). Diğer antrasiklin türevleri ve mitoksantronla ilgili çalışmalarda kardiyak yan etki riski ile ilgili sonuçlar çelişkili olup çocukluk yaş grubu içinde geniş klinik uygulama alanı bulamamışlardır (34,55,57).

2.4.4. Liposomal ilaç uygulamaları

Liposomlar anti - kanser ilaçların efektif taşıyıcısıdır. Polietilen glikol (PEG) ile kaplanmış liposomal yapılar, bağlı oldukları ilacın sirkülasyonda kalış zamanını ve doku dağılımını değiştirirler. PEG kaplı liposomal antrasiklinler standart antrasiklin preparatlarına oranla daha düşük dağılım volümüne sahiptirler. Bununla birlikte tümör dokusu gibi vasküleritesi fazla dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Böylece yüksek intratümöral konsantrasyonlara karşın miyokard hücreleri konsantrasyonu ve buna bağlı olarak miyokard toksisitesi düşüktür. Ancak liposomun yıkılmasından sonra serbest kalan doksorubisin mitokondriyal kardiyolipine bağlanabilmekte ve bu etkileşimin liposomlar sayesinde geciktirilmesi kardiyotoksiteyi minimuma indirmektedir (87,88). Preklinik ve faz I çalışmalarda liposomol doksorubisin kardiyotoksitesinin serbest doksorubisine oranla düşük olduğu ve küçük hasta gruplarında 540 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif dozlarda kardiyak disfonksiyon bulgularının görülmediği bildirilmektedir (89). Kardiyak biyopsi örneklerinde 400 - 860 mg/m² dozunda total liposomal ilaç uygulananından sonra ortalama biyopsi skorlarının, benzer dozlarda antrasiklin alan hastalara oranla düşük olduğu rapor edilmiştir (88). Bununla birlikte liposomol antrasiklinlerin standart kemoterapi şemalarına girmesi için faz II ve faz III çalışmaların sonuçları beklenmekte olup çocuk yaş grubunda yapılacak geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (57,90).

2.4.5. Kardiyoprotektanlar

2.4.5.1. Hücreyi serbest radikal zedelenmesine karşı koruyan ajanların kullanılması

Kardiyotoksiteden sorumlu primer mekanizmanın serbest oksijen radikalleri aracılı hücre hasarı olması nedeniyle anti - oksidan maddelerin kardiyoprotektif etki göstereceği düşünülmüştür. N - asetil sistein, oksipurinol, selenyum, vitamin A ve E gibi anti - oksidanlarla hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar elde edildiyse de insan çalışmalarında inefektif oldukları gösterilmiştir (90,91). Uzun zincirli yağ asidlerinin transport ve β - oksidasyonunda görev alan karnitin antrasiklinlerle kombine kullanımının kardiyak yan

etkileri azaltacağına ait bilgiler mevcutsa da yeterli klinik destek bulamamıştır (92). Diğer bir anti - oksidan etkili ilaç olan probukol sıçanlarda kardiyoprotektif etki göstermekle birlikte insanlar üzerinde etkin olduğuna dair veri yoktur. Koenzim Q₁₀'la ilgili lösemi ve lenfomalı çocuklarda yapılan araştırmaların sonuçları başarılı olmakla birlikte hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle rutin klinik uygulamalara girememiştir (91). Amifostin serbest radikal hasarına karşı koruyucu olan bir inorganik tiofosfat bileşidir. Temelde radyoprotektif bir ajan olmakla birlikte özellikle alkilleyici ajanların ve sisplatinin hematolojik, renal ve nörolojik toksisitelerine karşı kullanılmıştır (91,94). İlacın aktif formu olan WR - 1065 normal hücre membranında bağlı bulunan fosfataz enzimi aracılığıyla fonksiyonel hale geçerek böbrek, akciğer, kalp ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. WR - 1065 serbest oksijen radikalleri ve süper oksid anyonuna karşı sitoprotektif etki göstermektedir (33). İn - vitro ve in - vivo fare deneylerinde daunorubisin ve doksorubisine karşı sitoprotektif etki göstermesine rağmen aynı etki mitoksantronda görülmemektedir (91). Anti - oksidan ajanların antrasiklin kardiyotoksitesini önlemede etkinliği konusunda çocukluk yaş grubunda yeterli çalışmaların olmayışı kullanımlarını sınırlamıştır.

2.4.5.2. Çelatörler

Antrasiklin kardiyotoksitesinde rolü olan ilaç - metal kompleksi oluşumundan yola çıkılarak ilk kez 1974 yılında üretilen razoksan (ICRF - 159) ile yapılan fare deneylerinde ilacın kardiyak hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Suda çözünürlüğü dört kat fazla olan razoksan enantiomeri deksrazoksan (ICRF - 187) ile yapılan çalışmalarda antrasiklinlerin anti - tümöral etkisini azaltmaksızın kardiyak yan etkilerini önlediği saptanmıştır (91,94). Deksraksan, ilaç - metal kompleksine bağlanarak serbest oksijen radikallerine bağlı hasarı azaltmaktadır. Deksraksan Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alan kardiyoprotektiftir. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan meme kanserli kadınlarda 300 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif dozlarda önerilmektedir (3,4,74). Deksraksanın yapısal olarak antrasiklinlere benzer bir ilaç olan mitoksantronun kardiyotoksik etkisine yönelik koruyucu özelliği yoktur (33). Doksorubisin ve epirubisin alan hastalarda deksrazoksan / antrasiklin oranının 10 / 1 olması önerilmektedir (3,5,61,94). Çocuklarla ilgili çalışmalarda kardiyotoksisite paterninin erişkinlerden farklı olması ve daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıkabilmesi nedeniyle antrasiklin tedavisiyle eş zamanlı uygulanması önerilmekteyse de bu yaş grubu için uygulanımının gerekliliğine ait kesin veri yoktur (5,94). Wexler ve arkadaşlarının (95)

yumuşak doku ve Ewing sarkomlu çocuklar üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, antrasiklinle eş zamanlı deksrazoksan uygulanan grupta kardiyotoksisite oranı kontrol grubuna oranla belirgin düşük saptanmıştır (sırasıyla %22, %67). Çalışmada iki grup arasında kemoterapi yanıtı, olaysız ve genel sağ kalım ve non - kardiyak yan etkiler yönünden anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir. Bununla birlikte çocuk yaş grubunda deksrazoksanla ilgili geniş kapsamlı klinik çalışmaların ve uzun süreli izlemlerin yokluğu ilacın kullanımını kısıtlamıştır (96).

Deksrazoksanın en önemli ve doz sınırlayıcı yan etkisi miyelosupresyondur. Özellikle 20 / 1 oranında kullanıldığında kemoterapötiklerin yarattığı miyelosupresyonu belirgin olarak arttırmaktadır. İlacın diğer yan etkisi uzun süreli uygulanımı sonrası topoizomerez II enzim inhibisyonuna sekonder akut miyeloid lösemi geliştirme riskidir (91). Antrasiklinlerin de aynı mekanizmayla akut miyeloid lösemi yapıcı etkisi bilinmekte olup iki ilacın birlikte kullanımı durumunda sekonder lösemi gelişme riskinin artacağı düşünülmektedir (33).

2.4.6. Tedavi

Antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği konvansiyonel tedavilere yanıtıdır. β - blokörler, anjiotensin converting enzim inhibitörleri özellikle dilate kardiyomiyopatili olgularda semptomatik tedavide yarar sağlamaktadır. Çocukluk çağında metoloprololle klinik yanıtın iyi olduğu bildirilmektedir. Tedaviye yanıtı olmayan vakalarda uygulanan kardiyak transplantasyonların sonuçları özellikle çocukluk yaş grubunda umut vericidir (74).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.05.2007 tarih ve 192 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

3.1. Çalışma Grubu

01 Ocak 1996 – 01 Ocak 2006 tarihleri arasında, DEÜTF Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük çocukların tümü analiz edildi. Antrasiklin tedavisi alanlar ve / veya mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi uygulananlar ve / veya mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların hastane dosyaları, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı bölüm dosyaları ve Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na ait kardiyolojik inceleme kayıtları değerlendirilerek hasta verileri elde edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve tedavisinin tümü yine merkezimizde tamamlanan tüm hastalar değerlendirildi.

Tanı ve / veya tedavi sürecinin bir bölümünde başka bir merkezde izlenen hastalardan, tanısı merkezimizde doğrulanmış ve aldıkları ilaçların dozları, verilme şekilleri, verilme zamanları, tedavi sırasında veya sonrasında olası kardiyak toksisite bulguları gibi ayrıntıları epikrizlerinde belirtilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi

Hastaların tanı yaşları, cinsiyetleri, onkolojik tanıları, primer tümör alanları, metastaz alanları ve evreleri; tanı anında, tedavi süresince veya izlemde mediasten ve / veya kalp (perikard, miyokard, endokard) tutulumu olup olmadığı incelendi.

Hastaların özgeçmişleri, doğumsal ve / veya edinsel kalp hastalığı varlığı açısından ve soygeçmişleri, ailede kalp yetmezliği, erken akut miyokard infarktı (AMİ), koroner kalp hastalığı varlığı açısından incelendi.

Onkolojik tedaviye bağlı kardiyotoksisite iki dönemde değerlendirildi.

1. Akut kardiyotoksisite : Parenteral antrasiklin infüzyonunun ilk 24 saati içinde ortaya çıkan kardiyotoksisite.

2. **Kronik kardiyotoksisite** : Kanser tedavisi sırasında veya kanser tedavisi tamamlandıktan sonra ilk bir yıl içinde ortaya çıkan kardiyotoksisite.

Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde tedavi ile ilişkili *geç kardiyotoksisite* ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışma yapıldığı dönemde, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda ortaya çıkan teknik sorunlar ve deneyimli eleman eksikliği nedeniyle, kanser tedavisi tamamlanmış ve bir yıldan uzun süredir izlenmekte olan hastalarda geç kardiyotoksisite değerlendirilememiştir.

Tanı, tedavi dönemi, tedavi kesimi sonrası ilk bir yıla ait onkolojik ve kardiyolojik incelemeler aşağıdaki parametrelere göre değerlendirilmiştir:

Değerlendirilen Parametreler

1. Tanıya ilişkin ayrıntılar

- a. Tanı yaşı
- b. Cinsiyet
- c. Özgeçmiş
 - i. Doğumsal ve / veya edinsel kalp hastalığı varlığı
- d. Soygeçmiş
 - i. Ailede kalp yetmezliği, erken AMİ, koroner kalp hastalığı varlığı
- e. Onkolojik tanı
- f. Primer tümör alanları mediasten tutulumu açısından değerlendirildi
 - i. **Mediastinel tutulum:** Üst, ön, orta ve / veya arka mediastinel hastalık olması şeklinde tanımlandı
- g. Kardiyotoksisite ile ilişkili metastaz alanları (akciğer, plevra) radyolojik incelemelerle [direkt grafiler, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve / veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] değerlendirildi
 - i. **Akciğer tutulumu:** Primer tümörün akciğer metastazı olması şeklinde tanımlandı
 - ii. **Plevra tutulumu:** Primer tümörün plevrayı etkilemesi, plevra metastazı olması ve / veya plevral effüzyon saptanması şeklinde tanımlandı
- h. Kalp (perikard, miyokard, endokard) tutulumu varlığı
- i. Onkolojik hastalığın evresi

2. Tedaviye ilişkin ayrıntılar

- a.** Uygulanan kemoterapi rejimi ve içerdiği kemoterapötik ajanlar
- b.** Uygulanan antrasiklin tedavisi
 - i.** Her bir kürde uygulanan antrasiklin günlük dozu ve infüzyon süresi
 - ii.** Toplam kür sayısı
 - iii.** Kümülatif antrasiklin dozu
- c.** Mediyastinel radyoterapi (RT)
 - i.** Mediyastinel RT uygulanıp uygulanmadığı
 - ii.** Mediyastinel RT uygulanma zamanı
 - iii.** Mediyastinel RT dozu (Gy)
- d.** Mediyastinel alanı içeren cerrahi tedavi
 - i.** Mediyastinel alanı içeren cerrahi uygulanıp uygulanmadığı
 - ii.** Mediyastinel alanı içeren cerrahinin tipi

3. Kardiyovasküler sistem incelemesinde kullanılan yöntemler

- a.** Kardiyovasküler sisteme ait fizik inceleme bulguları
 - i.** Kan basıncı
 - ii.** Periferik nabız
 - iii.** S1, S2 kalp sesleri, ritmi ve ek seslerin varlığı
- b.** Akciğer grafisi / tele
- c.** Elektrokardiyografi (EKG)
 - i.** Hızı
 - ii.** Ritmi
 - iii.** EKG bulgusu
- d.** Ekokardiyografi (EKO)
 - i.** İstirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 - ii.** Fraksiyonel kısalma
- e.** Ekokardiyografi ile kardiyak tutulum/etkilenme gösterilmiş ise ileri radyolojik görüntüleme (toraks BT ve / veya MRG bulguları)

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri “SPSS 11.0 for Windows” bilgisayar istatistik programı ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğitim ölçütü olarak ortanca, ortalama ve alt, üst sınır değerleri belirlendi. Grup oranlarının ve cinsiyetin kardiyotoksisite ile ilişkisinin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare (X^2) uygulandı. İstatiksel değerlendirmede elde edilen p değeri, $p<0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel özellikleri

01 Ocak 1996 – 01 Ocak 2006 tarihleri arasında, DEÜTF Çocuk Onkoloji B.D.'nda lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan, 18 yaşından küçük 330 hastanın Çocuk Onkoloji B.D. bölüm dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 109'una (%33) antrasiklin içeren kemoterapi ve / veya mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi ve mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi uygulandığı görüldü. Bu hastaların 84'ü (%77) primer olarak merkezimizde tanı alan, tedavi edilen ve izlenen hastalardı. Başka merkezlerde tanı alan ve antrasiklin içeren tedavilerinin bir bölümünü başka merkezlerde alan, tedavi ayrıntısını içeren epikrizi yeterli olan 18 (%16) hasta çalışma grubuna dahil edilirken; tedavi kesimi sonrası başvuran, epikriz bilgileri yeterli olmayan 7 hasta (%6) analiz dışı bırakıldı. Çalışma grubunda toplam 102 hasta analiz edildi.

Çalışmaya alınan 102 hastanın 37'si (%36) kız, 65'i (%65) erkek ve ortanca tanı yaşları 10 yaş (0 - 18 yaş) idi. Hastaların 46'sı (%45) lenfoma ve 56'sı (%55) solid tümör tanısı almıştı (Tablo 7). Ortanca izlem süresi 3,7 yıl (1 ay – 11 yıl) idi.

Hastaların özgeçmişinde; ikisinde (%2) kanser tanısını almadan önce kalp hastalığı [sekundum tipi atriyal septal defekt ve mitral kapak prolapsusu (MKP) (n:1), mitral yetmezlik (n:1)] mevcuttu, 11'inde (%11) soygeçmişde ailede koroner kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği öyküsü mevcuttu, bir hastanın annesinde erken yaşta (31 yaş) tanımlanmamış bir kalp hastalığı nedeniyle ölüm öyküsü vardı.

4.2. Hastaların tanıları ve mediasten tutulumlarının değerlendirilmesi

Değerlendirilen 330 hastanın 102'sine (%33) antrasiklin içeren kemoterapi ve bu 102 hastanın 27'sine (%26) mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi; 11'ine (%11) akciğere radyoterapi, 10'una (%10) mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi girişim uygulanmış olduğu görüldü. Çalışmada değerlendirilen 102 hastanın onkolojik tanıları, tanı döneminde kardiyotoksikite riskini arttıran mediastinel tutulum, akciğer ve / veya plevra metastazı varlığı ve mediastinel radyoterapi uygulamasına göre dağılımları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Hastaların tanı döneminde yapılan radyolojik inceleme (akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve / veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları sonuçları dikkate alınarak, kardiyotoksikite ile ilişkili tutulum alanları değerlendirildiğinde 36

hastada (%35) mediyaſten [ön mediyaſten (n:34), arka mediyaſten (n:2)] tutulumu olduğu görüldü. Hastaların tanı, tedavi ve izlem süresince yapılan değerlendirme sonuçları dikkate alınarak, kardiyotoksisite ile iliſkili metastaz alanları değerlendirildiğinde 23'ünde (%22) akciğer ve / veya plevra metastazı olduğu görüldü.

Tablo 7. Hastaların onkolojik tanıları, akciğer ve / veya plevra metastazı varlığı ve mediyaſten ve akciğere radyoterapi uygulaması ve cerrahi giriſim dağılları

Tanılar	Hastalar n (%)	Mediyaſtinel tutulum n (%)	Mediyaſtinel RT* n (%)	Akciğer ve / veya plevra metastazı n (%)	Akciğer RT n (%)	Mediyaſtene yönelik cerrahi n (%)
Hodgkin dıſı lenfoma	24 (24)	13 (54)	3 (12)	1 (4)	-	2 (8)
Hodgkin lenfoma	22 (22)	20 (90)	19 (86)	3 (14)	1 (4)	1 (4)
Nöroblastom	11 (11)	3 (27)	2 (18)	-	-	1 (9)
Ganglionöroblastom	2 (2)	-	-	-	-	-
Rabdomiyosarkom	10 (10)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	1 (20)	1 (10)
Osteosarkom	10 (10)	-	-	5 (50)	-	1 (10)
Ewing sarkomu	6 (6)	2 (33)	2 (33)	3 (50)	4 (67)	2 (33)
PNET*	1 (1)	-	-	-	-	-
Wilms tümörü	5 (5)	-	-	5 (100)	4 (80)	2 (40)
RBH sarkom*	1 (1)	-	-	-	-	-
MMT*	2 (2)	-	-	2 (100)	1 (50)	-
MGH tümör*	2 (2)	-	-	1 (50)	-	-
Hepatoblastom	2 (2)	-	-	-	-	-
Medulloblastom	1 (1)	-	-	-	-	-
Kondrosarkom	1 (1)	-	-	-	-	-
Nazofarinks karsinomu	1 (1)	-	-	-	-	-
Retinoblastom	1 (1)	-	-	-	-	-
Toplam	102 (100)	39 (38)	27 (26)	22 (21)	11 (11)	10 (9)

*RT: Radyoterapi, PNET: Primitif nöroektodermal tümör, RBH sarkom: Renal berrak hüvrelili sarkom, MMT: Maliyn mezenkimal tümör, MGH tümör: Mikst germ hücreli tümör

Hodgkin dıſı lenfoma tanısı alan 24 hastanın 13'ünde mediyaſtinel tutulum olduğu ve bunların üçüne mediyaſtinel radyoterapi uygulanmıſ olduğu görüldü. Ayrıca bir hastada akciğer, plevra tutulumu olduğu ve bu alanlara radyoterapi uygulanmamıſ olduğu görüldü.

Hodgkin lenfoma tanısı alan 22 hastanın 20'sinde mediastinel tutulum olduğu görüldü ve bunların üçünde akciğer metastazı da mevcuttu. Yirmi hastanın 19'una (%86) mediastinel radyoterapi uygulanmıştı. Bir hastaya mediastinel radyoterapi planlanmış fakat hasta izlemiden çıktığı için uygulanamamıştı. Akciğer metastazı olan üç hastadan birine mediastinel radyoterapi ile birlikte akciğere de radyoterapi uygulandı. Bir hasta rezistans vaka olması, bir hastanın da izlemiden çıkmış olması nedeniyle uygulanamadı. Mediastinel ve / veya akciğere radyoterapi uygulanan hasta sayısı 20 (%90) idi.

Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanısı alan 13 hastanın ikisine radyoterapi uygulanmıştı. Bir hastaya primer tümör yerleşimi torakal paravertebral olduğu için ve bir diğerine torakal paravertebral alandan relaps geliştirdiği için bu bölgeye radyoterapi uygulanmıştı. Nöroblastom tanısı alan hastaların hiç birinde akciğer veya plevra tutulumu yoktu.

Rabdomiyosarkom tanısı 10 hastanın birinde primer tümörün torakal paravertebral / posterior mediastinel yerleşimli olduğu ve ikisinde izlemde akciğer metastazı geliştiği görüldü. İlk hastanın posterior mediastinel bölgeye ve akciğer metastazı olan hastalardan birine akciğere radyoterapi uygulanmış olduğu, diğerinin tedavisinin halen devam ettiği ve henüz radyoterapi uygulanmamış olduğu görüldü.

Osteosarkoma tanısı alan 10 hastanın hiç birinde primer tümör torakal yerleşimli değildi, ancak beş hastada akciğer metastazı mevcuttu. Ancak akciğere radyoterapi uygulanmamıştı.

Ewing sarkom ve periferik primitif nöroektodermal tümör tanısı alan 7 hasta mevcuttu. Bu hastaların ikisinde primer tümör torakal yerleşimli idi ve primer tümöre radyoterapi uygulandığı görüldü. Bu iki hastadan birine hemitoraksa da radyoterapi uygulandı. Bir hastada primer tümör skapula kaynaklı idi ve akciğer metastazı vardı ki bu hastanın skapula ve her iki akciğer bölgesine radyoterapi uygulandı. Akciğer metastazı olan iki hasta daha mevcuttu, bir hastaya akciğere radyoterapi uygulandı. Diğer hastanın radyoterapi uygulanmadan izlemiden çıkmış olduğu görüldü.

Wilms tümör tanısı alan 5 hastanın beşinde de akciğer metastazı vardı ve dört hastaya akciğere radyoterapi uygulandı. Bir hastanın izleminde akciğerdeki metastazlarının kaybolması nedeniyle akciğere radyoterapi uygulanmadığı görüldü. Böbrek berrak hücreli sarkom tanılı hasta metastatik değildi.

Maliyn mezenkimal tümör tanısı alan iki hastanın ikisinde de akciğer metastazı vardı. Bir hastaya akciğere radyoterapi uygulandı, diğeri radyoterapi uygulanmadan ilerleyici hastalık ile kaybedildi.

Maliyn germ hücreli tümör tanısı alan iki hastanın birinde akciğer metastazı vardı ve bu hasta radyoterapi uygulanamadan ilerleyici hastalık ile kaybedildi.

Hepatoblastom (n:2), medulloblastom (n:1), kondrosarkom (n:1), nazofarinks karsinomu (n:1) ve retinoblastom (n:1) tanısı alan hastalarda akciğer ve / veya plevra metastazı yoktu.

4.3. Hastalara uygulanan antrasiklin dozları ve kür sayıları

Lenfoma, solid tümör tanısı ile antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan ve bu çalışmaya alınan 102 hastanın primer tümör tanılarına yönelik uygulanan kemoterapi protokollerinin detayı Ek 1 - 12'de verilmiştir.

Hastaların 88'ine (%86) tek tip antrasiklin, 13'üne (%14) iki farklı antrasiklin, birine (%1) üç farklı antrasiklin uygulanmıştır (Tablo 8). Hastalara uygulanan antrasiklin içeren kemoterapi kür sayısı Tablo 9'da belirtilmiştir. Tablo 8 ve 9'da görüldüğü üzere bazı hastaların, birden fazla türde antrasiklin almış olmaları nedeniyle, her bir ajan için kür sayılarının toplamı, hasta sayısı toplamını aşmaktadır.

4.4. Mediastene yönelik radyoterapi uygulaması

Hastaların 39'unda (%38) maliyn hastalığın mediastinel tutulumu vardı. Bu hastaların 27'sine (%69) mediastinel radyoterapi uygulandı. Mediastinel radyoterapi uygulanan hastalarda (n:27) uygulanan radyoterapinin ortalama ve ortanca dozu 34,5 ve 36 Gy (25,2 - 54 Gy). Uygulanan fraksiyone dozları ortanca 1,8 cGy (1,5 – 3 cGy) idi.

Akciğer metastazı ve / veya plevra tutulumu olan 22 (%21) hastanın 11'ine (%50) akciğer radyoterapisi uygulandı. Akciğere radyoterapi uygulanan hastalarda (n:11) uygulanan radyoterapinin ortalama ve ortanca dozu 32 ve 33,6 Gy (0,9 - 64 Gy).

Hem mediastinel hem de akciğere radyoterapi uygulanan üç hasta mevcuttu. Bu hastalardan ikisi toraks duvarı yerleşimli Ewing sarkomu idi. Bu hastalardan birinde akciğer metastazı da mevcuttu. Ewing sarkom tanılı bu hastalardan birine primer tümör bölgesine 50,4 Gy radyoterapi, akciğere 12 Gy radyoterapi, diğer hastanın primer tümör bölgesine 54 Gy, sağ hemitoraksa 45 Gy radyoterapi uygulandığı görüldü. Hem mediastinel, hem de akciğere radyoterapi uygulanan diğer hasta Evre IV Hodgkin lenfoma tanısı alıp, akciğer metastazı olan bir hastaydı ve akciğere 36 Gy radyoterapi uygulanmıştı.

Tablo 8. Hastalara uygulanan antrasiklinlerin isimleri ve dozları

Antrasiklin türü	Hasta sayısı n (%)	Bir defada verilen doz (min. – maks.) (mg/m²)	Kümülatif doz (min. – maks.) (mg/m²)
Dokсорubisin	79* (77)	10 - 60	50 - 525
Daunorubisin	1 (1)	30	120
Epirubisin	8 (8)	37,5 - 150	112,5 - 675
Dokсорubisin ve Daunorubisin	7 (7)	30 30	30 – 120 90 - 225
Dokсорubisin ve Epirubisin	4 (4)	20 – 60 30 - 100	120 – 310 75 - 450
Daunorubisin ve İdarubisin	1 (1)	22,5 4	113 16
Dokсорubisin ve İdarubisin	1 (1)	60 6	120 24
Dokсорubisin ve Daunorubisin ve İdarubisin	1 (1)	30 30 8	120 120 26

*Hepatoblastom tanısıyla izlenen 6 aylık hastaya 1mg/kg/doz, 10 mg/kg kümülatif dozunda, 5 kür dokсорubisin uygulanmıştır.

Tablo 9. Antrasiklin kür sayısı

Antrasiklin türü	Hasta sayısı (n)	Min. – maks. kür sayısı
Dokсорubisin	92	1 - 9
Daunorubisin	10	1 - 7
Epirubisin	12	1 - 9
İdarubisin	4	1 - 4

4.5. Mediastene yönelik cerrahi girişim uygulaması

Hastaların 10'una (%10) mediastinel cerrahi girişim uygulanmış olduğu, **7'sine torokotomi** [metastatektomi (n:3), gecikmiş cerrahi ile primer tümör rezeksiyonu (n:2), insizyonel biyopsi (n:1), açık kalp cerrahisi (n:1)], **ikisine vertebra cerrahisi** ve **birine torakoskopi** uygulandığı görüldü. Ayrıca bu hastaların üçüne mediastinel radyoterapi, üçüne

akciğere radyoterapi ve primer tümörü torakal yerleşimli olan bir hastaya primer tümör bölgesine, sağ hemitoraksa radyoterapi uygulandığı görüldü.

Mediyastinel kitlesi, testis ve deri tutulumu olup T hücreli Hodgkin dışı lenfoma evre IV tanısı alan 12 yaşında erkek hastaya NHL-BFM 95 kemoterapi protokolü gereğince tedavi başlandı ve 59. gününde sağ subklaviyen venden sağ atriyumda yerleşecek şekilde port takıldı ve portun yeri EKO ile doğrulandı. Protokol I tedavisi sorunsuz tamamlandı. Hasta protokol II tedavisi alırken, port kateteri yerleştirilmesinden dört ay sonra yapılan kontrol EKO'da sağ atriyumda, sağ atriyum çıkımında obstrüksiyona neden olan, 2,5 x 1,5 cm çapında kitle saptandı. Hodgkin dışı lenfoma relapsı olabileceği düşünülen hastaya MRG çekildi ve sağ atriyumda trombüs gösterildi. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı, torakotomi ve açık kalp cerrahisi ile intrakardiyak kitle çıkarıldı. Histopatolojik inceleme fibrin içeren organize trombüs olarak sonuçlandı. Tromboz açısından yapılan tetkiklerinde faktör V Leiden mutasyonu olduğu gösterildi. Genetik tromboz yatkınlığı zemininde oluşan intrakardiyak trombüsün port kateteri ile ilişkili geliştiği düşünüldü. Heparin ve oral antikoagülan tedavisi devam eden hastanın operasyon sonrası 22. günde yapılan kontrol EKO'sunda sol atriyumda 8 mm çapında yeni bir trombüs saptandı. Kardiyak fonksiyonları normal değerlendirilen hasta bir yıl süreyle oral antikoagülan tedavisi verilerek izlendi. Hastanın operasyon sonrası 2. ayda EKO'su normal bulundu. Hastanın onkolojik tedavisine devam edildi. Bu hastanın geçirdiği açık kalp cerrahisinin antrasiklin kardiyotoksitesisi için bir risk faktörü olacağı düşünülerek, hastanın antrasiklinler de dahil olmak üzere alacağı bazı kemoterapötik ajanlar (deksametazon, vinkristin, doksorubisin) dozları azaltılarak uygulandı. Bu hastaya onkolojik tedavi süresince doksorubisin 90 mg/m² kümülatif dozda, daunorubisin 120 mg/m² kümülatif dozda uygulandı. Hastaya radyoterapi uygulanmadı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hasta 72 aydır hastalısız izlemde olup 56. ayda yapılan akciğer grafisi, EKG ve EKO değerlendirmeleri normal bulunmuştur.

4.6. Kalp tutulumunun değerlendirilmesi

Kalp tutulumu primer onkolojik hastalığa ve / veya antrasiklin kardiyotoksitesisine bağlı olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmiştir. Hastaların fizik inceleme, akciğer grafisi / tele, EKG ve EKO bulguları değerlendirildiğinde: Kalp kapağı yetmezlikleri [mitral yetmezliği (n:1)], endokardiyal vejetasyonlar (n:1) endokard tutulumu lehine; aritmiler [taşikardi (n:8), ventriküler aritmi (n:2)], miyokard kitleleri (n:2) miyokard tutulumu lehine;

perikardiyal efüzyon (n:5), perikardit bulguları (n:1) perikard tutulumu lehine ve konjestif kalp yetmezliği kalp tutulumu lehine değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma grubunun kardiyak tutulum alanları ve tutulum zamanları

Kardiyak tutulum alanları	Primer onkolojik hastalığa bağlı tutulum n (%)			Antrasiklin kardiyotoksitesine bağlı tutulum n (%)		
	Endokard	Miyokard	Perikard	Endokard	Miyokard	Perikard
Tanı	1 (1)	-	3 (3)	-	-	-
Tedavi sırası	-	2 (2)	-	-	10 (10)	-
Tedavi sonrası	-	1 (1)	-	1 (1)	-	3 (3)

4.6.1. Tanı döneminde onkolojik tedavi öncesi kardiyak değerlendirme

Hastaların özgeçmişinde; ikisinde (%2) kanser tanısını almadan önce kalp hastalığı [sekundum tipi atriyal septal defekt ve mitral kapak prolapsusu (n:1), mitral yetmezlik (n:1)] mevcuttu.

Hastaların 88'inde (%86) onkolojik tedavi öncesi kardiyovasküler sistem incelemesi bulguları dosyaya tam olarak kaydedilmişti ve bunların 76'sında (%86) kan basıncı normal sınırlarda, kalp hızı normal sınırlarda ve ritmik, S1, S2 kalp sesleri normal değerlendirilmişti. Mezokardiyak odakta 1 - 2 / 6 dereceden sistolik üfürüm saptanan 12 (%14) hastanın EKG ve EKO ile değerlendirilmesi 11 hastada normal sonuçlandı ve bu hastalardaki üfürüm fonksiyonel üfürüm olarak değerlendirildi; bir hastada EKG'de voltaj düşüklüğü saptandı ve EKO'da ağır perikardiyal efüzyon olduğu görüldü. Hodgkin dışı lenfoma tanısı alan bu hastanın mevcut bulguları primer hastalığı ile ilişkili değerlendirildi.

Doksan (%88) hastanın onkolojik tedavi öncesi akciğer grafisi / tele bulgularına tam olarak ulaşılabildi ve hastaların 59'unda (%66) normal değerlendirildi; 20'sinde (%22) primer hastalıkla ilişkili mediastinel genişleme, beşinde (%6) akciğer metastazı, dördünde (%4) plevral efüzyon, ikisinde (%2) kardiyotorasik indekste artış saptandı. Kardiyotorasik indekste artış saptanan hastaların EKO'sunda perikardiyal efüzyon saptandı. Hastaları mevcut bulguları primer hastalığı [Hodgkin lenfoma (n:1), hodgkin dışı lenfoma (n:1)] ile ilişkili değerlendirildi.

Yetmiş (%68) hastanın onkolojik tedavi öncesi EKG sonuçlarına tam olarak ulaşılabildi ve 64'ünün (%92) EKG'si normal sinüs ritmi olarak değerlendirilirken, üçünde (%4) sinüs taşikardisi, ikisinde (%3) voltaj düşüklüğü, birinde (%1) inkomplet sağ dal bloğu saptandı. Elektrokardiyografi ile voltaj düşüklüğü saptanan iki hastada perikardiyal efüzyon mevcuttu.

Yetmiş (%68) hastanın onkolojik tedavi öncesi EKO sonuçlarına tam olarak ulaşılabildi ve 66'sının (%94) EKO bulguları normal değerlendirilirken, ikisinde (%3) perikardiyal efüzyon, ikisinde (%3) doğumsal kalp kapak hastalığı [sekundum tipi atriyal septal defekt ve mitral kapak prolapsusu (n:1), mitral yetmezlik (n:1)] saptandı. Doğumsal kalp kapak hastalığı EKO ile doğrulanmış hastaların özgeçmişlerinde de bu öykü mevcuttu.

4.6.2. Onkolojik tedavi sırasında ve sonrasında kardiyak değerlendirme

Bu çalışmada hastaların onkolojik tedavi aldıkları dönemde gelişen kardiyotoksisite akut ve kronik olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirildi. Akut kardiyotoksisite antrasiklin uygulamasının ilk 24 saati içinde gelişen kardiyotoksisite olarak tanımlandığından her bir hastaya uygulanan antrasiklin tedavisi dönemlerindeki kardiyak değerlendirme verileri; kronik kardiyotoksisite için kanser tedavisi sırasında veya kanser tedavisi tamamlandıktan sonraki ilk bir yıl içinde yapılan kardiyak değerlendirme verileri değerlendirildi.

Verileri analiz edilen hastaların 29'u (%28) tedavi sırasında, dördü (%4) kemoterapi sonrası ilk yıl içinde ilerleyici hastalık nedeniyle kaybedildi. Çalışmaya alınan hastaların altısının (%6) tedavisi halen devam etmekteydi. Kronik kardiyotoksisite açısından kardiyak değerlendirmesi yapılan 64 (%63) hasta mevcut idi. Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonra ilk bir yıl içinde yapılan kardiyak değerlendirmeler aşağıda özetlenmiştir.

- Kardiyovasküler sistem fizik inceleme bulguları 61'inde (%95) normaldi, üç hastada üfürüm saptandı. Üfürüm saptanan bir hastanın EKG'si normal olup akciğer grafisi / tele bulgusunda kardiyotorasik indekste artış, EKO'sunda perikardit saptanmıştı (13. hasta). Üfürüm saptanan bir diğer hastada EKG ve radyolojik değerlendirme bulguları normal iken EKO'da sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştı (5. hasta). Bu hastaların ayrıntılı bilgileri aşağıda belirtilmiştir. Herhangi bir yakınması bulunmayan, fizik incelemede mezokardiyak odakta 1 / 6 sistolik üfürüm saptanan, EKG ve radyolojik bulguları normal olan bir hastanın EKO'su hastanın takipsizliği nedeniyle henüz yapılamamıştır.

- Akciğer grafisi / tele ile değerlendirilen 61 (%95) hastadan bir hastada kardiyotorasik indekste artış saptandı, diğer hastaların radyolojik görüntülemesi normal idi.

- Elektrokardiyografi 39 (%60) hastada yapılmamıştı; EKG ile değerlendirilen 31 hastanın tümünün EKG'leri normal idi. Elektrokardiyografi ile değerlendirilen 31 hastanın 26'sına (%83) EKO yapılmıştı.

Kemoterapi öncesi, kemoterapi sırasında ve kemoterapi kesiminden sonra birinci yılda EKO yapılan hastaların EKO bulguları Tablo 11'de özetlenmiştir. Hastaların kemoterapi

öncesi ve tedavi kesimi sonrası EF ve FK'ları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bir hastada kemoterapi öncesi $FK < 25$, bir hastada kemoterapi sırasında ve sonrasında sırayla $FK < 27$ ve $FK < 25$ bulundu. Bu iki hastanın da $EF > 55$ idi.

Tablo 11. Çalışma grubuna ait EKO bulguları

	Beklenen değerler	Kemoterapi öncesi (n:70)	Kemoterapi sırasında (n:91)	Kemoterapi Sonrası (n:26)
EF (%)	> 55	59 - 82	58 - 98	60 - 90
FK (%)	> 28	25 - 72	27 - 77	25 - 50

4.7. Kardiyotoksisite gelişen hastalar

Çalışmaya alınan hastaların (n:102) 14'ünde (%14) kardiyotoksisite geliştiği görüldü. Dört hastada akut, iki hastada akut ve kronik kardiyotoksisite, sekiz hastada kronik kardiyotoksisite gelişmişti. Çalışmaya alınan hastaların %36'sı kız, %65'i erkek olup; kızların 7'sinde (%19), erkeklerin 7'sinde (%11) kardiyotoksisite saptanmıştı ($X^2=1,32$, $SD=1$, $p > 0,05$). Kardiyotoksisite gelişen 14 hastaya ait bazı ayrıntılar Tablo 12, 13 ve 14'de verilmiştir. Tedavi ilişkili gelişen kardiyotoksisite nedeniyle kemoterapi protokolünden antrasiklin grubu kemoterapötiklerin çıkarılması gereken 3 (%3) hasta olmuştur. Kardiyotoksisite saptanan hiç bir hastaya hastanemizde yapılamaması nedeniyle radyonüklid çalışma yapılamamış ve invaziv bir tetkik olması nedeniyle endomiyokardiyal biyopsi de uygulanmamıştır.

4.7.1. Akut kardiyotoksisite gelişen hastalar

1. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 11 yaşında erkek hasta, parameningeal yerleşimli rabdomiyosarkom (embriyonel tip) tanısı aldı ve Uluslararası Rabdomiyosarkom Çalışması "International Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) tedavi öncesi sınıflamasına göre evre 2 (T2a N0 M0), IRS klinik grup 3 olarak değerlendirildi; EVAIA (Ek 9) ve ICE (Ek 10) / VAC (Ek 9) kemoterapi protokolleri uygulandı. Üçüncü kür, birinci gün EVAIA protokolü tedavisinde, doksorubisin (20 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) infüzyonu sırasında gelişen taşikardi nedeniyle infüzyon durduruldu ve taşikardisi geriledi. Hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 140 mg/m² idi ve üçüncü EVAIA küründe tekrar doksorubisin verilmedi. Yapılan değerlendirme EKG ve holter monitörizasyonunda sinüs taşikardisi saptandı, akciğer grafisi ve EKO normal bulundu. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi, EKG ve EKO'nun normal değerlendirilmesi

nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı. Toplam 440 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hasta 91 aydır hastalıksız izlemde olup, en son 36. ayda yapılan EKG ve EKO normal bulunmuştur (Tablo 12, 13).

2. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 7 yaşında kız hasta femur distali yerleşimli osteosarkom tanısı aldı ve uzak metastaz saptanmadı. Hastaya antrasiklin içeren CCG-7921 POG-9351 (Ek 4) kemoterapi protokolü başlandı; dördüncü kürün birinci gününde sisplatin ile aynı gün uygulanan doksorubisin (25 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) infüzyonu sırasında gelişen taşikardi nedeniyle infüzyon durduruldu ve taşikardisi geriledi. Hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 225 mg/m² idi ve bu kürde tekrar doksorubisin verilmedi. Yapılan değerlendirme EKG ve EKO normal bulundu. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi, EKG ve EKO'nun normal değerlendirilmesi nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı ve toplamda 450 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan fizik inceleme, akciğer grafisi normal olan hasta 56 aydır hastalıksız izlemdedir (Tablo 12, 13).

3. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 12 aylık erkek hasta, sürrenal yerleşimli nöroblastom (evre 3, orta risk kötü histoloji) tanısı aldı. Hastaya TPOG 2003 (Ek 5) kemoterapi protokolü başlandı ve üçüncü kür, ikinci gün tedavisi sırasında uygulanan doksorubisin (15 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) infüzyonu sırasında gelişen taşikardi nedeniyle infüzyon durduruldu. Hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 105 mg/m² idi ve bu kürde tekrar doksorubisin verilmedi. Hastanın izleminde taşikardisinin devam etmesi, EKG'de minimal ST değişikliklerin saptanması nedeniyle yapılan EKO normal değerlendirildi. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi, EKG ve EKO'nun normal değerlendirilmesi nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı ve toplamda 165 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hastada 46 aydır hastalıksız izlemde olup, en son 33. ayda yapılan EKG ve EKO normal bulunmuştur (Tablo 12, 13).

4. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 3,5 yaşındaki erkek hasta, abdominal paravertebral yerleşimli ganglionnöroblastom (evre 4, kemik, kemik iliği ve uzak lenf nodu metastazlı, yüksek risk) tanısı aldı. Hastaya IPOG 92 (Ek 5)

kemoterapi protokolü başlandı. Üçüncü kür, üçüncü gün tedavisi sırasında uygulanan doksorubisin (20 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) infüzyonundan üç saat sonra hastada taşikardi gelişti. Bu dönemde doksorubisin kümülatif dozu 180 mg/m² hesaplandı. Hastanın kardiyak enzimleri, EKG, EKO değerlendirmeleri normal sonuçlandı. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi, EKG ve EKO'nun normal değerlendirilmesi nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı ve toplam 300 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hastada izlemin 63. ayında primer dışı bölgede relaps gelişti ve bu dönemde yapılan EKG ve EKO normal bulundu, hastaya tekrar antrasiklin içeren kemoterapi protokolü başlandı. Hasta halen bu tedaviyi almaktadır (Tablo 12, 13).

4.7.2. Akut ve kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar

5. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 11 yaşında kız hasta tibia proksimali yerleşimli osteosarkom tanısı aldı ve uzak metastaz saptanmadı. Hastaya antrasiklin içeren CCG-7921 POG-9351 (Ek 4) kemoterapi protokolü başlandı; ikinci kür doksorubisin uygulaması tamamlandıktan bir gün sonra taşikardi gelişti, hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 100 mg/m² idi. Akciğer grafisi, EKG ve EKO bulguları normal olan hastada gelişen bu tablo antrasiklin kardiyotoksisitesi olarak değerlendirildi. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi, EKG ve EKO'nun normal değerlendirilmesi nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı.

Tedavinin dördüncü küründe sisplatin ile aynı gün uygulanan doksorubisin infüzyonu (doksorubisin 25 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) sırasında tekrar taşikardisi ortaya çıkan hastanın ilaç infüzyon durduruldu ve taşikardisi geriledi. Hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 225 mg/m² idi. Akciğer grafisi, EKG ve EKO bulguları normal olan hastanın sonraki kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı ve uygulamalar sırasında ya da sonrasında taşikardi tekrarlamadı, toplam 450 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan hastanın 77. aydan sonra izlem dışı olduğu görüldü (Tablo 12, 13,14).

6. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 3 yaşında kız hasta, parameningeal yerleşimli rabdomiyosarkom (embriyonel tip) tanısı aldı ve IRS tedavi öncesi sınıflamasına göre evre 3 (T2b N1 M0), IRS klinik grup 3 olarak

değerlendirildi; VAIA (Ek 9) kemoterapi protokolü başlandı. Üçüncü kür, ikinci gün tedavisinde doksorubisin (20 mg/m²/doz/gün, 4 saatlik parenteral infüzyon, 3 gün) infüzyonu sırasında gelişen taşikardi nedeniyle infüzyon durduruldu, taşikardisi geriledi. Hesaplanan doksorubisin kümülatif dozu 140 mg/m² idi ve üçüncü VAIA küründe tekrar doksorubisin verilmedi. Hastaya bu dönemde ileri kardiyolojik değerlendirme yapılmadı. Hastanın izleminde taşikardinin gerilemesi nedeniyle sonraki kemoterapi kürlerinde doksorubisin tekrar uygulandı. Toplamda 420 mg/m² kümülatif dozda doksorubisin uygulandı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan fizik incelemede taşikardi ve mezokardiyak odakta 1 / 6 sistolik üfürüm saptanması üzerine yapılan değerlendirmede EKG'de sinüs taşikardisi ve EKO'da hafif sol ventrikül disfonksiyonu saptanan hastada bu klinik tablo taşikardiye bağlandı ve uygulanmış antrasiklin tedavisiyle ilişkili değerlendirildi. Kardiyolojik değerlendirme beş ay sonra tekrarlandığında fizik incelemesi, EKG ve EKO bulguları normal değerlendirildi

Hastada 50 aydır hastalıksız izlemde olup, en son 22. ayda yapılan EKG ve EKO normal bulundu. Ancak sonrasında hastanın izlem dışı olduğu görüldü (Tablo 12, 13,14).

4.7.3. Kronik kardiyotoksisite gelişen hastalar

7. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 11 yaşında erkek hasta, başka bir merkezde karışık hücreli Hodgkin lenfoma, evre IIIsB (supraklavikuler, mediastinel, abdominal tutulum) tanısı almış ve OPPA – COPP – ABVD (Ek 8) kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmişti. Merkezimize relaps Hodgkin lenfoma ile başvurduğunda, uygulanmış olan doksorubisin kümülatif dozu 310 mg/m² idi. Tedavi protokolü değiştirilerek OEPE (Ek 8) kemoterapi protokolüne geçildi ve dört kür OEPE ile epirubisin 210 mg/m² kümülatif dozunda uygulandı. Son antrasiklin uygulamasından 12 ay sonra, sisplatin ve topotekan tedavileri sırasında taşikardi gelişti, antrasikline bağlı kardiyotoksisite olabileceği düşünüldü. Akciğer grafisi normal, EKG'de sinüs taşikardisi saptandı, EKO normal değerlendirildi. Daha sonrasında kardiyotoksisite lehine bulgu gelişmedi. Hasta izlemin 60. ayında ilerleyici hastalık nedeniyle öldü (Tablo 12, 14).

8. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 6 yaşındaki kız hasta, T hücreli Hodgkin dışı lenfoma evre IV (kemik ve santral sinir sistemi tutulumu) tanısı aldı ve NHL-BFM 95 (Ek 3) kemoterapi protokolü ile tedavi başlandı. Protokol I tedavisinin üçüncü gün daunorubisin (30 mg/m²/doz/gün, 1 saatlik parenteral infüzyon, 1 gün) uygulandıktan üç gün sonra taşikardisi gelişti. Bu dönemde hasta prednizolon tedavisi de almakta idi. Hastanın almış olduğu daunorubisin kümülatif dozu 90 mg/m² hesaplandı.

Akciğer grafisi normal idi, EKG'de sinüs taşikardisi mevcuttu, EKO'da minimal perikardiyal efüzyon saptandı, EF %82, FK %49 değerlerinde ve normal bulundu. Hastaya dijital tedavisi uygulandı. Steroid tedavisi kesildikten sonra taşikardi geriledi. İzlemde kontrol EKO incelemeleri normal değerlendirildi. Hastaya protokol gereğince verilmesi gereken dördüncü kür daunorubisin uygulanmadı, tedaviden çıkarıldı.

Devam eden tedavi protokolü gereğince hastaya uygulanan ilk kür doksorubisin (30 mg/m²/doz/gün, 1 saatlik parenteral infüzyon) tedavisi sırasında herhangi bir problem ile karşılaşılma. Ancak ikinci kür doksorubisin uygulaması öncesi yapılan değerlendirmede taşikardi saptanan hasta kardiyolojik açıdan tekrar değerlendirildiğinde EKG'de sinüs taşikardisi, EKO'da perikard ekojenitesinde artış, sol ventrikül konsantrik hipertrofi, minimal perikardiyal efüzyon saptandı, EF %80, FK %47 değerleri ile normal bulundu. Serum elektrolitleri, troponin düzeyleri normal olan hastada CK-MB düzeyi yüksek saptandı. Kardiyotoksisite gelişmiş olan bu hastada antrasiklin grubu kemoterapötikler tedavi protokolünden çıkarıldı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hastada 58 aydır hastalısız izlemde olup, en son 53. ayda yapılan EKG ve EKO normal bulunmuştur (Tablo 12, 14).

9. Hasta: On altı yaşında kız hasta tibia proksimali yerleşimli osteosarkom tanısı aldı ve uzak metastaz saptanmadı. Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmelerinde akciğer grafisi ve EKG'si normal bulunan, EKO'da düzleşme tipi MKP ve minimal triküspit yetmezlik, EF %70, FK %39 saptanan Hastanın soygeçmişinde annesinin 31 yaşında tanımlanmamış bir kalp hastalığı nedeniyle ölüm öyküsü mevcuttu. Hastaya antrasiklin içeren CCG-7921 POG-9351 (Ek 4) kemoterapi protokolü başlandı. Hastanın izleminde tekrarlı intihar girişimleri oldu. Preoperatif kemoterapi protokolü tamamlandıktan sonra cerrahi uygulanan hastanın operasyon sırasında bigemine ventriküler vuruları olduğu öğrenildi. Hastanın bu döneme kadar almış olduğu doksorubisin kümülatif dozu 150 mg/m² hesaplandı. Operasyon sonrasında değerlendirilen hastanın EKG'sinde multifokal ektopik atımları olması üzerine lidokain uygulandı ve amiodaron başlandı. Eş zamanlı hipopotasemi ve hipokalsemisi saptanan hastanın elektrolit bozukluğu uygun tedavi ile düzeltildi. Hastanın bu dönemde yapılan EKO'sunda MKP ve minimal triküspit yetmezlik, disritmi, EF %70, FK %39 saptandı. Operasyondan 11 gün sonra ortopedi servisinde izlendiği dönemde hastada göğüs ağrısı gelişti. EKG'de sinüs ritmi ve T dalgasında düzleşme, EKO'da disritmik atımlar saptandı. Hastanın hipopotasemisinin devam etmesi ve amiodaronun hipopotasemi yapıcı özelliği üzerine, amiodaron kesilerek propranolol tedavisi başlandı. EF %70, FK %40

bulundu ve normal değerlendirildi, serum elektrolitleri ve kardiyak enzimler normal bulundu. İzlemede hastanın göğüs ağrısı aynı gün içinde geriledi. Hasta göğüs ağrısı yakınmasının geçtikten iki gün sonra, genel durumu iyi ve hiç bir kardiyak yakınması yok iken yatağında ölü bulundu. Bu ani ölümdede kardiyotoksitenin rolü olduğu düşünöldü. Hastanın postmortem çalışması ailenin onay vermemesi nedeniyle yapılamadı (Tablo 12, 14).

10. Hasta: Lumbosakral yerleşimli paravertebral kitlesi olan, başka bir merkezde primer cerrahi uygulanan ve karışık hücreli Hodgkin lenfoma Evre IV A (kemik metastazı) tanısı alan 7 yaşında kız hasta tedavi için merkezimize başvurdu. Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan hastaya ABVD – COPP (Ek 8) hibrid kemoterapi protokolü başlanarak doksorubisin 250 mg/m² kümülatif dozda uygulandı. Tedavi kesiminden bir ay sonra mediasten, abdomen ve böbrek tutulumu ile relaps gelişen hastaya önce mediastinel bölgeyi içeren radyoterapi uygulandı (36 Gy) ve ardından NHL-BFM 95 (Ek 3) kemoterapi protokolü başlandı. Bu tedavi protokolü antrasiklin içermektedir. Kemoterapi başlanmadan önce yapılan kardiyolojik değerlendirmede EKO’da mitral ve aort kapak yetmezliği saptanması üzerine antrasiklin grubu kemoterapötik ajanlar tedavi protokolünden çıkarıldı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hastada 33 aydır hastaliksız izlemede olup, en son 26. ayda yapılan EKG ve EKO normal bulunmuştur (Tablo 12, 14).

11. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 13 yaşındaki erkek hasta, nazal septum yerleşimli kondrosarkom (derece 3) tanısı aldı ve uzak metastaz saptanmadı. Hastaya AVAC (Ek 9) kemoterapi protokolü ile tedavi başlandı. Hiç bir klinik yakınması ve bulgusu olmayan hastanın doksorubisin kümülatif dozu 300 mg/m²’ye ulaştığında yapılan ara değerlendirmelerinde EKO’da EF’de %10’un üzerinde düşme saptanması üzerine antrasiklin grubu kemoterapötik ajanlar tedavi protokolünden çıkarıldı.

Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmeler normal bulundu. Hasta 62 aydır hastaliksız izlemede olup 37. ayda yapılan akciğer grafisi, EKG ve EKO değerlendirmeleri normal bulunmuştur (Tablo 12, 14).

12. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 14 yaşındaki erkek hasta, hepatoblastom tanısı aldı ve hastanın SIOPEL 3 protokolüne göre tedavi öncesi hastalık yaygınlığı PRETEXT IV olarak değerlendirildi, uzak metastaz saptanmadı. Hastaya SIOPEL 3 (Ek 7) tedavi protokolü uygulandı. Bu protokol gereğince hastaya doksorubisin 300 mg/m² kümülatif dozda verildi. Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki ilk yıl içinde yapılan kardiyolojik değerlendirmelerde, hiç bir klinik yakınması

olmayan hastanın yapılan EKO'da sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Hasta 32 aydır hastaliksız izlemde olup EKG ve EKO tetkikleri istenmiş henüz yapılamamıştır (Tablo 12, 14).

13. Hasta: Tanı döneminde kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulunan 17 yaşındaki kız hasta, karışık hücreli Hodgkin lenfoma Evre IIIsB (supraklavikuler, mediastinel, abdominal tutulum) tanısı aldı. Hastaya OPPA – COPP (Ek 8) hibrid kemoterapi protokolü uygulandı. Doksorubisin 160 mg/m² kümülatif dozda verildi; mediastinel radyoterapi (37,8 Gy) uygulandı. Onkolojik tedavi tamamlandıktan sonra 2. ayda yapılan değerlendirmede, yakınması olmayan hastanın fizik incelemesinde pulmoner odakta 2 / 6 sistolik üfürüm saptandı. Akciğer grafisinde kardiyotorasik indeksi artmış bulundu; EKG'si sinüs ritmi olarak değerlendirildi ancak EKO'da perikardit saptandı. Mediastinel radyoterapi uygulaması tamamlandıktan 2 ay sonra gelişen bu tablo radyoterapiye ikincil perikardit olarak değerlendirildi. Konstrüktif perikardit bulgusu olmayan sadece perikardiyal efüzyonu olan hastaya salisilik asit ve diüretik tedavisi başlandı. Yakın takip önerilen ancak düzenli takiplerine gelmeyen hasta 7 ay sonra efor dispnesi yakınması ile başvurduğunda kontrol EKO'da perikardiyal efüzyonun azalmakla birlikte devam ettiği görüldü ve salisilik asit kesilerek diüretik tedavisine devam önerildi. Hastanın 9 ay sonra yapılan EKO'su normal değerlendirildi.

Hasta 43 aydır hastaliksız izlemde olup 20. ayda yapılan değerlendirmede herhangi bir yakınması yoktu. Akciğer grafi ve EKG incelemesi normal olarak bulundu. Ekokardiyografide orta derecede mitral yetmezlik, EF'si %58 (EF'de düşme %20) saptanan hastanın sevk problemi nedeniyle izlem dışıdır (Tablo 12, 14).

14. Hasta: Başka bir merkezde mediastinel kitle saptanan ve torakotomi ile insizyonel biyopsi alınarak nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma Evre IV B (servikal, supraklavikuler, mediastinel, tutulum, sternum ve akciğer metastazı) tanısı alan 17 yaşındaki erkek hasta tedavi yanıtı ile merkezimize başvurdu. Tanı aldığı merkezde hastaya ABVD (Ek 8) kemoterapi protokolünün 6 kür uygulandığı ve doksorubisinin 300 mg/m² kümülatif dozunda verildiği epikrizinden öğrenildi. Merkezimize başvurusunda herhangi bir yakınması olmayan hastanın yapılan değerlendirmesinde fizik incelemede 2 / 6 sistolik üfürüm, EKG'de ventriküler erken vurular ve holter monitörizasyonunda ventriküler ekstrasistoller saptandı. Hastaya antrasiklin içermeyen IPE, APE (Ek 8) ve ICE (Ek 10) kemoterapi protokolleri uygulandı. Tedaviye dirençli olarak değerlendirilen hastaya yüksek doz kemoterapi ve otolog periferik kök hücre transplantasyonu uygulandı. Hasta otolog

periferik kök hücre transplantasyonu sonrası 5. ayda stabil hastalıklı olarak izlenmektedir. Hastanın onkolojik tedavi tamamlandıktan sonraki izlemi Erişkin Hematoloji A.D.'nda devam etmektedir (Tablo 12, 14).

Tablo 12. Kardiyotoksisite saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş/ Cinsiyet	Tanı	Antrasiklin tipi ve kümülatif antrasiklin dozu (mg/m ²)	İnfüzyon süresi (saat)	Mediyastine ve / veya akciğere RT* (Gy)	Gelişen toksisite	Son durum
1	11/E	Rabdomiyosarkom	Doksorubisin (140)	4	-	Akut	yaşıyor
2	7/K	Osteosarkom	Doksorubisin (225)	4	-	Akut	yaşıyor
3	1/E	Nöroblastom	Doksorubisin (105)	4	-	Akut	yaşıyor
4	3,5/E	Ganglionöroblastom	Doksorubisin (180)	4	-	Kronik	yaşıyor
5	11/K	Osteosarkom	Doksorubisin (100) Doksorubisin (225)	4	-	Kronik / Akut	yaşıyor
6	3/K	Rabdomiyosarkom	Doksorubisin (140) Doksorubisin (420)	4	-	Akut / Kronik	yaşıyor
7	11/E	Hodgkin lenfoma	Doksorubisin (310) Epirubisin (210)	1	25,2	Kronik	öldü
8	6/K	Hodgkin dışı lenfoma	Daunorubisin (90) Doksorubisin (30)	1	-	Kronik	yaşıyor
9	16/K	Osteosarkom	Doksorubisin (150)	4	-	Kronik	öldü
10	7/K	Hodgkin lenfoma	Doksorubisin (250)	1	36	Kronik	yaşıyor
11	13/E	Kondrosarkom	Doksorubisin (300)	4	-	Kronik	yaşıyor
12	14/E	Hepatoblastom	Doksorubisin (300)	48	-	Kronik	yaşıyor
13	17/K	Hodgkin lenfoma	Doksorubisin (160)	1	37,8	Kronik	yaşıyor
14	17/E	Hodgkin lenfoma	Doksorubisin (300)	1	36	Kronik	yaşıyor

*RT: Radyoterapi

Tablo 13. Akut kardiyotoksisite saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Semptom	Fizik inceleme	EKG bulguları	EKO bulguları	Antrasiklin tipi	Bir defalık antrasiklin dozu (mg/m ²)	Kümülatif antrasiklin dozu (mg/m ²)
1	-	Taşikardi	Sinüs taşikardisi	Normal	Doksorubisin	20	140
2	-	Taşikardi	Normal	Normal	Doksorubisin	25	225
3	-	Taşikardi	ST değişikliği	Normal	Doksorubisin	15	105
4	-	Taşikardi	Normal	Normal	Doksorubisin	20	180
5	-	Taşikardi	Normal	Normal	Doksorubisin	25	225
6	-	Taşikardi	-	-	Doksorubisin	20	140

Tablo 14. Kronik kardiyotoksisite saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Semptom	Fizik inceleme	EKG bulguları	EKO bulguları	Kümülatif antrasiklin dozu (mg/m ²)
5	-	Taşikardi	Normal	Normal	Doksorubisin (100)
6	-	Üfürüm	Sinüs taşikardisi	Sol ventrikül disfonksiyonu	Doksorubisin (420)
7	-	Taşikardi	Sinüs taşikardisi	Normal	Doksorubisin (310) Epirubisin (210)
8	-	Taşikardi	Sinüs taşikardisi	Hafif perikardiyal efüzyon	Daunorubisin (90)
8	-	Taşikardi	Sinüs taşikardisi	Perikard ekojenitesinde artış, sol ventrikül konsantrik hipertrofi, hafif perikardiyal efüzyon	Daunorubisin (90) Doksorubisin (30)
9	Göğüs ağrısı	Üfürüm	Bigemine ventriküler vuru	Normal	Doksorubisin (150)
10	-	Normal	Normal	Mitral ve aort kapak yetmezliği	Doksorubisin (250)
11	-	Normal	-	EF'de >%10 düşme	Doksorubisin (300)
12	-	Normal	Normal	Sol ventrikül disfonksiyonu	Doksorubisin (300)
13	-	Üfürüm	Normal	Perikardit	Doksorubisin (160)
14	-	Üfürüm	Ventriküler erken vuru	(Holter monitörizasyonu: Ventriküler erken vuru)	Doksorubisin (300)

Mediyastinel radyoterapi uygulanan 27 hastanın 3'ünde (%11), akciğere radyoterapi uygulanan 11 hastanın birinde (%9) kronik kardiyotoksisite saptanmıştır. Akciğere radyoterapi uygulanan bu hastaya aynı zamanda mediastinel radyoterapi de uygulanmıştır. Kardiyotoksisite ile mediastinel radyoterapi ve mediastinel cerrahi arasındaki ilişki Tablo 15'de özetlenmiştir.

Kardiyotoksisite gelişen 14 hastanın hiç birine kalbi ilgilendiren mediastinel cerrahi girişim uygulanmamıştır. Bu hastaların primer tümör bölgesine major ve / veya minör cerrahi uygulanmıştır. 12'sinde tanı döneminde anestezi eşliğinde biyopsi alma şeklinde minör cerrahi uygulanmış olduğu, 7 hastaya major cerrahi uygulandığı [ekstremitte koruyucu cerrahi (n:2), torakotomi ile mediastinel biyopsi (n:1), amputasyon (n:1), sürrenalektomi (n:1), lumbosakral paravertebral kitle eksizyonu ve laminektomi (n:1), karaciğer rezeksiyonu (n:1)] görülmüştür.

Tablo 15. Kemoterapi, cerrahi, radyoterapi ve kardiyotoksisite ilişkisi

Hasta no	Onkolojik tanı	Kümülatif antrasiklin dozu (mg/m ²)	RT* dozu (Gy)	Mediyastinel cerrahi	EKO bulguları
6	HL	Doksorubisin (310) Epirubisin (210)	25,2	-	Normal
10	HL	Doksorubisin (250)	36	-	Mitral ve aort kapak yetmezliği
13	HL	Doksorubisin (160)	37,8	-	Perikardit
14	HL	Doksorubisin (300)	36	Torakotomi ile lenf nodu biyopsisi	(Holter monitörizasyonu: Ventriküler erken vuru)

*RT: Radyoterapi, HL: Hodgkin lenfoma

4.7.4. Kardiyotoksisite riskini arttırabilen diğer ajanlar

Kardiyotoksisite gelişen bu hastaların tedavi protokolleri gereği, kardiyotoksisite riskini arttırdığı belirtilen diğer kemoterapötik ajanlardan en az birisini ek olarak aldığı görülmüştür. Kardiyotoksik potansiyeli olan ek sayısı, protokollere göre değişiklik göstermekle birlikte ortanca değer 3 (1 – 7) kemoterapi ajanının kullanılmış olduğu görüldü. Tablo 16’da toksisite gelişen her bir hastanın, antrasiklinlere ek olarak almış olduğu kemoterapötik ajanlar ve tek dozda uygulanan miktarları ile kümülatif dozlarının ayrıntısı verilmiştir.

Tablo 16. Kardiyotoksisite saptanan hastaların almış olduğu diğer kemoterapötik ilaçlar ve dozları

Hasta no	Tedavi protokolü	İlaç adı	Tek uygulama dozu (mg/m ²)	Kümülatif doz (mg/m ²)
1	EVAIA ICE / VAC	Vinkristin*	1,5	19,4
		Siklofosfamid*	600	3000
		Aktinomisin - D*	0,5	3
		İfosfamid*	1500 ve 2000	51000
2	CCG-7921 POG-9351	İfosfamid*	1800	45000
		Metotreksat*	12000	144000
		Sisplatin*	120	360
3	Nöroblastom TPOG 2003	Vinkristin*	1,5	21
		İfosfamid*	1800	27000
		Dakarbazin	250	3750
		Sisplatin*	30	450
		Siklofosfamid*	300-400	6500
		Etoposid*	150	900
		Retinoik asit*	160	960
4	Nöroblastom IPOG 2000	Sisplatin*	30	1000
		Siklofosfamid*	300 (IV) 150 (PO)	10000 (IV) 10800 (PO)
		Etoposid*	150	2100
		İfosfamid*	1800	54000
		Dakarbazin	250	7500
		Vinkristin*	1,5	33,5
		Karboplatin	150	2700
		Retinoik asit*	160	960
5	CCG-7921 POG-9351	İfosfamid*	1800	45000
		Metotreksat*	12000	96000
		Sisplatin*	120	120
		Karboplatin	500	1000

Hasta no	Tedavi protokolü	İlaç adı	Tek uygulama dozu (mg/m ²)	Kümülatif doz (mg/m ²)
6	VAIA	Vinkristin* Aktinomisin - D* İfosfamid*	1,5 0,5 2000	30 12 84000
7	OPPA COPP ABVD OEPE ICE	Vinkristin* Prokarbazin Prednizolon Siklofosfamid* Bleomisin* Vinblastin* Dakarbazin İfosfamid* Karboplatin Etoposid* Sisplatin* Topotekan	1,4 ve 1,5 100 (PO) 40 (PO) 600 10 6 375 1500 400 100 ve 125 20 1	33,7 5600 6200 5400 60 36 2250 9000 800 3600 200 10
8	NHL-BFM 95	Prednizolon Vinkristin* L – asparajinaz (E/m ²) Siklofosfamid* Sitozin arabinozid 6 - Merkaptopürin Metilprednizolon Metotreksat* Deksametazon Tioguanin	60 1,5 10.000 1000 75-200 60-50 25 5000 (IV)-20(PO) 10 60	1500 8 80.000 3000 2600 20000 1400 20000-7300 350 840
9	CCG-7921 POG-9351	İfosfamid* Metotreksat*	1800 12000	18000 24000
10	ABVD COPP NHL BFM 90	Bleomisin* Vinblastin* Dakarbazin Siklofosfamid* Vinkristin* Prokarbazin Prednizolon Sitozin arabinozid Metotreksat* Deksametazon Etoposid* İfosfamid*	10 6 375 200-600 1,5 100 40 2000 5000 10-20 100-150 800	80 48 3000 9200 21 5600 2500 16600 20000 400 1300 8000
11	AVAC	Vinkristin* Siklofosfamid* Aktinomisin - D*	1,5 1200 0,5	19,5 15600 7,5

Hasta no	Tedavi protokolü	İlaç adı	Tek uygulama dozu (mg/m ²)	Kümülatif doz (mg/m ²)
12	SIOPEL 3	Sisplatin* Karboplatin	80 500	480 2000
13	OPPA COPP	Vinkristin* Prokarbazin Prednizolon Siklofosfamid*	1,4-1,5 100 40-60 600	20,2 8400 11200 4800
14	ABVD IPE APE ICE	Bleomisin* Vinblastin* Dakarbazin İfosfamid* Sisplatin* Etoposid* Sitozin arabinozid Karboplatin	10 6 375 1500 15-20 20-150 125-250-375 500	60 36 2250 36 420 3760 1500 2500

* Kardiyotoksisite yol açan kemoterapötikler

4.8. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre desteği uygulanan hastalar

Bu hasta serisindeki 9 hastaya (%9) [nöroblastom (n:3), Hodgkin dışı lenfoma (n:3), Hodgkin lenfoma (n:3)] yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu protokolleri (Ek 12) uygulanmıştır. Bu hastalardan sadece birinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu uygulaması öncesinde kardiyotoksisite saptanmıştır (14.hasta). Bu hastalara uygulanan yüksek doz kemoterapi protokolleri antrasiklin grubu kemoterapötik ajanları içermemektedir.

4.9. Hastaların yaşam analizleri

Bu serideki 102 hastanın 29'u (%28) onkolojik tedavi devam ediyorken, dördü (%4) onkolojik tedavi tamamlandıktan sonra izlemin ilk yılında progresif hastalık nedeniyle kaybedilmiş; 6'sının (%6) onkolojik tedavileri halen devam etmekte; 64'ü (%63) hastaliksız olarak izlenmektedir.

Hastaların ortanca ve ortalama izlem süreleri sırasıyla ortanca izlem süresi 3,7 ve 4,3 yıl (1 ay – 11 yıl); 5 ve 10 yıllık genel yaşam oranları %60 bulunmuştur. İzlem süresi 65 hastada < 5 yıl, 30 hastada 5 – 10 yıl ve 7 hastada > 10 yıl idi.

Akut ve / veya kronik kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:14) biri ilerleyici maliyen hastalık nedeniyle izlemin 60. ayında, bir diğeri ani ölüm ile izlemin 3. ayında kaybedilmiştir.

Akut ve / veya kronik kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:14) ortanca ve ortalama izlem süreleri 53 ay ve 49 ay (3 – 91 ay); 5 ve 7 yıllık genel yaşam oranları %77 bulunmuştur.

Çalışma grubundaki hiç bir hastanın tedavi ile ilişkili kardiyotoksisite nedeniyle kaybedilmediği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Antrasiklin grubu kemoterapötik ilaçlar 1960'lı yıllardan beri, lenfoproliferatif ve solid tümörlerde tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (44). Çocukluk çağı kanserlerinde ileri onkolojik tedaviler ile 5 yıllık yaşam oranları %70 - 80'lere ulaşmıştır (97). Yüksek tedavi başarısına karşın, uygulanan kemoterapötik ajanlara bağlı kardiyotoksisite, endokrin bozukluklar, ikincil maliyn hastalıklar gibi geç yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle yüksek sağ kalım oranlarını korumanın yanı sıra, onkolojik tedavinin gerek erken gerekse geç dönem yan etkilerini uygun yöntemlerle izlemek, zamanında önlem almak ve mümkünse bu yan etkileri azaltmak, çocuk onkoloji pratiğinin önde gelen sorunlarından birisi olmuştur. Kardiyotoksisite, tedavi ilişkili yan etkilerin en ciddi olanlarından birisidir. Sıklıkla antrasiklin grubu ajanlar ve kalbi alan içine alan radyoterapi uygulamaları ile ilişkilidir (3-15). Antrasiklinler bilinen en kardiyotoksik kemoterapötik ajan grubudur (61). Antrasiklin grubu kemoterapötikler, hastalarımızın tanı dağılımında da görüldüğü üzere, çok geniş bir tanı yelpazesi ile kemoterapi protokollerinde uygulanmakta olup, akut lösemi, lenfoma, nöroblastom, Wilms tümörü, kemik ve yumuşak doku sarkomlarında etkinliği kanıtlanmış ajanlardır (12). Diğer yandan, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yeri kısıtlı tutulmaya çalışılsa da, radyoterapi halen etkin bir lokal tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağında kalbi içine alan radyoterapi ciddi kardiyak toksisiteye neden olabilmekte, restriktif kardiyomyopati, kalp kapak hastalığı, iletim bozuklukları ve koroner kalp hastalığının gelişimine neden olabilmektedir (3, 7).

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Onkoloji Bilim Dalı (B.D.)'na son 10 yılda başvuran 330 hasta değerlendirmeye alındı ve hasta seçiminde kardiyotoksik ajan kullanımının yanı sıra, Hodgkin lenfomalı hastalarda olduğu gibi mediastene yönelik radyoterapi veya primer tümör alanları ya da metastaz alanları toraksta olduğu için kalbi alan içinde bırakan radyoterapi uygulamaları ve ayrıca kardiyotoksisite riskini arttıracı cerrahi girişimler dikkate alındı. Değerlendirilen 330 hastanın 102'sine (%33) antrasiklin içeren kemoterapi ve bu 102 hastanın 27'sine (%26) mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi; 11'ine (%11) akciğere radyoterapi, 10'una (%10) mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi girişim uygulanmış olduğu görüldü. Tanı dağılımına bakıldığında çalışmaya alınan 102 hastanın 46'sı (%45) lenfoma ve 56'sı (%55) solid tümör tanısı almış olduğu görüldü. Bu analize dahil edilen 102 hastanın 14'ünde (%14) kardiyotoksisite saptandı.

Onkolojik tedavi ile ilişkili kardiyotoksisite küçük yaştaki hastalarda, özellikle beş yaşından küçüklerde daha fazla görülmektedir (7). Bu çalışmadaki 102 hastanın ortanca tanı yaşı 10 yaş (0 – 18 yaş) ve kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:14) ortanca tanı yaşı 11 yaş (1 – 17 yaş) bulunmuştur. Çalışmadaki hastaların 25'i beş yaşından küçüktür ki beş yaşından küçük olup kardiyotoksisite gelişen üç hasta olduğu görülmüştür. Tanı yaşı bir yaştan küçük olan 6 hasta olduğu ve bunların sadece birinde kardiyotoksisite izlendiği görülmüştür. Bir yaşından küçük çocuklarda erişkine eşit sayıda miyosit bulunmakta ve bu yaştan sonra miyokardiyal büyüme miyositlerin boyutunda artışla sağlanmaktadır. Doksorubisine bağlı miyokard hasarı veya ölümü sonucu geri kalan miyokard hücreleri boyut artışıyla kompanzasyona giderler. Miyokardiyal büyümenin inhibisyonu, sol ventrikülün küçük kalmasıyla sonuçlanmaktadır (45).

Bu çalışmadaki hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kızlarda daha fazla toksisite saptandığı görülmektedir. Kızlar antrasiklin tedavisine bağlı erken ve geç kardiyak toksisiteye erkeklerden daha duyarlıdır. Kardiyotoksisite için cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olup, erken kardiyotoksisite için bu risk iki kat fazladır (30). Çalışmaya alınan hastaların %36'sı kız, %65'i erkek iken; kardiyotoksisite saptanan 14 hasta dikkate alındığında erkek / kız oranı eşitlenmiştir (%50 kız, %50 erkek). Ancak sınırlı hasta sayısı nedeni ile anlamlı bir fark gösterilememiş olabilir. Antrasiklin uygulanan kız hastalarda erkek hastalara göre, sol ventrikül kontraktilitesi daha fazla bozulmaktadır. Bunun nedeni tam bilinmemektedir. Bununla birlikte oksidatif stres, farklı multi - drug rezistans gen ekspresyonu, renal ekskresyon olası mekanizmalar olarak tahmin edilmektedir. Aynı vücut yüzey alanına sahip kız ve erkek hastalar arasında kızlarda yağ dokunun fazlalığı doksorubisinin klirensini etkilemektedir. Bu durum yağ dokusu dışında kalp gibi organların doksorubisine daha fazla maruz kalmasıyla açıklanmaktadır (98).

Çocuklarda pubertal dönemde değişen vücut yağ kompozisyonuna bağlı olarak kardiyotoksisite riskinin arttığı bildirilmektedir (33). Puberte başlangıcı kızlarda 10, erkeklerde 12 yaştır (99). Bu çalışmada kardiyotoksisite gelişen kız hastaların (n:7) ortanca yaşı 7 yaş (3 - 17 yaş), erkek hastaların (n:7) ortanca yaşı 11 yaş (1 - 17 yaş) olduğu görülmüştür. Beş erkek ve üç kız hastanın postpubertal yaş grubunda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tüm hastaların puberteleri değerlendirilmemiştir. Pubertenin kardiyotoksisite üzerine etkisinin, bu çalışmaya dahil olan tüm hastalarda geç kardiyotoksisitenin değerlendirileceği bir başka çalışmada ele alınması planlanmıştır.

Hastaların özgeçmişleri tanı döneminde mevcut kalp hastalığı açısından değerlendirildiğinde kardiyotoksisite gelişen hastaların özgeçmişlerinde özellik

saptanmamıştır. Çalışmaya dahil 102 hastadan sadece iki (%2) hastanın altta yatan kalp hastalığı vardı. Birinde sekundum tipi atriyal septal defekt ve mitral kapak prolapsusu, diğerinde mitral yetmezlik olduğu belirlendi. Ancak bu hastalarda akut ve / veya kronik kardiyotoksisite saptanmamıştır. Türkiye’de doğumsal kalp hastalığı sıklığı %0,5 - 0,8’dir (100) ve bu çalışmadaki hasta sayısı doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda kardiyotoksik etkiyi değerlendirme açısından yetersiz bulunmuştur. Doğumsal kalp hastalığı olan bu iki hasta geç dönemde kardiyotoksisite gelişmesi açısından halen risk taşımaktadır.

Antrasiklin kardiyotoksisitesinde en önemli risk faktörü kümülatif dozdur ve riski anlamlı olarak artıran kümülatif doz sınırları tanımlanmıştır. Bu doz sınırlarının aşılması kardiyotoksisite gelişme riskini arttırdığı için önerilmemektedir (4,5,7,22). Önerilen kümülatif doz sınırları doksorubisin için 450 mg/m² (nadiren 500-550 mg/m²) (4,15,21,24,74); daunorubisin için 600-700 mg/m², epirubisin için 900 mg/m², idarubisin için 150 mg/m² olarak bildirilmektedir (7,24). Çalışmaya alınan 102 hastanın 92’sine (%90) doksorubisin tek başına veya diğer antrasiklinler ile birlikte uygulandığı ve hastaların hiç birinde antrasiklinlerin kümülatif doz sınırı aşılmamış olduğu görülmüştür. Ancak buna karşın 14 hastada gelişen kardiyotoksisite bireysel duyarlılık ile açıklanabilir. Literatürde doksorubisin 50 - 100 mg/m² gibi düşük dozda antrasiklin uygulaması sonrası, bireysel duyarlılıkla ilişkili olarak konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati hatta ölüm gelişen hastalar bildirilmiştir (5,30). Bu doz sınırlarında gelişen akut ve kronik kardiyotoksisitenin bireysel duyarlılık ile ve katkıda bulunabilecek ek faktörlerle açıklanabilir. Kardiyotoksisite gelişen hastaların üçünde antrasiklinlerin tedavi şemasından çıkarılmış olması ilerleyici kardiyak etkilenmeyi önlemiş olabilir.

Antariklinlerin uzun süreli infüzyonlarla uygulanmasının, 15 - 30 dakikalık gibi kısa süreli infüzyonlarla uygulanmaya göre daha az kardiyotoksik olduğu bildirir çalışmalar mevcuttur (38). Lipshultz ve arkadaşlarının (101) akut lösemili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada doksorubisinin bir ve 24 saatlik infüzyon sürelerini karşılaştırmışlar ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdiklerinde iki grup arasında anlamlı fark bulmadıklarını; Levitt ve arkadaşları da (102) akut lösemili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada doksorubisinin bir ve 6 saatlik infüzyon sürelerini karşılaştırmışlar, 5,5 yıl izlem süresi olan bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir. Kardiyotoksisite gelişen 14 hastanı hiç birisinde bolus olarak antrasiklin verilmediği ve tümünün tedavileri bir saati aşan infüzyon şemaları ile aldığı belirlenmiştir. İnfüzyon sürelerinin 8 hastada dört saat, beş hastada bir saat, bir hastada 48 saat olduğu görülmüştür. Çocukluk çağı tümörlerinde uygulanan kemoterapi şemalarının çok ilaçlı olması da

antrasiklin infüzyon sürelerinin dört saat gibi göreceli olarak kısa sürelerde uygulanmasını gerektirmiştir. Çocukluk yaş grubunda 48 - 72 saat gibi çok uzun süreli infüzyon şemalarında ilacın anti - tümöral etkisinin %100 korunduğuna ve geç kardiyak yan etkilerin azaltıldığına ait geniş hasta serilerini içeren çalışmalar yoktur (20,57).

Onkolojik hastalığın mediyaasten tutulumu, akciğer – plevra metastazı varlığı, hastalara antrasiklin uygulanmasının yanı sıra mediyaastinel ve / veya akciğere radyoterapisi uygulamalarını da gerekli hale getirebilmektedir. Özellikle Hodgkin lenfomanın mediyaasten tutulumunda mediyaastinel radyoterapi; Wilms tümörü, yumuşak doku sarkomlarının akciğer metastazlarında akciğer radyoterapisi uygulamaları kalbi içerecek şekilde ise kardiyotoksisite gelişme riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:14) üçüne mediyaastinel, birine akciğere ve mediyaastine radyoterapi uygulanmış olduğu görülmüş, bu radyoterapi uygulamalarının izlenen kardiyotoksisiteye katkısının olduğu düşünülmüş, sadece ikisinde kardiyotoksisite [kapak yetmezliği (n:1), perikardit ve kapak yetmezliği (n:1)] radyoterapiye ikincil olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm hastalar (n:102) göz önüne alındığında mediyaasten tutulumu olup mediyaastinel radyoterapi uygulanan hasta sayısı 19 ve ortanca radyoterapi dozu 36 Gy, akciğer metastazına yönelik radyoterapi uygulanan hasta sayısı 9 ve ortanca radyoterapi dozu 30 Gy bulunmuştur. Mediyaastinel radyoterapi uygulanan hastaların tümünün tanısının Hodgkin lenfoma olduğu; akciğere radyoterapi uygulanan hastaların tanılarının Wilms tümörü, rabdomiyosarkom ve Ewing sarkomu olduğu görülmüştür. Kalbi içerecek şekilde radyoterapi uygulanan 28 hastanın (%27) ortanca izlem süresi 4,7 yıl (0,5 - 11 yıl) bulunmuştur. Adams ve arkadaşları (103) Hodgkin lenfomalı ortalama 40 Gy mediyaastinel radyoterapi uygulanan, ortalama 14,3 yıl (5,9 - 27,5 yıl) izlenen, 48 hastayı (dört hastaya antrasiklin de uygulanmış) EKO, egzersiz testi, holter monitörizasyonu ile kardiyovasküler sistem anormallikleri açısından değerlendirdiklerinde hastaların %42'sinde EKO'da kapak bozuklukları (aort ve mitral kapak yetmezliği / regürjitasyonu), %75'inde egzersiz testinde bozukluk saptamışlardır. Bizim çalışmamızda kalbi içerecek şekilde radyoterapi uygulanan hastalarda izlenen kardiyotoksisite oranının düşük olması hastaların geç kardiyotoksisite değerlendirmesi açısından yeterli izlem olgunluğuna erişmemiş olmasıyla ilişkili olabilir.

Kardiyotoksisite gelişen hastaların (n:14) tedavi protokolleri gereği, kardiyotoksisite riskini arttırdığı belirtilen diğer kemoterapötik ajanlardan en az birisini ek olarak aldığı görülmüştür. Çalışma grubumuzda 12 (%86) hasta ≥ 3 ek kardiyotoksisite riski yaratan ajan alıyordu. Oldukça düşük kümülatif dozlarda antrasiklin aldıkları halde kardiyotoksisite geliştiren hastaların, antrasiklinlere ek olarak siklofosamid, aktinomisin D, dakarbazin,

bleomisin, etoposid, sisplatin, metotreksat ve vinkristin aldıkları dikkati çekmiş ve bunların kardiyotoksisitede sinerjistik rolleri olabileceği düşünülmüştür (4,24,48). Ancak bu önemli konuda henüz yeterli çalışılma yoktur (24). Birlikte verilen bu ajanlar direkt miyokarda toksik hasarı artırabileceği gibi (örn. siklofosfamid), bazı ajanlar antrasiklinlerin farmakodinamiği veya farmakokinetiği üzerinde etkili olabilirler (24). Örneğin çalışma grubumuzda antrasikline ek olarak sisplatin alan hastalar vardır. Nefrotoksik olan bu ajan yoğun hidrasyon ile uygulanmakta, ayrıca bizzat kendisi elektrolit dengesizliklerine neden olarak ritim bozukluklarına zemin hazırlayabilmektedir. Bir grup hastanın aldığı ifosfamid ya da siklofosfamid yine yoğun hidrasyon şemaları ile verilmekte ve bizzat bu ajanların kendisine bağlı nefrotoksisite görülebilmektedir. Metotreksat gibi hepatotoksik ajanlar ise, antrasiklinlerin karaciğerden elimine olmasını etkileyebilmektedir (24). Çalışma grubumuzdaki hasta sayısı, bu açıdan anlamlı bir analiz yapmamıza yeterli değildi. Ancak bu konunun, çoklu kemoterapötik alan çocuk onkoloji hastalarında geniş serilerde prospektif olarak araştırılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada kardiyotoksisite gelişen hastaların sadece birine torakotomi ile lenf nodu biyopsisi yapıldığı, ancak hiç birine kalbi etkileyecek minör / major cerrahi uygulanmadığı görülmüştür. Çalışmadaki 102 hastanın sadece birinde santral venöz kateter komplikasyonu olarak gelişen intrakardiyak tromboz nedeniyle açık kalp cerrahisi uygulanmış ve doksorubisin 90 mg/m² ve daunorubisin 120 mg/m² kümülatif dozda uygulanmış olan, radyoterapi uygulanmamış olan bu hastanın 72 aylık izleminde kardiyotoksisite saptanmamıştır. Kardiyotoksisite gelişen hastalar değerlendirildiğinde 12'sinde tanı döneminde anestezi eşliğinde biyopsi şeklinde minör cerrahi uygulanmış olduğu, 7 hastaya major cerrahi girişim uygulandığı [ekstremitte koruyucu cerrahi, torakotomi ile mediastinel lenf nodu biyopsisi, amputasyon, sürrenalektomi, lumbosakral paravertebral kitle eksizyonu ve laminektomi, karaciğer rezeksiyonu] görülmüştür. Cerrahinin türü ne olursa olsun uygulanan anestezi ilaçları kardiyotoksisiteyi arttırıcı etki gösterebilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmada özellikle tartışılması gereken olgulardan biri osteosarkom tanısı alan 16 yaşında bir kız hastadır. Hastaya preoperatif kemoterapi şemasında doksorubisin 150 mg/m² kümülatif dozda verilmiş, ardından ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Operasyon sırasında ventriküler erken vuruları olan, postoperatif dönemde de EKG'de ventriküler erken vuruları devam eden hastaya amiodaron başlanmıştır. İzleminde elektrolit dengesizliği saptanan hastanın almış olduğu amiodaron tedavisi propranolol ile değiştirilmiştir. Hastanın postoperatif 11. günde aynı gün içinde gerileyen göğüs ağrısı olmuş ve kardiyak enzimleri normal sınırlarda bulunmuştur. Hasta postoperatif 13. günde yatağında

ölü bulunmuştur. Bu hastada gelişen ani ölümün kardiyotoksisite ile ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte, uygulanmış olan anestezi ilaçları da hastanın ani ölümüyle ilişkili olabilir. Literatürde Huettemann ve arkadaşlarının (104) antrasiklin uygulanan hastalarda anestezi sırasında kardiyak fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmada, kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda bile miyokarda depresyon saptadıkları bildirilmektedir. Ayrıca bu hastaya uygulanmış olan amiodaronun yarılanma ömrü yaklaşık bir hafta olup, propranolol ile birlikte kullanımının ani ölüme neden olabileceğine dair olgular da literatürde bildirilmektedir (105).

Antikanser tedavi ile ilişkili kardiyotoksisite akut, kronik ve geç olmak üzere üç dönemde ortaya çıkabilmektedir (7). Bu çalışmada antrasiklin uygulama sırasında ve sonrasındaki ilk 24 saat içinde izlenen aritmiler, iletim anomalileri, sol ventrikül fonksiyonlarında akut azalma, akut miyokardit – perikardit sendromu şeklinde gelişebilen akut kardiyotoksisite ve onkolojik tedavi sonrası ve sonrasındaki bir yıl içinde gelişebilen kronik kardiyotoksisite değerlendirilmiştir. Çalışmada 102 hastanın 6'sında (%6) akut kardiyotoksisite saptanmıştır. Creutzinger ve arkadaşları (106) akut miyelositer lösemili çocuk hastalarda akut kardiyotoksisiteyi %4 saptamışlardır. Akut kardiyotoksisite gelişen hastaların kardiyak değerlendirmelerinde; EKG iki hastada özellikli [sinüs taşikardisi (n:1), ST değişikliği (n:1)], üç hastada normal; EKO değerlendirmesi 5 hastada mevcut olup, bu hastaların beşinde de normal bulunmuştur. Akut asemptomatik kardiyak değişiklikler genellikle geçicidir ve tekrar antrasiklin kullanımını engellemez ve maliyetli kardiyak disritmiler dışında, EKG değişiklikleri tedavi kesme endikasyonu değildir (7,24). Akut kardiyotoksisite saptanan bu 6 hastanın antrasiklin uygulamasına devam edilmiş, ortanca kümülatif doz $\leq 450 \text{ mg/m}^2$ olacak şekilde antrasiklin uygulanmıştır.

Akut kardiyotoksisite gelişen 6 (%6) hastada doksorubisin ve kardiyotoksisiteyi potansiyalize edebilecek ek kemoterapötik ajanlar dışında, kardiyotoksisite riski yaratacak ek bir onkolojik tedavi uygulaması yoktu. Doksorubisinin gerek her bir kürdeki günlük uygulama dozları ve parenteral infüzyon süreleri, gerekse toksisite geliştiği sırada hesaplanan kümülatif ilaç dozları kabul edilebilir uygulama sınırlarındaydı. Tekrarlayan kürlerde, aynı şema ile antrasiklin uygulaması sırasında akut kardiyotoksisite gelişmemiş olması da dikkate alındığında hastalarda izlenen taşikardi bireysel duyarlılık ile, ya da diğer kemoterapötik ajanların olası katkısı ile açıklanabilir. Üç hasta riskli yaş grubu olarak kabul edilen 5 yaşın altında idi. Bu hastalar uzun dönem izlemde bu çalışma grubu içindeki kardiyotoksisite riski özellikle yüksek olan hastalar olarak değerlendirildi ve geç kardiyotoksisite açısından özellikle yakın takipleri planlandı.

Kronik kardiyotoksisite 10 hastada (%10) saptanmıştı. Çalışma grubumuzdaki 10 hastadan sadece birinin göğüs ağrısı yakınması mevcuttu, diğerleri klinik olarak asemptomatik idi. Bu hastalara uygulanan antrasiklin dozları, önerilen kümülatif dozları aşmamakta idi. Elektrokardiyografik incelemede üç hastada sinüs taşikardisi, iki hastada ventriküler erken vuru, EKO incelemesinde iki olguda sol ventrikül disfonksiyonu, bir olguda perikardiyal efüzyon, bir olguda perikardit, bir olguda mitral ve aort kapak yetmezliği, bir olguda da EF'da $> \%10$ düşme saptanmıştır. Diğer hastaların EKG ve EKO incelemeleri normal sınırlarda idi. Kronik kardiyotoksisite gelişen hastaların üçüne mediastinel radyoterapi, birine mediastinel ve akciğere radyoterapi uygulanmış; mediastinel radyoterapi uygulanan iki hastada radyoterapiye ikincil perikardit ve kapak hastalığı saptanmıştı. Kronik kardiyotoksisite saptanan hastaların ortanca izlem süresi 3,8 yıl (3 ay – 6,4 yıl) olup hiç bir hastada kardiyomiyopati, kalp yetmezliği görülmemiştir. Creutzling ve arkadaşlarının (106) 547 akut miyelositer lösemili çocuklarda yaptıkları çalışmada, 5 yıllık izlem süresince %5 oranında kardiyomiyopati, Paulides ve arkadaşları (107) 265 sarkomlu çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada 34 aylık izlem süresince %7,5 oranında kardiyomiyopati saptadıklarını bildirmişlerdir.

Geç kardiyotoksisite antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonraki bir yıldan daha uzun sürede görülmektedir (7). Geç kardiyotoksisite çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir (26). Çocukların antrasiklinlere duyarlılığı erişkinlerden daha fazladır ve ayrıca sağ kalımı yüksek olan çocuk hastaların izlem süresinin uzun olmasıyla ilişkili olarak bu oran artıyor olabilir. Kalp çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyümez ve zamanla sol ventrikül kompliyansı azalır, fraksiyonel kısalmada ilerleyici düşme olur. Tanı yaşının küçük olması, kız cinsiyet, antrasiklin uygulama dozunun 50 mg/m^2 'nin üzerinde olması, kümülatif dozun $300 - 550 \text{ mg/m}^2$ 'nin üzerinde olması geç kardiyotoksisite gelişmesi için yüksek risk yaratan faktörlerdir (4,7,22). Bu nedenle çocuk hastalar, geç kardiyotoksisite açısından tedavi tamamlandıktan sonra 7 – 14 yıl izlenmeleri gerekmektedir. Bu çalışmanın planlanma aşamasında akut, kronik ve geç kardiyotoksisitenin birlikte değerlendirmesi amaçlanmış; ancak olanaksızlıklar nedeniyle tüm hastalarda geç kardiyotoksisite değerlendirilememiştir. Bu çalışmada akut ve / veya kronik kardiyotoksisite gelişmiş olan hastaların (n:14) hiç birinin izleminde geç kardiyotoksisite saptanmamıştır. Bu bulgu henüz bu hastaların izlem sürelerinin geç kardiyotoksisite değerlendirmesi açısından yeterli olmamasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca DEÜTF Çocuk Onkoloji B.D.'nin henüz genç bir çocuk onkoloji merkezi olması; bu hastaların ortanca izlem süresinin 3,7 yıl olması göz önüne alındığında, antrasiklin uygulanan

ve kalbi içeren radyoterapi alan tüm hastalar için halen geç kardiyotoksisite riski sürmektedir. Bu nedenle diğer 88 hastanın da geç toksisite açısından izlemi sürdürülmelidir.

Hastaların onkolojik tedavi öncesi, sırası ve sonrasında kardiyovasküler sistem incelemeleri fizik inceleme, akciğer grafisi, EKG ve EKO (sadece sistolik fonksiyonlar) ile değerlendirilmiştir. İki hastaya holter monitörizasyonu [ventriküler erken vuru (n:1), sinüs taşikardisi (n:1)] uygulanmıştır. Hiç bir hastaya egzersiz testi, radyonüklid çalışma ve endomiyokardiyal biyopsi yapılmamıştır. Agarwala ve arkadaşları (108) erken kardiyotoksisiteyi saptamada EKG ve MUGA'yı ("Multigated radyonuclid angiography"-MUGA) karşılaştırmışlar ve MUGA ile 10 hastada kalp yetmezliği başlamadan önce kardiyotoksisite gösterilmiştir. Çorapçioğlu ve arkadaşlarının (109) yaptıkları çalışmada EKO ve çok fazlı radyonüklid anjiografi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre kardiyotoksisite EKO ile %14, MUGA ile %48 bulunmuştur. Merkezimizde MUGA yapılamamaktadır. Ayrıca, kardiyotoksisite riski yaratan antikanser tedavi almış hastaların optimum izlem stratejileri henüz net olarak tanımlanmamıştır. Pek çok merkez kendi belirlediği sınırlı sayıda yöntemle bu hasta grubunu izlemektedir (2,3,74). Bizim merkezimizde henüz bu konuyla ilgili yerleşik bir algoritim olmasa da, onkolojik tedavi başlamadan önce mutlaka EKO ve her antrasiklin kürü öncesi EKG yapılmaktadır. Bununla birlikte, tedavinin devamında ve tedavi kesiminden sonraki izlemde EKO ile izlem sıklığı hastalarda standart değildir. Bu konuda yapılacak prospektif çalışmalarla en uygun izlem planının belirlenmesi gerekmektedir.

Biyokimyasal belirleyiciler akut koroner sendromlu hastaların tanısında önemli bir rol oynamaktadırlar. Doksorubisin uygulanan hastalarda ortaya çıkan akut miyokard hasarı serum troponin T düzeyi EKO anormallikleri gelişmeden önce gösterilebilmekte ve troponin T düşük doz antrasiklin uygulamasında bile yükselmektedir (98). Bizim çalışmamızda, kardiyotoksisite saptanan üç hastada serum troponin T düzeyi ölçülmüş ve normal bulunmuştur. Çocuklarda antrasiklin kardiyotoksisitesinde EKO anormalliklerin ortaya çıkmasından önce subklinik kardiyotoksisiteyi belirlemede yüksek serum troponin T düzeylerinin uzun süre devam etmesi anlamlı kabul edilmekle birlikte değişik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (75,86). Bu nedenle toksisite izleminde henüz rutin kullanılmamaktadır.

Kardiyotoksisiteyi önlemeye yönelik araştırmalar sonucu geliştirilen liposomal antrasiklin, bizim hasta grubumuzda kullanılan bir ajan değildir. Liposomal antrasiklinlerin henüz faz II ve faz III çalışma evresinde olması ve standart kemoterapi şemalarında bulunmaması yanı sıra, ilacın Türkiye'de bulunmaması da merkezimizde kullanımını kısıtlamaktadır. (57,90).

Kanserli hastalarda tedavi ilişkili kardiyotoksisiteyi azaltmaya yönelik bir diğer önlem de kardiyoprotektan ajanların kullanımudur. Özellikle deksrazoksan Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alan kardiyoprotektif ajandır. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan meme kanserli kadınlarda 300 mg/m²'nin üzerindeki kümülatif dozlarda kullanımı önerilmektedir (3,4,74). Wexler ve arkadaşlarının (95) yumuşak doku ve Ewing sarkomlu çocuklar üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, antrasiklinle eş zamanlı deksrazoksan uygulanan grupta kardiyotoksisite oranı kontrol grubuna oranla belirgin düşük saptanmıştır (sırasıyla %22, %67). Lipshultz ve arkadaşlarının (110) akut lösemili çocuklar üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada, deksrazoksan alan grupta troponin T düzeylerinde anlamlı düşme olduğu ve bu iki grup arasında hastaliksız yaşam oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışma grubunda kardiyotoksisite saptanan hiç bir hastada kardiyoprotektan ajanlar kullanılmamıştır. Bu ajan da ülkemizde bulunmamaktadır. Çocuklarla ilgili çalışmalarda kardiyotoksisitenin erişkinlerden farklı olması ve daha düşük kümülatif dozlarda ortaya çıkabilmesi nedeniyle antrasiklin tedavisiyle eş zamanlı uygulanmasını öneren çalışmalar vardır ve bu konu halen bazı prospektif randomize çalışmalarla araştırılmaktadır. Ancak henüz çocuk yaş grubunda standart kullanımı için yeterli veri yoktur (5,44,96). Ayrıca çok önemli bir yan etki olarak, deksrazoksanın Hodgkin lenfomalarında kullanımının ikincil maliynite riskini arttırdığı da bildirilmiştir (111).

Sonuç olarak en potent kardiyotoksik kemoterapötikler olan antrasiklinler, lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı alan çocuk hastalarda geniş uygulama alanı bulmuştur. Bu çok etkin sitostatik ajanın neden olduğu kardiyotoksisite, çeşitli yöntemlerle erken tanımlanmaya ve önlenmeye çalışılsa da, klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu seride gösterilen 5 yıllık genel sağ kalım %61'dir. Bu genç hasta popülasyonunda, bu sağ kalım oranı ile, şu anda kardiyotoksisite geliştirmeyen hastaların bile uzun dönemde bu riski taşıyacakları ve daha uzun izlem sürelerine eriştiğimizde, ne yazık ki kaçınılmaz olarak daha fazla kardiyotoksisite görme olasılığımızın olduğunu bilmekteyiz. İleri onkolojik tedaviler ile sağ kalım oranı artan çocuk onkoloji hastalarında ortaya çıkan kardiyotoksisite, morbidite ve mortaliteyi etkilemekte ve erişkin yaşamda tümör dışı ölüm nedenleri arasında önde gelenlerden birisi olmaktadır. Bu nedenle antrasiklin tedavisi ve / veya kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalar, dikkatli bir şekilde izlenmeli ve kardiyotoksisite için yüksek risk taşıyan grupların önceden belirlenebilmesi, gelişen toksisitenin erken tanımlanıp zamanında önlem alınması ve hepsinden önemlisi bu ajanlarla

eşit anti - tümör etkiye sahip, ancak kardiyotoksitesini olmayan yeni sitostatik ajanların geliştirilmesi yaşamsal önem taşımaktadır.

Bu alandaki çalışmalar ve bu çalışmalardan kaynaklanan rehberlerin çok önemli bir kısmı gelişmiş ülkelerden gelmekte ve bunların önemli bir kısmı merkezlerimizde yapılamayan tetkikleri veya kullanılmayan tedavi ajanlarını içermektedir. Bu da, çok geniş bir nüfusa sahip olan ülkemizde, bu konuda yapılacak prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile ülke gerçeklerine uygun stratejilerin geliştirilmesi gereğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Lenfoma ve maliyn solid tümör tanısı olarak antrasiklin tedavisi alanlar ve mediastinel alanı içerecek şekilde radyoterapi uygulananlar ve / veya mediastinel alan ve kalbi etkileyecek major veya minör cerrahi yapılan hastalarda gelişen akut ve / veya kronik kardiyotoksisiteyi araştıran bu çalışmanın sonuçları:

1. Hedef kitemizi oluşturan çocuk onkoloji hastalarının 102'si (%31) kardiyotoksisite riski taşıyan tedaviler almıştı. Bu hasta grubu analiz edildi.

2. Bu grubun %45'ini lenfomalar, %55'ini solid tümörler oluşturmaktaydı.

3. İlk tanı döneminde bu hastaların %86'sında kardiyak değerlendirme sonuçlarına ulaşılabildi. Elde edilen değerlendirme sonuçları %86 olguda normal iken, %14'ünde kardiyak üfürüm saptanmış ve ileri incelemede %92 oranında fonksiyonel üfürüm olduğu görülmüştür. Sadece %8 oranında (bir hasta) primer hastalığı ile ilişkili kalp tutulumu saptanmıştır.

4. Çalışma grubundaki 102 hastanın 14'ünde (%14) kardiyotoksisite saptanmıştır.

5. Kardiyotoksisite gelişen bu hastaların, herhangi bir yakınmaları olmasa da, kemoterapiler öncesi kardiyak fonksiyonlar açısından fizik inceleme ve EKG ile değerlendirildiği, tedavi sonrası kardiyak fonksiyonların, izlem dışı kalan üç hasta ve erişkin hematolojiye devredilen bir hasta haricinde, izlenmeye devam edildiği görüldü.

6. Hastalar kardiyotoksisite riski ve gelişimi açısından öykü, fizik inceleme, akciğer grafisi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilmişti. Hastaların hiç birine egzersiz testi, radyonüklid anjiyografi, endomiyokardiyal biyopsi yapılmamıştır.

7. Akut kardiyotoksisite, altı hastada (%6), kronik kardiyotoksisite 10 hastada (%10) saptanmıştır.

8. Hiç bir hastada akut miyokardit – perikardit sendromu, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği saptanmamıştır.

9. Kardiyotoksisite gelişen hastaların ortanca ve ortalama tanı yaşı 11 yaş (1 – 17 yaş) ve kız / erkek oranı 1 idi.

10. Kızların %19'unda, erkeklerin %11'inde kardiyotoksisite gelişmiş olup, bu fark anlamlı bulunmamıştır.

11. Kardiyotoksisite gelişen hastaların ortanca izlem süresi 4,4 yıldır.

12. Kardiyotoksisite geliştiren hastaların %29'u Hodgkin lenfomalı olgulardı. Bu tanı ile analize dahil edilen olguların %90'ının antrasiklinlere ek olarak mediastene yönelik

radıyoterapi aldığı görüldü. Kombine kemoradyoterapinin bu hastalarda kardiyotoksisiteyi arttıran bir risk faktörü olabileceği düşünöldü.

13. Çalışma grubu kalbi etkileyebilecek major / minör cerrahi girişim açısından incelendiğinde sadece bir hastaya doğrudan kalbe yönelik cerrahi girişim yapılmış olup, bu hastanın tedavisi ve şu ana kadar olan izleminde kardiyotoksisite saptanmamıştır.

14. Kardiyotoksisite saptanan bir olgunun, intraoperatif dönemde yaşadığı kardiyak sorunlar ve postoperatif dönemde ani ölümü, böyle riskli hastaların herhangi bir cerrahi girişim için anestezi verilmeden önce mutlaka anestezi uzmanının da dahil olduğu bir multidisipliner ekip tarafından ayrıntılı tartışılması ve gerekli önlemlerin alınması yönünden uyarıcıdır. .

7. KAYNAKÇA

1. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):436-44.
2. van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer.* 2006;42(18):3199-205.
3. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs.* 2005;7(3):187-202.
4. Kirsten JM Schimmel, Dick J. Richel, Renee BA van den Brink, Henk-Jan Guchelaar. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews.* 2004;30,181-191.
5. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children. *Pediatr Drugs* 2005;7(2):67-76.
6. Petit T. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Bull Cancer.* 2004;91 Suppl 3:159-65.
7. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins.2006; pp: 290-365.
8. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006;33(1):2-14.
9. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(7):630-7.
10. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.*2004;56(2):185-229.

11. Hortobagyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs*. 1997;54 Suppl 4:1-7.
12. Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. *Drugs*. 1994;47(2):223-58.
13. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(6):791-809.
14. Marmont AM, Damasio E, Rossi F. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet*. 1969;19;1(7599):837-8.
15. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, et al. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer*. 1976;37(2 Suppl):1070-8.
16. Peng X, Chen B, Lim CC, Sawyer DB. The Cardiotoxicology of Anthracycline Chemotherapeutics: Translating Molecular Mechanism Into Preventative Medicine. *Mol Interv*. 2005;5(3):163-71.
17. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):945-51.
18. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, et al. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem*. 1990;35(2-3):247-57.
19. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol*. 2006;329(9):657-68.
20. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12(3):146-52.
21. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-14.

22. Iarussi D, Indolfi P, Galderisi M, Bossone E. Cardiac toxicity after anthracycline chemotherapy in childhood. *Herz*. 2000;25(7):676-88.
23. Mazzarello GP, Morra L. Anthracyclines and the heart. *Recenti Prog Med*. 1998;89(9):459-64.
24. Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature. *Med Sci Monit*. 2000;6(2):411-20.
25. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol*. 1992;19(5):529-42.
26. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
27. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987;82(6):1109-18.
28. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808-15.
29. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7.
30. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1544-52.
31. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3502-8.

32. Pınarlı FG, Oguz A, Tunaoglu FS, et al. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):370-7.
33. Tolba KA, Deliargyris EN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Cancer Invest*. 1999;17(6):408-22.
34. Fields SM, Koeller JM. Idarubicin: a second-generation anthracycline. *DICP*. 1991;25(5):505-17.
35. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol*. 1995;13(11):2827-34.
36. Bristow MR, Sageman WS, Scott RH, et al. Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog: the cardiovascular pharmacology of drug-induced histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2(5):487-515.
37. Anders RJ, Shanes JG, Zeller FP. Lower incidence of doxorubicin-induced cardiomyopathy by once-a-week low-dose administration. *Am Heart J*. 1986;111(4):755-9.
38. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982;96(2):133-9.
39. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer*. 1990;65(4):870-3.
40. Gupta M, Steinherz PG, Cheung NK, Steinherz L. Late cardiotoxicity after bolus versus infusion anthracycline therapy for childhood cancers. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(6):343-7.
41. Ewer MS, Jaffe N, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS. Doxorubicin cardiotoxicity in children: comparison of a consecutive divided daily dose administration schedule with single dose (rapid) infusion administration. *Med Pediatr Oncol*. 1998;31(6):512-5.

42. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1738-43.
43. Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol.* 1988;6(8):1321-7.
44. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13):900-5.
45. Kantrowitz NE, Bristow MR. Cardiotoxicity of antitumor agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984;27(3):195-200.
46. Ito H, Miller SC, Billingham ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4275-9.
47. Ettinghausen SE, Bonow RO, Palmeri ST, et al. Prospective study of cardiomyopathy induced by adjuvant doxorubicin therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Arch Surg.* 1986;121(12):1445-51.
48. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m²: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol.* 1991;36(3):217-8.
49. Kakadekar AP, Sandor GG, Fryer C, et al. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthracycline-induced cardiotoxicity in Ewing sarcoma patients. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(1):22-6.
50. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995;24(6):352-61.

51. Messinger Y, Uckun FM. A critical risk-benefit assessment argues against the use of anthracyclines in induction regimens for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1999;34(5-6):415-32.
52. Shusterman S, Meadows AT. Long term survivors of childhood leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2000;7(4):217-22.
53. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(7):727-41.
54. Woods T, Vidarsson B, Mosher D, Stein JH. Transient effusive-constrictive pericarditis due to chemotherapy. *Clin Cardiol*. 1999;22(4):316-8.
55. Hurteloup P, Ganzina F. Clinical studies with new anthracyclines: epirubicin, idarubicin, esorubicin. *Drugs Exp Clin Res*. 1986;12(1-3):233-46.
56. Cersosimo RJ, Hong WK. Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin Oncol*. 1986;4(3):425-39.
57. Hale JP, Lewis IJ. Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):457-62.
58. Cersosimo RJ. Idarubicin: an anthracycline antineoplastic agent. *Clin Pharm*. 1992;11(2):152-67.
59. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 2004;63:(12 Suppl 6):S15-8.
60. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf*. 2006;29(7):567-86.
61. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.

62. Corder MP, Flannery EP. Possible radiation pericarditis precipitated by actinomycin D. *Oncology*. 1974;30(1):81-4.
63. Collins C, Weiden PL. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(7-8):733-6.
64. Becker K, Erckenbrecht JF, Haussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs*. 1999;57(4):475-84.
65. Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology*. 1999;54(6A Suppl):22-9.
66. Vorobiof DA, Iturralde M, Falkson G. Amsacrine cardiotoxicity: assessment of ventricular function by radionuclide angiography. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(12):1115-7.
67. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest*. 1991;99(3):557-61.
68. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):998-1004.
69. Plowman PN. Radiotherapy considerations in patients with Hodgkin's disease who receive mediastinal radiotherapy and anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(6):384-91.
70. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3493-501.
71. Jakacki RI, Goldwein JW, Larsen RL, et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1033-8.

72. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):600-6.
73. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol*. 1999;51(1):35-42.
74. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):47-58.
75. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(4):237-47.
76. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, Constine LC, Clark EB. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1906-10.
77. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999;81(4):419-23.
78. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):73-7.
79. Steinberg JS, Wasserman AG. Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Ther*. 1985;7(6):660-7.
80. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*. 1996;53(6):461-70.
81. Sperber AD, Cantor AA, Biran H, Keynan A. Selective right ventricular dysfunction following doxorubicin therapy. *Isr J Med Sci*. 1987;23(8):896-9.

82. Jain D, Zaret BL. Antimiyozin cardiac imaging: will it play a role in the detection of doxorubicin cardiotoxicity? *J Nucl Med.* 1990;31(12):1970-4.
83. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(6):865-72.
84. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, et al. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(1):4-9.
85. Fink FM, Genser N, Fink C, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediatr Oncol.* 1995;25(3):185-9.
86. Kismet E, Varan A, Ayabakan C, et al. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(3):220-4.
87. Alberts DS, Garcia DJ. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs.* 1997;54 Suppl 4:30-5.
88. Coukell AJ, Spencer CM. Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs.* 1997;53(3):520-38.
89. Rahman A, Treat J, Roh JK, et al. A phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of liposome-encapsulated doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1990;8(6):1093-100.
90. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, et al. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem.* 2001;8(13):1649-60.
91. Levitt G. Cardioprotection. *Br J Haematol.* 1999;106(4):860-9.
92. Pepine CJ. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther.* 1991;13(1):2-21.

93. Santini V, Giles FJ. The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica*. 1999;84(11):1035-42.
94. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3112-20.
95. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):362-72.
96. Anderson B. Dexrazoxane for the prevention of cardiomyopathy in anthracycline treated pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):584-8.
97. Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(1):23-31.
98. Lipshultz SE. Exposure to Anthracyclines During Childhood Causes Cardiac Injury. *Semin Oncol*. 2006;33:8-14.
99. Bundak R, Neyzi O, Günöz H, Darendeliler F. Büyüme-gelişme ve bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (eds). *Pediatric*. 3. baskı. 2002; sayfa 79-120.
100. Ertuğrul T, Tanman B, Cantez T, et al. Kalp-damar sisitemi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. (eds). *Pediatric*. 3. baskı. 2002; sayfa 919-1007.
101. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol*. 2002;20:1677-1682.
102. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, et al. Does anthracycline administration by continuous infusion in children affect late cardiotoxicity?. *Br J Haematol*. 2004;124:463-468.

103. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3139-48.
104. Huettemann E, Junker T, Chatzinikolaou KP, et al. The influence of anthracycline therapy on cardiac function during anesthesia. *Anesth Analg*. 2004 Apr;98(4):941-7
105. Strasberg B, Caspi A, Kusniec J, et al. Ventricular fibrillation in a patient with 'silent' mitral valve prolapse. *Cardiology*. 1988;75(2):149-53.
106. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):651-62.
107. Paulides M, Kremers A, Stohr W, et al. German Late Effects Working Group in the Society of Pediatric Oncology and Haematology (GPOH). Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):489-95.
108. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, et al. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg*. 2000 Dec;35(12):1786-9.
109. Corapcioglu F, Sarper N, Berk F, et al. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: a comparative study with echocardiography and multigated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(1):71-80.
110. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:145-153.
111. International Childhood Liver Tumors Strategy Group (SIOPEL) of the Hepatocellular Carcinoma Family of Tumors in Children / Adolescents and Young Adults on the SIOPEL -5 (HCC-1) trial. Page 107.

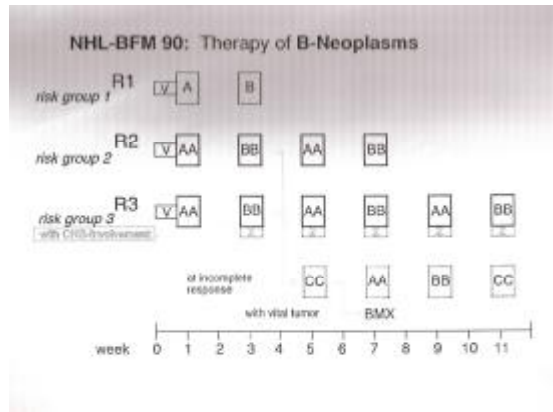
8. EKLER DİZİNİ

Ek 1: Hastaların almış olduğu kemoterapi protokolleri

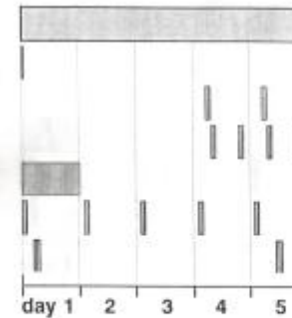
Hasta no	POM no	Kemoterapi protokolü	Ek
1	171	NHL non B cell	3
2	172	ABVD+MOPP	8
3	174	ABVD	8
4	175	Hepatoblastom tedavi protokolü	7
5	178	CCG7921 POG-9351	4
6	179	PEB+AVAC+ICE	9,10
7	180	VAC	9
8	187	Nöroblastom tedavi protokolü	5
9	192	Nöroblastom tedavi protokolü	5
10	193	ICE+VAC	9,10
11	197	ABVD	8
12	199	ICE+VAC	9,10
13	201	EVAIA+ICE	9,10
14	215	OEPA+COPP	8
15	216	CCG-7921 POG-9351	4
16	218	OPPA+COPP+ABVD	8
17	220	CCG-7921 POG-9351	4
18	233	COPP+OPPA	8
19	234	COPP+OPPA	8
20	237	Sisplatin+Epirubisin	-
21	241	OPPA+COPP+ABVD+OEPA	8
22	242	ICE+VAC	9,10
23	245	CCG-7921 POG-9351	4
24	247	COPP+ABVD	8
25	248	OEPA	8
26	251	NHL-BFM 90 non B cell +ALL REZ BFM 95+KİT	3,11
27	253	ABVD+NHL BFM 90 anaplastik large cell	2,8
28	255	Vinkristin+adriamisin+bleomisin	-
29	257	COPP+ABVD	8
30	261	NHL-BFM 90 anaplastik large cell	2
31	263	NHL-BFM 90 non B cell + ALL BFM 95	3,11
32	265	NHL-BFM 90 B cell	2
33	267	ICE+VAC	9,10
34	270	Nöroblastom tedavi protokolü	5
35	278	Nöroblastom tedavi protokolü	5
36	289	OEPA+COPP	8
37	292	COPP+ABVD	8
38	295	NHL-BFM 90 B cell	2
39	296	NHL-BFM 90 non B cell	3
40	300	Nöroblastom tedavi protokolü+KİT	5
41	306	CCG-7921 POG-9351	4
42	313	NHL-BFM 90 non B cell+KİT	3
43	318	EVAIA+ICE+VAC	9
44	320	WILMS tümör protokolü+ICE	6,10
45	322	OPPA+COPP	8
46	323	EVAIA	9
47	325	VEC+ICE+VAC	9,10
48	331	OPPA+COPP	8

Hasta no	POM no	Kemoterapi protokolü	Ek
49	332	Nöroblastom tedavi protokolü+KİT	5
50	333	WILMS tümör protokolü+ICE	6,10
51	334	OPPA+ABVD+COPP	8
52	339	EVAIA	9
53	341	NHL-BFM 90 non B cell +ALL-BFM 95	3,11
54	342	NHL-BFM 90 B cell	2
55	344	IPOG-92+ICE	10
56	345	NHL-BFM 90 B cell	2
57	346	Nöroblastom tedavi protokolü	5
58	349	NHL-BFM 90 B cell	2
59	350	ICE+VAC	9,10
60	351	VAIA	9
61	360	CCG-7921 POG-9351+ICE	4,10
62	365	CCG-7921 POG-9351	4
63	368	NHL-BFM 95 non B cell	3
64	371	Nöroblastom tedavi protokolü	5
65	372	ICE+VAC	9,10
66	374	VAIA	9
67	379	BEP+ICE+VAC	9,10
68	380	ALL-BFM 95	11
69	384	AVAC	9
70	388	CCG-7921 POG-9351	4
71	390	Nöroblastom tedavi protokolü	5
72	393	Nöroblastom tedavi protokolü	5
73	396	NHL-BFM 95 non B cell	3
74	397	ABVD+COPP +KİT	8
75	399	WILMS tümör protokolü +ICE	6,10
76	400	IRS IV RMS	9
77	402	NHL BFM non B cell	3
78	406	IRS IV REGIMEN 45	9
79	408	CCG-7921 POG-9351+ICE+VAC	4,9,10
80	417	NHL-BFM 90 B cell	2
81	421	Nöroblastom tedavi protokolü+KİT	5
82	422	COPP+ABVD	8
83	426	Nöroblastom tedavi protokolü	5
84	427	COPP+ABED+KİT	8
85	433	NHL-BFM 90 non B cell	3
86	437	NHL-BFM 90 non B cell	3
87	440	ABVD+COPP+NHL-BFM 90 non B cell	3,8
88	449	WILMS tümör protokolü	6
89	455	ICE+VAC+VAE+VIC	9
90	457	Hepatoblastom tedavi protokolü	7
91	465	ABVD+OEPA	8
92	467	WILMS tümör protokolü +ICE	6,10
93	469	EVAIA	9
94	474	Nöroblastom tedavi protokolü	5
95	477	WILMS tümör protokolü +ICE	6,10
96	481	EVAIA	9
97	481	LMT 89+ALL REZ BFM PILOT Q	10,11
98	490	IRS V REGIMEN 52+EVAIA	9
99	491	ABVD+IPE+APE+ICE+ KİT	8,10
100	492	NHL-BFM 90 anaplastik large cell+KİT	2
101	495	NHL-BFM 90 non B cell	3
102	499	CCG-7921 POG-9351	4

Ek 2: Hodgkin dışı lenfoma B cell / anaplastik large cell tedavi protokolü

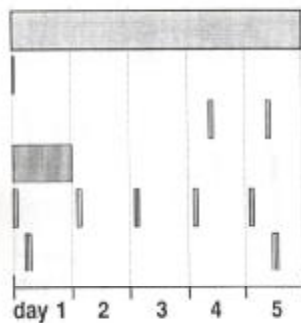


NHL-BFM 90: Block AA



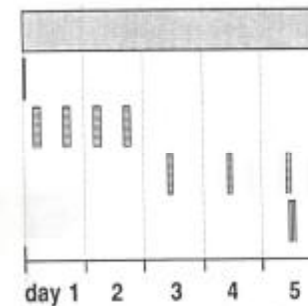
DEXA	p.o.	10 mg/m ² /d
VCR	i.v.	1,5 mg/m ² (max. 2 mg)
VP-16	p.i. (1h)	100 mg/m ² /d
ARA-C	p.i. (1h)	150 mg/m ² x4 interval 12h
HD-MTX	p.i. (24h)	5 g/m ² with CF-rescue
IFO	p.i. (1h)	800 mg/m ² /d
MTX / ARA-C / PRED i.th.		
3	8	2 mg at age < 1 year
4	10	3 mg at age > 1 u. < 2 y.
5	13	4 mg at age > 2 u. < 3 y.
6	15	5 mg at age > 3 years

NHL-BFM 90: Block BB



DEXA	p.o.	10 mg/m ² /d
VCR	i.v.	1,5 mg/m ² (max. 2 mg)
ADR	p.i. (1h)	25 mg/m ² /d
HD-MTX	p.i. (24h)	5 g/m ² with CF-rescue
CP	p.i. (1h)	200 mg/m ² /d
MTX / ARA-C / PRED i.th.		
3	8	2 mg at age < 1 year
4	10	3 mg at age > 1 u. < 2 y.
5	13	4 mg at age > 2 u. < 3 y.
6	15	5 mg at age > 3 years

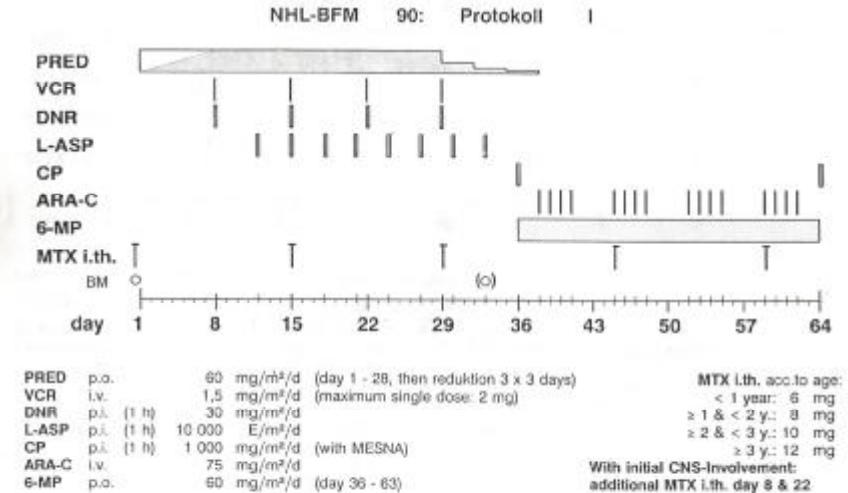
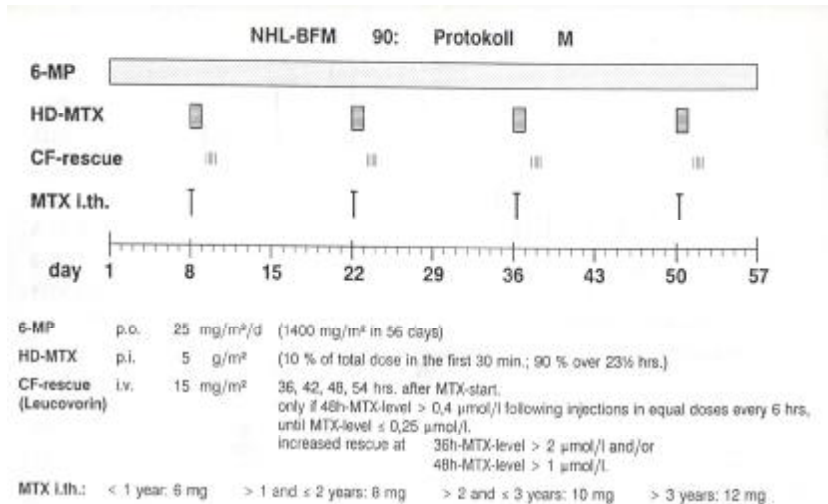
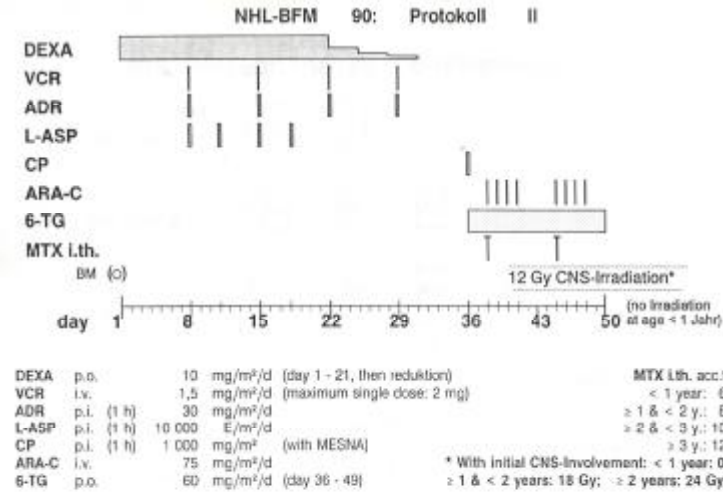
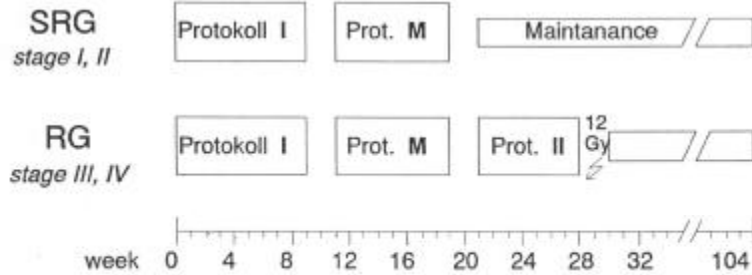
NHL-BFM 90: Block CC



DEXA	p.o.	20 mg/m ² /d
VDS	i.v.	3 mg/m ² (max. 5 mg)
HD-ARA-C	p.i. (3h)	2 g/m ² every 12h
VP-16	p.i. (1h)	150 mg/m ² /d
MTX / ARA-C / PRED i.th.		
6	16	4 mg at age < 1 year
8	20	6 mg at age > 1 u. < 2 y.
10	26	8 mg at age > 2 u. < 3 y.
12	30	10 mg at age > 3 years

Ek 3: Hodgkin dışı lenfoma non B cell tedavi protokolü

NHL-BFM 90: Therapy of Non-B-NHL



Ek 4: Osteosarkom tedavi protokolü

CCG 7921 POG 9351 REGIMEN B

I : İfosfamid 1,8 g/m²/doz
C : Sisplatin 120 mg/ m²/doz
D : Doksorubisin 25 mg/ m²/doz
M : Metotreksat 12 g/m²/doz

İNDÜKSİYON

İDAME

I
D
MM

I
D
MM

S
U
R
G
E
R
Y

C
D
MM

I
D
MM

C
D
MM

I
D
MM

C I

C

MTP - PE
İKİ HAFTADA BİR

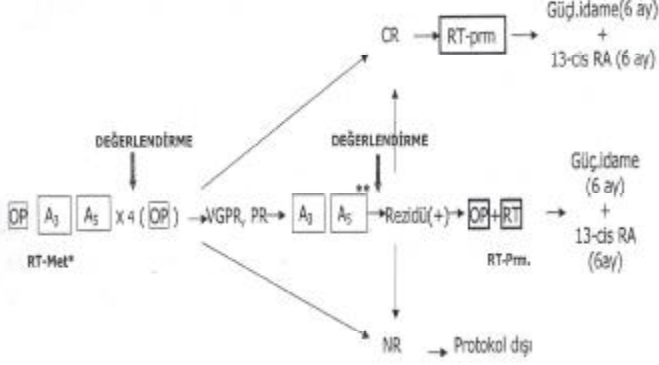
MTP - PE
HAFTADA BİR

0.
hafta

46.
hafta

Ek 5: Nöroblastom tedavi protokolü

YÜKSEK RİSK GRUBU (Klasik Tedavi)



- * Genellikle poliyetil amaçlı kemik metastazlarına uygulanabilir.
** Cisplatin için dikkat! Ototoksikite ve nefrotoksikite değerlendirilmesi sonrası verilecek.

A ₅ BLOK: (PV)	İLAÇ	DOZ	GÜN	UYGULAMA
(♣) Cisplatin		2y>100mg/m ²	1. gün	5 st'lik inf.
		2y<20mg/m ²	1-5 gün	30-45 dk. inf.
(●) VCR		1.5 mg/m ²	1 ve 5. gün	IV



A ₂ BLOK: (IV)	İLAÇ	DOZ	GÜN	UYGULAMA
(♣) Ifosfamid +mesna		2 g/m ²	1.	24st'lik infüzyon
		%100		
(●) VCR		1.5 mg/m ²	1. ve 5.	IV puşe



* <1 yaş veya <10 kg olan hastalarda doz kg başına olarak hesaplanır.
Kg başına doz= M² başına doz / 30

A ₅ BLOK:	İLAÇ	DOZ	GÜN	UYGULAMA
(●) Cisplatin		30 mg/m ²	1-5	24 st'lik infüzyon
(♣) Cyclophosphamid +mesna		300 mg/m ²	1-5	IV 1 st'lik infüzyon
		%60 doz		
(□) VP-16		150 mg/m ²	4. ve 5.	45 dk. infüzyon

A₅ BLOK:



A ₅ BLOK: (CV)	İLAÇ	DOZ	GÜN	UYGULAMA
(♣) Cyclophosphamid		5 mg/kg	1-5 gün	IV puşe
(●) VCR		0.75 mg/m ²	1,5. Günler	IV puşe
			1,4,7,10. gün	

A₅ BLOK:



* <1 yaş veya <10 kg olan hastalarda doz kg başına olarak hesaplanır.
Kg başına doz= M² başına doz / 30

A ₃ BLOK: (VIDA)	İLAÇ	DOZ	GÜN	UYGULAMA
(●) VCR		1.5 mg/m ²	1. ve 5.	IV puşe
(♣) Ifosfamid +mesna		1.8 mg/m ²	1-5	24 st'lik infüzyon
		%100		
(□) DTIC		250 mg/m ²	1-5	30 dk. IV infüzyon
(■) Adriamycin		20 mg/m ²	1-3	IV 4 saatlik infüzyon

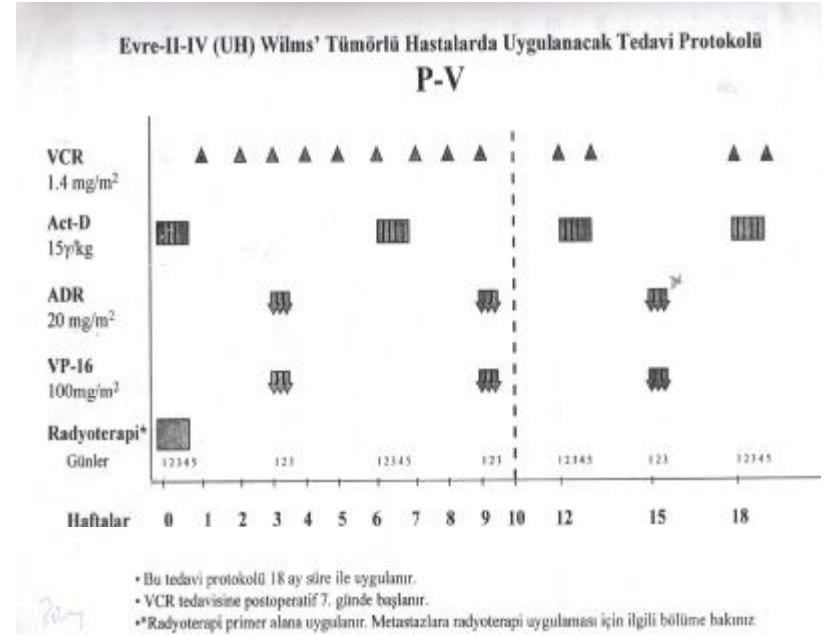
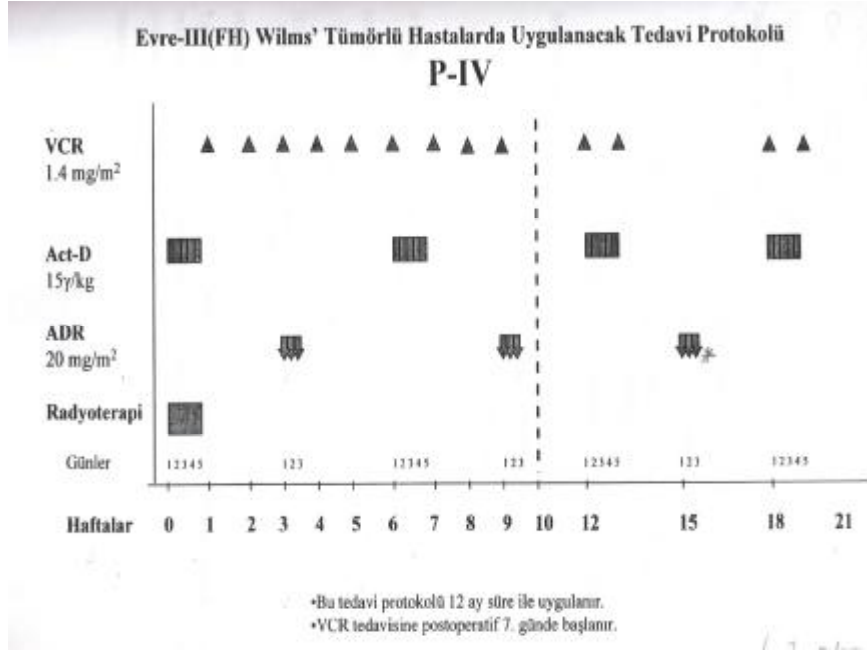
A₃ BLOK (VIDA)



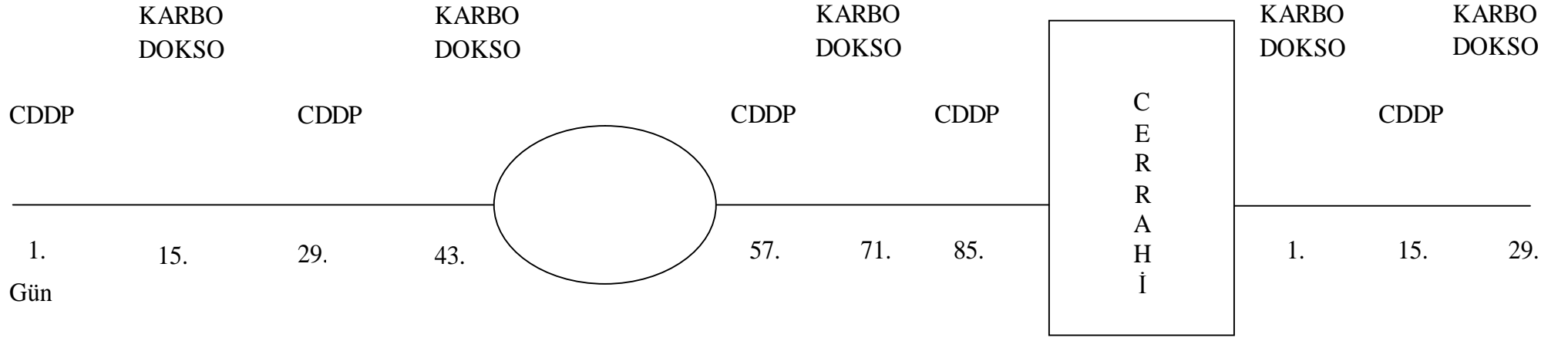
* A₃ blok bitiminden 24 saat sonra "hematopoietic growth faktör" başlanır. [G-CSF / GM-CSF]

* <1 yaş veya <10 kg olan hastalarda doz kg başına olarak hesaplanır.
Kg başına doz= M² başına doz / 30

Ek 6: Wilms tümör tedavi protokolü



Ek 7: Hepatoblastom tedavi protokolü



CDDP → Sisplatin 80 mg/m², 24 h IV inf.

DOKSO → Doksorubisin 60 mg/m², 48 h IV inf.

KARBO → Karboplatin 500 mg/m², 1 h IV inf.

Ek 8: Hodgkin lenfoma tedavi protokolü-1

COPP TEDAVİSİ

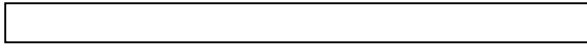
Siklofosfamid
600 mg/m²/doz IV



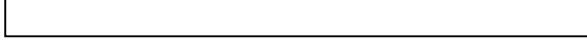
Vinkristin
1,5 mg/m²/doz IV



Prednizolon
40 mg/m²/gün PO



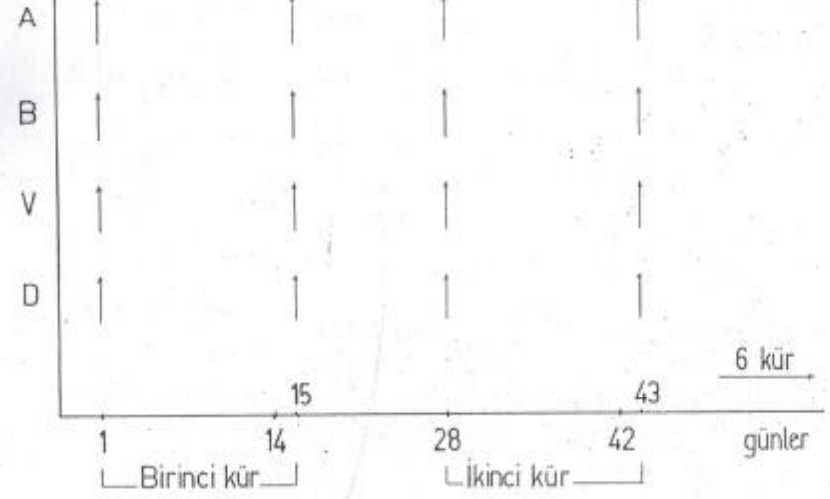
Prokarbazin
100 mg/m²/gün PO



1. 8. 14.
Günler

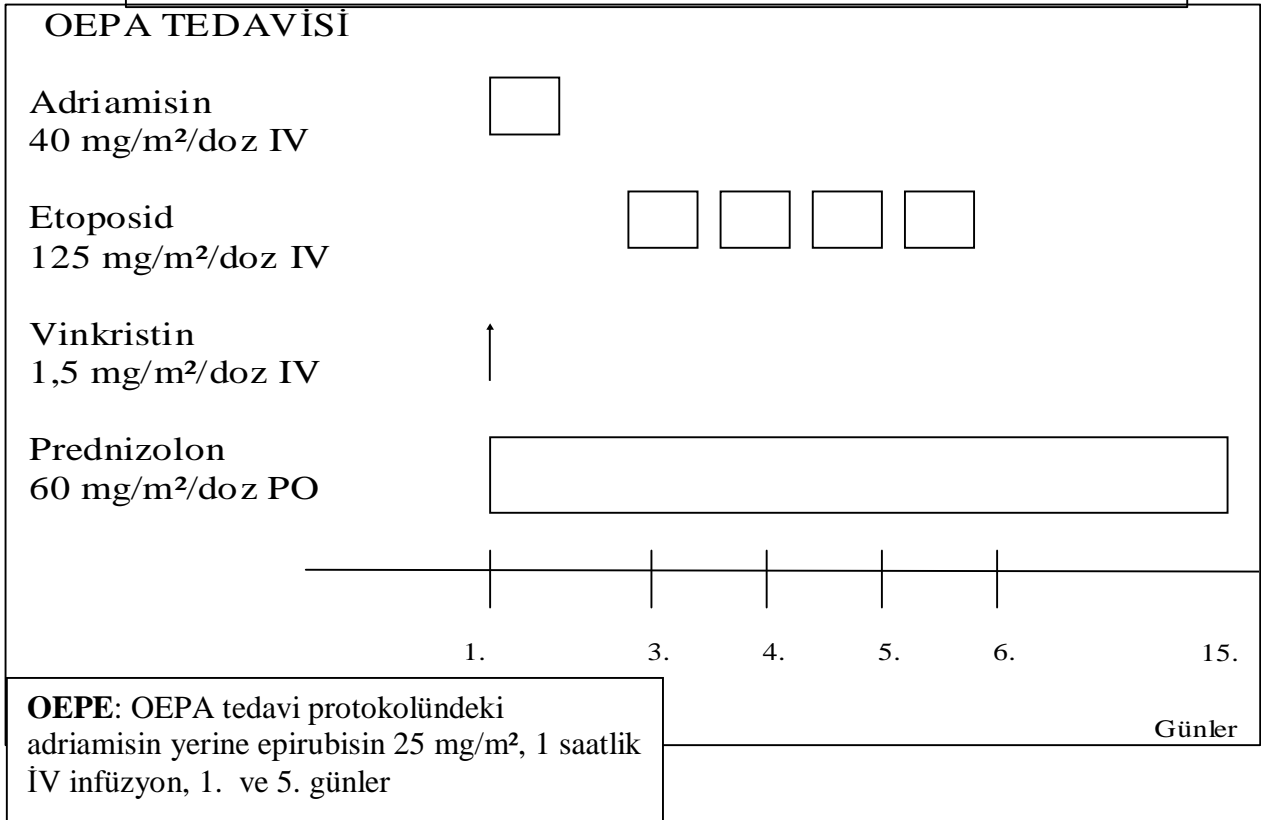
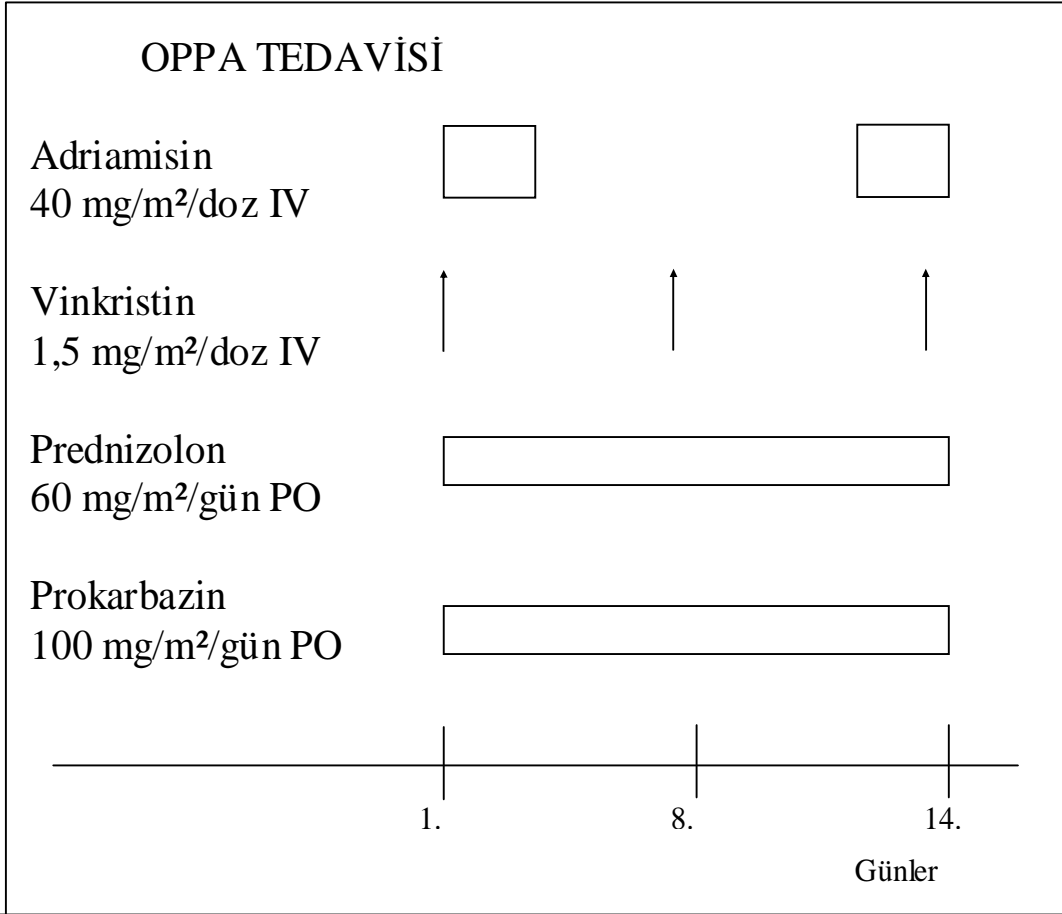
MOPP tedavisi: COPP tedavisindeki siklofosfamid yerine meklorezamin 6 mg/m²
ABED tedavisi: ABVD tedavisindeki vinkristin yerine etoposid 200 mg/m²

ABVD tedavi protokolü

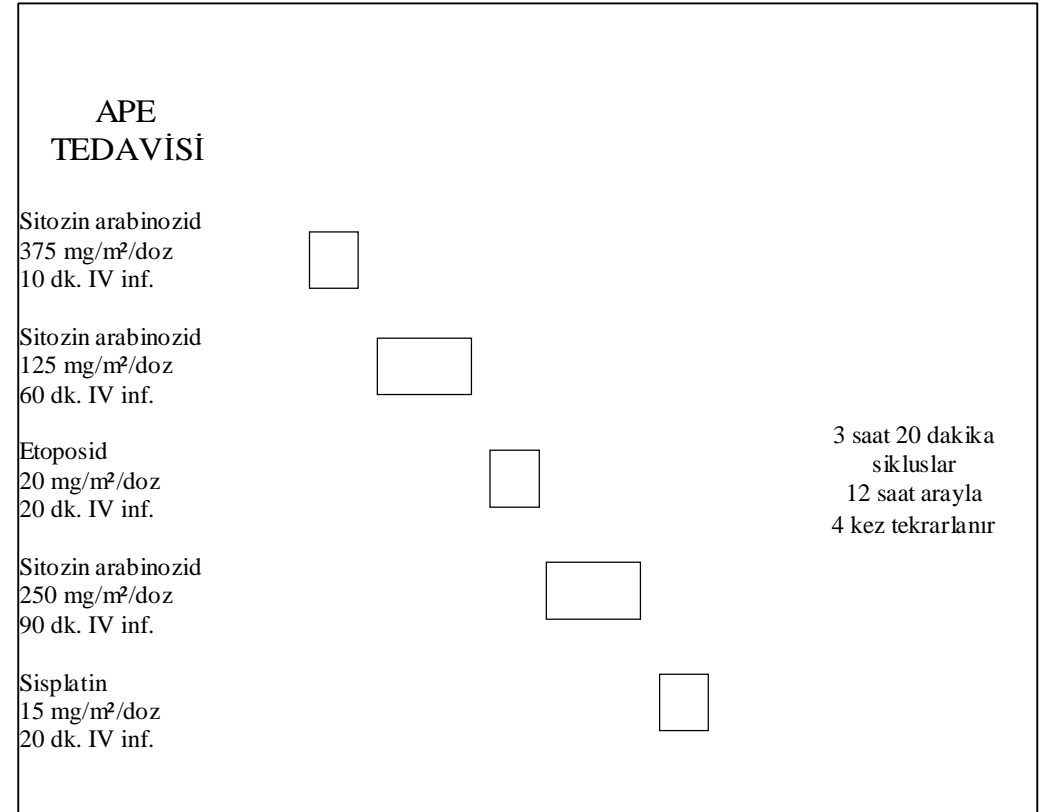
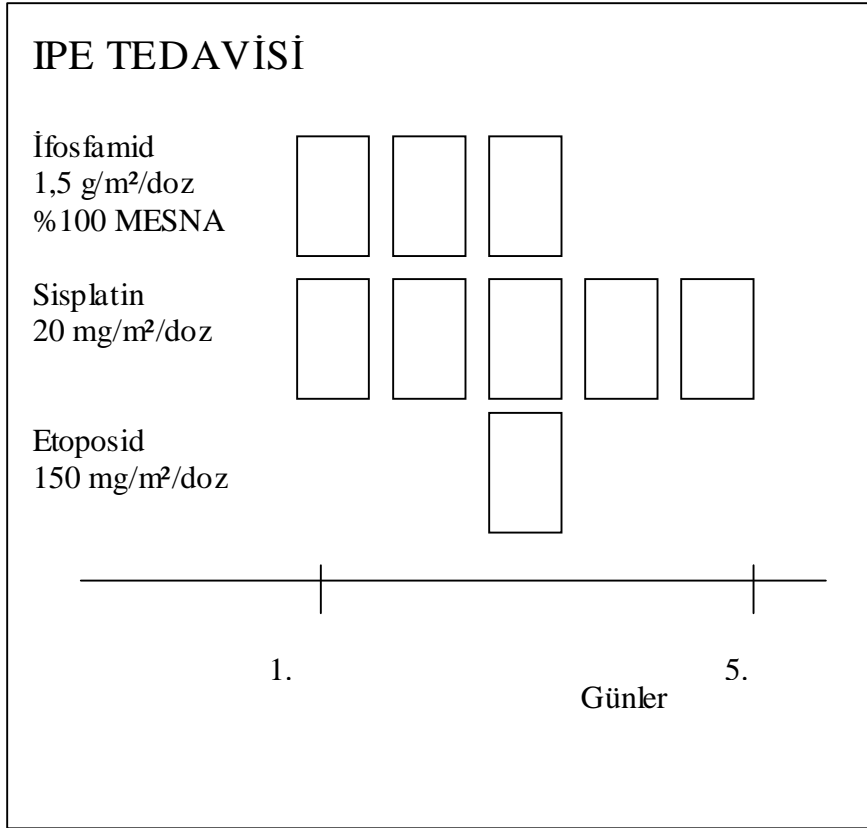


A, Adriamisin, 25 mg/m², IV
B, Bleomisin, 10 mg/m², IV
V, Vinorelbine, 6 mg/m², IV
D, Doxorubicin, 30 mg/m², IV

Ek 8: Hodgkin lenfoma tedavi protokolü-2



Ek 8: Hodgkin lenfoma tedavi protokolü-3



Ek 9: Yumuşak doku sarkom tedavi protokolü

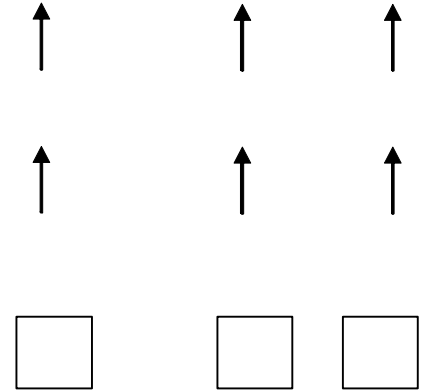
VACA			VAIA			EVAIA		
WEEK	13	16	WEEK	1	1	WEEK	1	4
VINCISTINE (VCI)	1.5 mg/m ² /doz days 1 and 21		VINCISTINE (VCI)	1.5 mg/m ² /doz days 1 and 21		VINCISTINE (VCI)	1.5 mg/m ² /doz days 1 and 21	
ADRIAMYCIN (ADR)	20 mg/m ² /doz (H test) days 1,2,3		ADRIAMYCIN (ADR)	20 mg/m ² /doz (H test) days 1,2,3		ADRIAMYCIN (ADR)	20 mg/m ² /doz (H test) days 1,2,3	
CYCLOPHOSPHAMIDE (CYC)	1200 mg/m ² /doz (H test) days 1 and 21		IFOSFAMIDE (IFO)	2000 mg/m ² /doz (H test) days 1,2,3 and 21,22,23		IFOSFAMIDE (IFO)	2000 mg/m ² /doz (H test) days 1,2,3 and 21,22,23	
MESNA	1200 mg/m ² /doz (H test) (Starting dose 50+30%) days 1 and 21		MESNA	2000 mg/m ² /doz (H test) (Starting dose 50+30%) days 1,2,3,4 and 21,22,23,24		MESNA	2000 mg/m ² /doz (H test) (Starting dose 50+30%) days 1,2,3,4 and 21,22,23,24	
ACTINOMYCIN D (AMN)	0.5 mg/m ² /doz (H test) days 21,22,23		ACTINOMYCIN D (AMN)	0.5 mg/m ² /doz (H test) days 21,22,23		ACTINOMYCIN D (AMN)	0.5 mg/m ² /doz (H test) days 21,22,23	

VAC TEDAVİSİ

Vinkristin
1,4 mg/m²/doz

Adriamisin
60 mg/m²/doz

Siklofosfamid
600 mg/m²/doz
% 100 MESNA



1 3 6

Günler

IRS V regimen 52

6.2 Treatment Outline:

6.2.1 Subgroup A (Regimen 52):
Initial Chemotherapy + Radiotherapy for IRS-V/ STS: Subgroup A - Patients with Embryonal, Botryoid, and Spindle Cell Rhabdomyosarcoma, or Ectomesenchymoma, Regimen 52.

Week:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V		V	V	V	V	V	V	V	V				
A				A			A*			A			A

* (XRT if indicated) →→→→→→→→→→

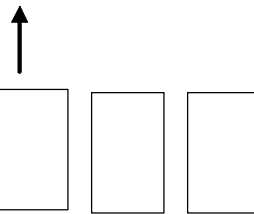
This 12-week chemotherapy cycle is administered for a total of 4 times, beginning at Weeks 0, 12, 24, and 36 and finishing on week 45.

VIC TEDAVİSİ

Vinkristin
1,4 mg/m²/doz

İfosfamid
1,5 g/m²/doz
% 100 MESNA

Karboplatin
500 mg/m²/doz



Günler

1. 2. 3.

Detailed treatment schedule diagram for VIC regimen showing drug administration on weeks 1, 2, and 3. Vinkristin is administered on week 1. İfosfamid and % 100 MESNA are administered on weeks 1, 2, and 3. Karboplatin is administered on week 3.

Ek 10: ICE, BEP, LMT 89, IPOG 92 tedavi protokolleri

ICE TEDAVİSİ

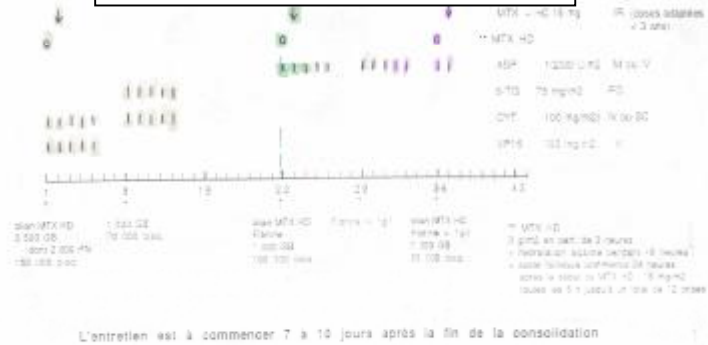
İfosfamid
1,5 g/m²/doz
%100 MESNA

Etoposid
100 mg/m²/doz

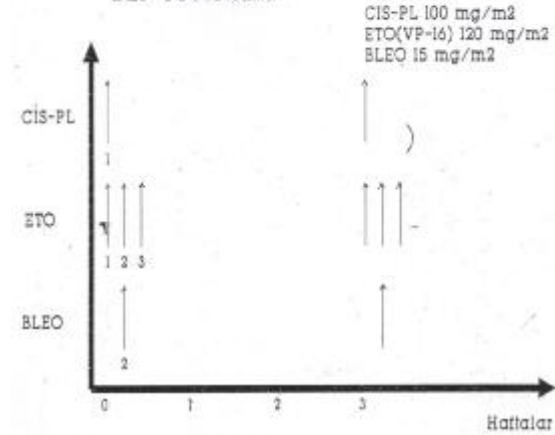
Karboplatin
400 mg/m²/doz



LMT 89 TEDAVİ PROTOKOLÜ



BEP Protokolu



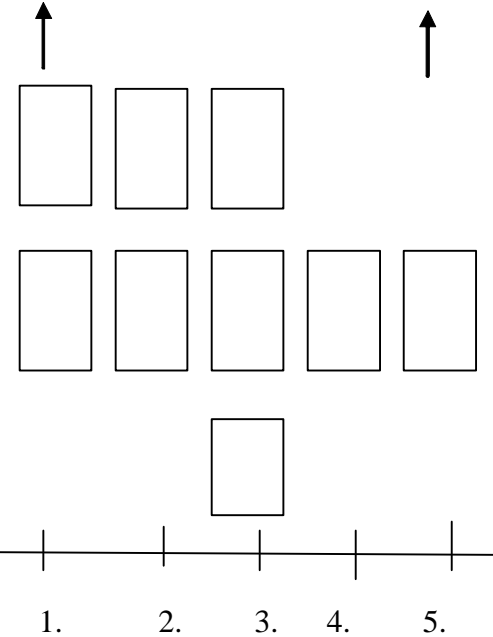
IPOG 92 TEDAVİ PROTOKOLÜ

Vinkristin
1,4 mg/m²/doz

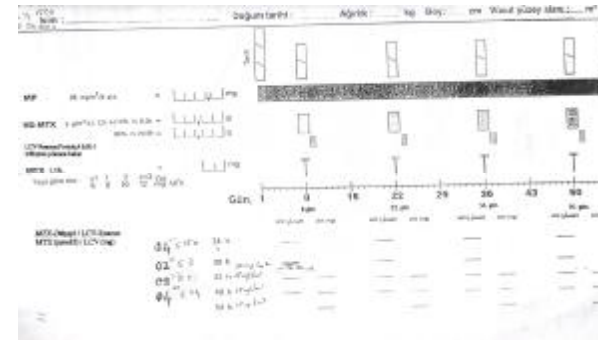
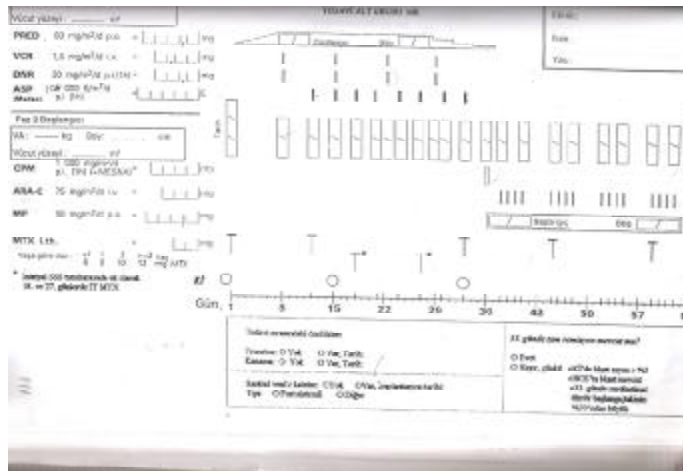
İfosfamid
1,5 g/m²/doz
%100 MESNA

DTIC
250 mg/m²/doz

Epirubisin
75 mg/m²/doz



Ek 11: ALL BFM tedavi protokolü



ALL REZ BFM

5.3 F1-Block

Medikament	Applikasyon	Dosierung	Tag				
Dexametazon DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5
Vincristin VCR	intravenöz	1.5 mg/m ² /d	1				6
Methotrexat MTX	36 h Infusion	1 g/m ²	1				
PEG-Asparaginaz PEG-ASP*	2 h Infusion	1000 U/m ²				4	
Methotrexat MTX	intratekal	altersabhängig	1				
Cytarabin ARA-C	intratekal	altersabhängig	1				
Prednison PRED	intratekal	altersabhängig	1				

* Bei allergischer Reaktionsstiller Inaktivierung Alternativpräparat verwenden
Bei einer ZNS-Blockierung ist am Tag 5 die intratekale Zytostatikatherapie zu wiederholen

5.4 F2-Block

Medikament	Applikasyon	Dosierung	Tag				
Dexametazon DEXA	oral	20 mg/m ² /d	1	2	3	4	5
Vincristin VCR	intravenöz	1.5 mg/m ² /d	1				
Cytarabin ARA-C	3 h Infusion	2 x 3 g/m ² /d	1	2			
PEG-Asparaginaz PEG-ASP*	2 h Infusion	1000 U/m ²				4	
Methotrexat MTX	intratekal	altersabhängig					5
Cytarabin ARA-C	intratekal	altersabhängig					5
Prednison PRED	intratekal	altersabhängig					5

* Bei allergischer Reaktionsstiller Inaktivierung Alternativpräparat verwenden

Ek 12: Yüksek doz kemoterapi ve otoplog kök hücre desteği (KİT) protokolleri

**NÖROBLASTOM YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG PERİFERİK
KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİ**

Karboplatin 300 mg/m²/gün : -7,-6,-5,-4. günler (total 1200 mg/m²) 24 saat İV infüzyon

Etoposid 200 mg/m²/gün : -7,-6,-5,-4. günler (total 800 mg/m²) 24 saat İV infüzyon

Melphelan 50 mg/m²/gün : -7,-6,-5,-4. günler (total 200 mg/m²) 30 dakika İV infüzyon

-3,-2,-1. günler : Dinlenme

0. gün : Otoplog periferik kök hücre ürünün verilmesi

**Hodgkin ve hodgkin dışı lenfomada
kök hücre transplantasyon hazırlık rejimi**

BEAM PROTOKOLÜ

Tarih						
Günler	-7. gün	-6. gün	-5. gün	-4. gün	-3. gün	-2. gün
Karmustin 300 mg/m ²	X					
Etoposid 200 mg/m ²		X	X	X	X	
Sitozin arabinozid 200 mg/m ² , 12 saatte bir		X X	X X	X X	X X	
Melfalan 140 mg/m ²						X