



ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ONKOLOJİ BİLİM DALI

**TRASTUZUMAB VE ANTRASİKLİN İÇEREN REJİMLER İLE
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ MEME KANSERLİ HASTALARDA
TEDAVİNİN ARTERİYEL SERTLİK ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM YERSAL

DANIŞMAN

Prof. Dr. SABRİ BARUTCA

AYDIN- 2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ONKOLOJİ BİLİM DALI

**TRASTUZUMAB VE ANTRASİKLİN İÇEREN REJİMLER İLE
ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ MEME KANSERLİ HASTALARDA
TEDAVİNİN ARTERİYEL SERTLİK ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM YERSAL

DANIŞMAN
Prof. Dr. SABRİ BARUTCA

AYDIN- 2014

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı bünyesinde tamamlamış olduğum yan dal eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım başta Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nezih Meydan ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sabri Barutca'ya,

Tıp Fakóltesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Abdülvahit Yükselen ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürhan Kadıköylü başta olmak üzere rotasyon eğitimi aldığım ve birlikte çalıştığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri ve mensuplarına;

Tez çalışmamı gerçekleştirmekte katkıları olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Akdam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ufuk Eryılmaz ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Ünübol'a;

Yan dal eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm doktor ve hemşirelere arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili kızım Zeynep Ada'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Özlem YERSAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. HER2 pozitif meme kanseri	3
2.2. HER2 pozitif meme kanserinde adjuvan tedavi yaklaşımları	5
2.3. Antrasiklinler, trastuzumab ve kardiyotoksisite	8
2.4. Arteriyel Sertlik	11
2.5.Kemoterapi ve Arteriyel Sertlik	16
3.GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Dışlama Kriterleri	17
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü	17
3.4. İstatistiksel Yöntemler	18
3.5.Etik Kurulu Onayı	19
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7.ÖZET	38
8.SUMMARY	40
9.KAYNAKLAR	41

TABLO DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
I	Adjuvan trastuzumab çalışmalarında hastaların özellikleri	5
II	Adjuvant Trastuzumab Çalışmalarında Tedavi Şemaları	7
III	Antrasiklin Tedavileri ve Kardiyotoksisite Mekanizmaları	8
IV	Demografik Özellikler	20
V	Meme Kanserinin Özellikleri	21
VI	Labarotuvan parametreleri	22
VII	Hastaların Tedavi Özellikleri	23
VIII	Mobilograf ölçüm sonuçları	24
IX	Uygulanan Tedaviler ve Nabız Dalga Hızı	26
X	Lokal Bölgesel Tedaviler ve Arteriyel Sertlik	28
XI	Menapozal Durum ve Nabız Dalga Hızı	28

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa
I	HER2 hücre içi aktivitesi	3
II	Nabız dalga hızı ölçümü	12
III	İleri dalga, yansıyan dalga ve bunların birleşik formları	13
IV	Aort basınç dalgası grafiği ve komponentleri	14
V	Yaş ve nabız dalga hızı ilişkisi	25
VI	Hasta Grubunda Hormonoterapi ve Nabız Dalga Hızı	27
VII	Hasta Grubunda Yaş ve Nabız Dalga Hızı	29
VIII	Hasta Grubunda Sistolik Kan Basıncı ve Nabız Dalga Hızı	29
IX	Hasta Grubunda Menapozal Durum ve Nabız Dalga Hızı	30
X	Postmenopozal Hastalarda Nabız Dalga Hızı	30

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

Akt	Protein kinaz B
AB	Augmentasyon Index, Artırma göstergesi
BRCA	Breast cancer
CISH	Kromogenik insitu hibridizasyon
CK	Sitokeratin
ÇAAB	Çevresel Ana Arteriyel Basıncı
ÇDKB	Çevresel Diyastolik Kan Basıncı
ÇNB	Çevresel Nabız Basıncı
ÇSKB	Çevresel Sistolik Kan Basıncı
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EGFR	Epidermal growth faktör reseptörü
ER	Östrojen reseptörü
FISH	Florosan in Situ Hibridizasyon
HER2	Epidermal büyüme faktörü reseptörü-2
IHC	İmmünohistokimya
MAPK	Mitojen-aktive protein kinaz
MDKB	Merkezi Diyastolik Kan Basıncı
MNB	Merkezi Nabız Basıncı
MSKB	Merkezi Sistolik Kan Basıncı
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NCCN	National KOMPrehensive Cancer Network
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NDH	Nabız dalga hızı
PI3K	Fosfotidil 3 kinaz
PR	Progesteron reseptörü
RAF	Reseptör aktivasyon faktörü
RAS	Rat sarKoma enzim
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra kanserle ilişkili mortalitenin en sık ikinci nedenidir. Erken tanı ve tedavi alanındaki gelişmeler sonucunda erken evre meme kanserli hastaların kür oranlarında belirgin bir artış sağlanmıştır. Prognozdeki bu iyileşme nedeniyle, günümüzde erken evre meme kanseri hastalarında, kanser kemoterapisinin geç yan etkileri daha fazla önem kazanmıştır.

Meme kanseri hastalarının %25-30 kadarında insan epidermal büyüme faktör reseptör 2 (HER2) aşırı ekspresyonu gözlenir ve kötü prognozla ilişkilidir. Trastuzumab, HER2 tirozin kinaza karşı etkili, IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Klinik onkolojide trastuzumab kullanımı ile HER2 pozitif hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım artışı gösterilmiştir. Trastuzumab ile birlikte kullanılabilecek kemoterapi rejimleri geniş ölçekli prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. Günümüzde, antrasiklin tabanlı kemoterapi ardından taksan ve trastuzumab kombinasyonu en sık tercih edilen rejimdir ve antrasiklin içermeyen rejimlerin etkinliğini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Trastuzumab kullanımını kısıtlayan en önemli faktor kardiyak yan etkileri (kardiyotoksisite) dir. Trastuzumab kardiyotoksisitesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) üzerinde asemptomatik azalma ve daha az oranda da klinik kalp yetmezliği ile karakterizedir. Antrasiklinler ile de akut ve kronik kardiyotoksisite görülebilir. Kronik toksisite klinikte kardiyomyopati olarak gözlenir ve kümülatif antrasiklin dozu ile ilişkilidir. Klinik çalışmalarda trastuzumab ile adjuvan tedavi alan hastalarda %5-10 oranında sol ventrikül disfonksiyonu ve konjesif kalp yetmezliği bildirilmiştir. Bu oran antrasiklin ve trastuzumabın birlikte kullanımında %27'ye kadar yükselmektedir.

Tanıdan sonra 5 yıldan daha uzun yaşam sağlanan meme kanseri, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin-dışı lenfoma hastalarında kardiyovasküler hastalıklar erken morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Günümüzde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için antrasiklin kümülatif dozu 450 mg/m^2 ile sınırlandırılmaktadır. Ancak bu sınırlama ile ulaşılan düşük dozların veya tedaviye diğer bir kardiyotoksik ajan olan trastuzumabın eklenmesinin erken subklinik kardiyovasküler hasara yol açıp açmadığı iyi belirlenmemiştir ve bu hasarı gösterebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Arteriyel sertlik

ileriki dönemlerde gelişecek kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve subklinik kardiyak hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir

Vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik aterosklerotik sürecin önemli göstergeleridir ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörleridir. Arterial sertlik özellikle hipertansiyon ve diabetes mellitus tanılı hastalarda miyokard infarktüsü (M.İ.), inme ve kalp yetmezliği patofizyolojisinde de yer almaktadır. Arteriyel dilatasyon, intima-media kalınlaşması ve artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Aort arteriyel sistemin en önemli kapasitans damarlarından biri olup artan esneklik kaybı durumunda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp ve damar hastalıklarına bağlı mortalite artışını önceden işaret etmektedir.

Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle kardiyotoksik olduğu bilinen trastuzumab ve antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri almış, kanser nüksü ve kalp yetmezliği gelişmeksizin izlenen hastalarda arterial sertlik düzeyi ölçülerek, uzun dönemde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar yönünden risk durumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

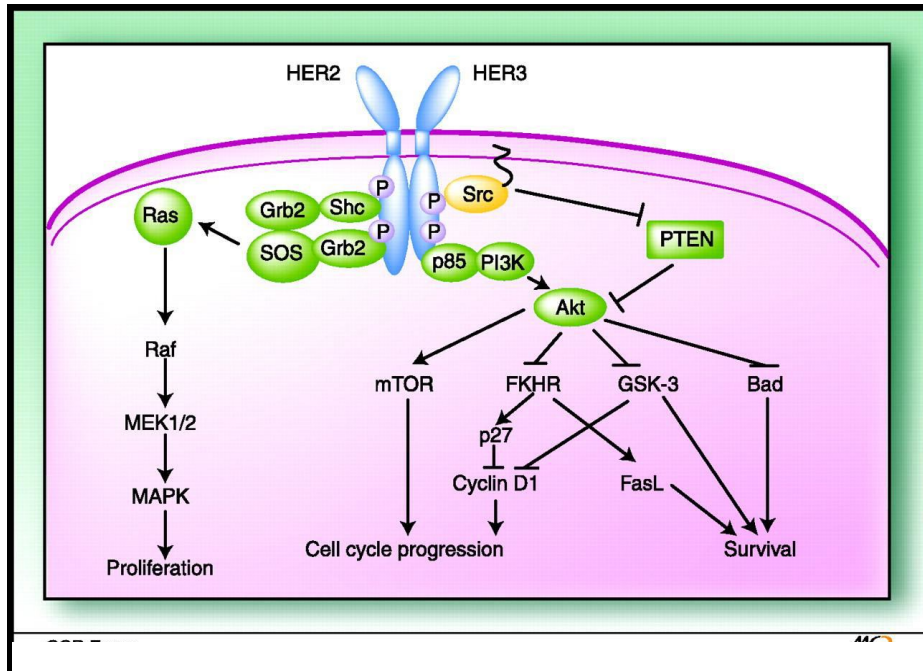
2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDERMAL BÜYÜME RESEPTÖRÜ-2 (HER-2) POZİTİF MEME KANSERİ

2.1.1.Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR-HER) ailesi; HER1 (EGFR/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) ve HER4 (ErbB4) olmak üzere dört üyeden oluşur(1). Epidermal büyüme faktörü reseptörleri, transmembran glikoproteinlerdir ve ligand bağlayan ekstraselüler bölge, transmembran bölge ve tirozin kinaz aktivitesine sahip sitoplazmik bölge olmak üzere üç bölgeden oluşurlar(2). Bu reseptörler, ekstraselüler bölgelerine büyüme faktörlerinin bağlanmasıyla, homodimer veya heterodimer oluşturarak tirozin kinaz aktivitesi kazanırlar. Bu ailenin bir üyesi olan HER2 reseptörü, 17q21 lokusunda bulunan HER2 proto-onkogeni tarafından kodlanır(3). Bu reseptörün ligandı yoktur, membrandaki diğer reseptörler ile homo veya heterodimerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla aktive olur(4). Bu aktivasyon, en önemlileri Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt olan sinyal yollarının aktive olması ile sonuçlanır; Ras/Raf/MAPK yolağının aktive olması, tümör büyümesinde rol alan genlerin transkripsiyonunu artırırken, PI3K/Akt aktivasyonu, hücre proliferasyonu için gerekli proteinlerin sentezini artırır ve apoptozisi inhibe eder (5) (Şekil I)

Şekil I. HER 2 Hücre İçi Aktivitesi



Artmış HER2 ekspresyonu bu yolakları aktif tutarak sürekli hücre büyümesine yol açar. HER2 aşırı ekspresyonu veya mutasyonu oluşan hücrelerde reseptör homodimerizasyonu artarak kontrolsüz HER2 aktivitesi oluşur (6). Bu durum HER2'yi pek çok kanserin tedavisinde önemli bir hedef haline getirmiştir.

Meme kanserinde HER2 pozitifliği immunohistokimyasal yöntemlerle HER2'nin 3(+) saptanması veya Florosan İn Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile gen amplifikasyonunun gösterilmesiyle saptanır (7). Meme kanserli hastaların %20-25'i HER2 pozitifdir (8).

Meme kanserinde HER2 pozitifliği hem prognostik, hem de prediktif önem taşır (9). HER2 pozitif tümörler, artmış hücre büyümesi ve proliferasyonu sonucu daha yüksek dereceli (grad) olmaya eğilimlidirler ve doğrudan anti-HER2 etkili tedavilerinde artmış yineleme riski ve daha kısa sağkalım gösterirler. Son 10 yılda kullanıma giren HER2'yi hedef alan tedaviler sayesinde prognozda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Bu tedaviler Monoklonal antikorlar ve reseptörün tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri olarak iki ana gruba ayrılabilir.

HER2 aşırı ekspresyonu ya da amplifikasyonu prognostik bir faktör olmanın yanı sıra, p185 onkoproteinin ekstrasellüler bölgesini hedefleyen monoklonal bir antikor olan trastuzumab ya da oral tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib gibi HER2'ye doğrudan etkili tedaviler içinde prediktif faktör olarak rol oynar. Ayrıca, HER2 pozitif tümörler, diğerlerine göre daha düşük hormon reseptör düzeyleri göstermeye eğilimlidirler ve bu hormon reseptörleri pozitif olduğu zaman bile endokrin tedavilere kısmen de olsa dirençlidirler (10).

2.1.2. Trastuzumab

Trastuzumab HER2'nin ekstrasellüler kısmına bağlanarak dimerizasyonunu engelleyen bir monoklonal antikordur. Trastuzumab antitümöral etkisini, sinyal iletimini engellemesi ve hücre siklusunu durdurması yanında, antikor bağımlı hücresel sitotoksitenin aktivasyonu, HER2 reseptörünün ekstrasellüler kısmının proteolitik olarak ayrılmasının inhibisyonu, apoptozisin indüklenmesi, angiogenезin inhibisyonu ve DNA hasarı tamirinin önlenmesi yollarıyla da gösterir(11-14). Prospektif, randomize beş klinik çalışmada, HER2 pozitif meme kanserli hastalarında adjuvan tedavide kemoterapiye, trastuzumabın eklenmesi araştırılmıştır (15-19). Bu çalışmalarda farklı adjuvan kemoterapi rejimleri ile birlikte, farklı şekillerde

trastuzumab kullanımınarağmen, tümünde kısa süreli takip sonrasında bile hastaliksız sağkalım (ortalama %50 risk azalması) ve genel sağkalım parametrelerinde anlamlı gelişmeler gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak HER2 pozitif meme kanserinde 2006 yılında adjuvan tedavide standart kemoterapi ile trastuzumabın birlikte kullanımını onaylamıştır.

2.2.HER2 POZİTİF HASTALARDA ADJUVAN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Trastuzumab'ın adjuvan tedavideki etkinliği 13.000'den fazla HER2 pozitif hastayı kapsayan beş uluslar arası çalışma (NSABP B-31/NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006, FinHer) ile gösterilmiştir. Tüm adjuvan trastuzumab çalışmalarında olgulara lumpektomi veya mastektomi uygulanmış ve immünohistokimya (IHC) ile 3(+) ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ya da kromogenik in situ hibridizasyon (CISH) ile pozitif (FinHer çalışması) olan invaziv meme kanserli hastalar incelenmiştir. Tüm çalışmalarda dahil edilme kriterleri nod pozitif hastalık veya yüksek riskli nod negatif hastalık varlığıdır. Yüksek riskli nod negatif hastalık tümör çapı 1 cm. üzerinde ve hormon reseptörü negatif veya tümör çapı 2 cm.'nin üzerinde olan hormon reseptörü pozitif hastalık olarak değerlendirilmiştir.

Tablo I. Adjuvan trastuzumab çalışmalarında hastaların özellikleri

	HERA	NSABP B-31/ NCCTG N9831	BCIRG 006	FinHer
Olgu Sayısı (n)	5090	5535	3322	232
Yaş < 50	51	51	52	51
Nod Negatif	32*	5.7	29 ^Ω	16 [¥]
Derece 3	60	69	NA	65
Taksan Tabanlı KT	26	100	100	50
Endokrin Tedavi	46	52	54	

HERA: Herceptin Adjuvant, BCIRG: Breast Cancer International Research Group, NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, FinHer: The Finland Herceptin , NA: veri yok, KT: kemoterapi.

*Tümör 1 cm üzerindedir, ^ΩDiğer konkomittan risk faktörleri vardır; [¥]Tümör boyutu 2 cm ve PR negatiftir.

Bununla birlikte, HER 2 (+) tümörlerde 1 cm.den küçük nod negatif hastalarda bile yineleme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle; klinik çalışmalarda 1 cm altındaki tümörlerde adjuvan trastuzumab tedavisinin yararı direk olarak gösterilmemiş olmakla birlikte, National KOMPrehensive Cancer Network (NCCN) HER2 pozitif nod negatif kadınlarda 0,6-1 cm. çaplı tümörlerde ve aksiller lenf nodu metastazı ≤ 2 mm. olanlarda kemoterapi ile birlikte trastuzumab kullanılabileceğine işaret etmektedir(20).

Adjuvan tedavide, çeşitli kemoterapi rejimleri ile birlikte trastuzumab uygulamasının etkinlik ve tolerabilitesini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda en fazla öne çıkan şemalar antrasiklin tabanlı kemoterapileri izleyen taksan ve trastuzumab kombinasyonlarıdır. Trastuzumab tedavisinin süresi üzerinde yapılan çalışmalarda erken evre hastalarda 12 aylık kullanımı ile genel sağkalım (OS) artışı gösterilmiş ve iki yıllık kullanım bir yıldan yararlı bulunmamıştır. Adjuvan trastuzumab ile OS artışı ilacın kemoterapi ile eş zamanlı kullanımında ortaya çıkmaktadır.

Tablo II. Adjuvan Trastuzumab Çalışmalarında Tedavi Şemaları

Çalışmanın Adı	Kemoterapi Rejimi	
	İlk Kısım	İkinci Kısım
HERA	Herhangi bir KT rejimi	İzlem
		Trastuzumab 3 haftada bir (1 yıl)
		Trastuzumab 3 haftada bir (2 yıl)
NCCTG N 9831	AC (4 kür)	Paklitaksel haftada bir (12 kür)
		Paklitaksel haftada bir (12 kür), ardından Trastuzumab haftada bir (1 yıl)
		Paklitaksel haftada bir (12 kür) +Trastuzumab haftada bir (1 yıl)
BCIRG 006	AC (4 kür)	Dosetaksel 3 haftada bir (4kür)
		Dosetaksel 3 haftada bir (4 kür) +Trastuzumab haftada bir (1 yıl)
	Dosetaksel+Karboplatin+Trastuzumab 3 haftada bir (6 kür)	Trastuzumab 3 haftada bir (1 yıla tamamlanmış)
FinHER	Dosetaksel 3 haftada bir (3 kür) veya Vinorelbin haftada bir (9 kür)	CEF 3 haftada bir (3 kür)
	Dosetaksel 3 haftada bir (3 kür) +Trastuzumab haftada bir (9 kür) veya Vinorelbin+Trastuzumab haftada bir (9 kür)	

HERA: Herceptin Adjuvant, BCIRG: Breast Cancer International Research Group, NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, FinHer: The Finland Herceptin, NA: veri yok, KT: kemoterapi, AC: Doksorubisin+Siklofosfamid.

2.3 ANTRASİKLİNLER, TRASTUZUMAB VE KARDİYOTOKSİSİTE

2.3.1. Doksorubisin ve Kardiyotoksisite

Antrasiklin tedavilerinde ortaya çıkan kardiyak yan etkiler (kardiyotoksisite), sitoplazmik ve nükleer membran, sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve deoksiribo nükleik asitte serbest radikaller aracılığıyla oluşan membran lipid peroksidasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Patogeneizde, ağırlıklı olarak serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artış ve antioksidan enzimlerde azalma sorumlu tutulmuştur (21). Bununla birlikte reaktif oksijen ürünlerini bağlayan ajanların etkisiyle doksorubisin ile ilişkili kardiyotoksistenin azaldığı gösterilememiştir(22). Antrasiklinler ile oluşan akut kardiyotoksistenin açıklanması amacıyla çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (Tablo III).

Tablo III. Antrasiklin Tedavileri Kardiyotoksisite Mekanizmaları

• Oluşan serbest radikallerin etkisi • Mitokondriyal hasar • Lipid peroksidasyonu • Na-K-ATP’az aktivitesinde azalma • Antrasiklinlerin DNA’ya bağlanması • Koenzim Q10’un inhibisyonu • Antrasiklinlerin Ca, Mg, Cu ve Zn gibi +2 yüklü katyonlara bağlanması • Tümör Nekrozis Faktör-α ve İnterlökin-2 salınımı • Sarkolemmal Ca⁺⁺ transportundaki değişiklikler • Tümöral sitokin salınımı • Detoksifikasyon enzimlerinin inhibisyonu • Miyokardiyal endojen antioksidan seviyelerinin azalması

Güncel olarak; doksorubisine bağlı kardiyotoksisteden topoizomerez-2 inhibisyonunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(23). Kanseri hücrelerinde

antrasiklinlerin hedef enzimi topoizomeraz-2 dir. Doksorubisin, hem DNA hem de topoizomeraz-2'ye bağlanarak hücre ölümünü tetikler. İki farklı topoizomeraz enzimi bulunmaktadır. Topoizomeraz-2 α kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilir ve inhibisyonu doksorubisinin antitümör etkisinde rol oynar. Erişkin kardiyomyositleri ise topoizomeraz-2 β eksprese ederler. Topoizomeraz-2 β ile doksorubisinin bağlanması, DNA çift sarmal kırıkları oluşturarak hücre ölümünü tetikleyebilir.

Antrasiklin tedavisi sonrasında görülen kardiyak toksisite, kümülatif doza bağlı olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Üç haftalık aralıklarla uygulanan standart kemoterapi rejimlerinde kümülatif dozun 450 mg/m²'yi geçmesi durumunda kardiyotoksite riskinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Kümülatif doksorubisin dozu 450 mg/m²'ye ulaşan hastalarda kardiyotoksisite görülme sıklığı %2,7'dir. Kümülatif doz 550mg/m²'yi geçtiğinde konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %6–7 arasındayken, 600mg/m²'yi geçen dozlarda %15, 700mg/m²'yi geçen dozlarda %30, 1000mg/m²'yi geçen dozlarda %50'ye ulaşmaktadır. Yapılan birçok çalışma kümülatif dozun 550mg/m²'yi aşmasının major risk faktörü olduğunu göstermiştir. Daha düşük dozlarda kardiyotoksite gelişimi gösterilmişse de bunlar daha çok bireysel duyarlılık farklarına bağlanmıştır. Epirubisin için toksik kümülatif doz 900 mg/m² olarak tanımlanmıştır(24).

Kardiyak toksisite görülme zamanına göre akut, subakut ve geç dönem olmak üzere üç şekilde ortaya çıkabilir. Akut dönemde; repolarizasyon anormallikleri, sinüs taşikardisi, QT intervalinde uzama, QRS voltajında azalma gibi ritim sorunları, hipotansiyon ve kardiyak fonksiyonlarda hafif bozulma görülebilir. Doksorubisin infüzyonuna başlanmasının ardından 24 saat içinde gelişen miyokardit-perikardit sendromları bildirilmiştir. Ancak ortaya çıkan bu durumlar geri dönüşümlüdür ve kalpte kalıcı hasara yol açmaz. Subakut dönem; birkaç hafta ile bir yıl arasında değişen sürede toksisite bulguları ortaya çıkabilir. Bu dönemde kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopati görülebilir; etki kalıcıdır ve %60 mortaliteye neden olur. Geç dönem kardiyotoksisite; tedaviden sonra 1-20 yıl arasında gelişir, kalp yetmezliği bulguları ve kardiyak fonksiyon bozuklukları izlenebilir. Geri dönüşümsüz miyosit hasarı, miyokard kitlesinde azalma ve ilerleyici fibrozis kardiyak fonksiyon bozukluğunun nedenleridir (25,26).

Antrasiklin kardiyotoksitesisi görülme sıklığı %0,4-9 arasında değişmektedir. Myokardın geri dönüşümsüz hasarı ile sonuçlanan kardiyotoksistede mortalite %60'ın üzerindedir(27).

2.3.2. Trastuzumab ve Kardiyotoksiste

Trastuzumab tedavisi altında kardiyotoksiste, genellikle SVEF'da asemptomatik azalma ve daha az sıklıkta ise klinik kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkar. Trastuzumab kardiyotoksitesisi kümülatif dozla ilişkili değildir, tedavinin kesilmesi sonrasında büyük oranda düzelir ve bu durumda ilacın yeniden başlanması genellikle tolere edilebilir. Trastuzumab tedavisinde kardiyak yan etkilerin fizyopatolojik mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir (28-30). Trastuzumab'a bağlı kardiyotoksiste gelişen hastaların kalp biyopsileri incelendiğinde antrasiklinlerin neden olduğu toksisitesinden farklı olarak myosit hasarının olmadığı görülmüştür(31). Yapılan çalışmalar epidermal büyüme faktör yolağının normal kalp gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. HER2 immünohistokimyasal olarak embriyonik doğal tip (wild type) farelerin miyokardiyal ve endokardiyal hücrelerinde gösterilebilmektedir. HER2 delesyonu olan mutant farelerde HER2'nin fizyolojik ve patofizyolojik rolüne dair kanıtlar elde edilebilmektedir. Bu fareler doğumda normal iken, kısa süre sonra dilate kardiyomiyopati gelişmektedir. Ancak insan kardiyak fizyolojisi ve patofizyolojisinde HER2'nin kesin rolü bilinmemektedir (32). Buna ilaveten, HER2 üzerinden etki göstermesine rağmen lapatinib tedavisinde kardiyotoksistenin çok daha az olması başka mekanizmaların da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Olası mekanizmalardan biri olarak antikor aracılıklı sitotoksiste ileri sürülmektedir (33).

Trastuzumab ile kardiyotoksiste gelişme sıklığı değişkendir. Faz II ve III klinik çalışmalarda, trastuzumab ve doksorubisin kombinasyonu ile belirgin kardiyotoksiste artışı gözlenmiştir. Metastatik meme kanseri çalışmalarında, sadece trastuzumab, trastuzumab ve paklitaksel ile trastuzumab ve antrasiklin kombinasyonu alan hasta gruplarında sırasıyla insidans %3-7, %13 ve %27 olarak saptanmıştır(34,35). Adjuvan trastuzumab çalışmalarında, metastatik hasta çalışmalarına göre bu insidans daha düşüktür. Bu tür çalışmalarda kardiyak monitorizasyon uygulanmış, anormal kardiyak fonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve antrasiklin dozu 300 mg/m² nin altında tutulmuştur. Adjuvan çalışmalarda NYHA (New York Heart Association) klas 3-4 kalp yetmezliği insidansını %0-3.9 arasında

belirlemiştir ve altı aydan uzun süreyle trastuzumab kullanan hastaların %3-34'ünde ejeksiyon fraksiyonunda %10-15 lik bir azalma saptanmıştır(36).

Trastuzumab tedavisi sırasında SVEF bazal değerden, %15'den fazla düşerse veya %10-15 azalarak normal sınırın altına düşerse trastuzumab kesilerek dört hafta sonra ekokardiyografi kontrolü yapılması önerilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu 4-8 haftada normale dönen hastalarda tekrar trastuzumab verilebileceği belirtilmekle beraber, bu öneri klinik çalışmalarla desteklenmemiştir. Ancak sekiz haftadan uzun süren kardiyak fonksiyon bozukluğu durumunda tedavinin sürdürülmemesi önerilmektedir.

Trastuzumab ile ilgili çalışmalarda ortanca izlem süresi 5 yılın altında kaldığı için geç dönem kardiyak etkiler konusunda bilgi yoktur. Ayrıca trastuzumab tedavisi altında kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişerek ilacın kesildiği ve medikal tedavi ile düzelme gösteren hastalarda uzun dönem etkiler iyi bilinmemektedir.

2.4. ARTERİYEL SERTLİK

Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç altında mutlak çap değişikliği, yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness (sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan katılaşma ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Arteriyel sertlik, damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlama amacıyla klinikte en sık kullanılan terimdir(37).

Arteriyel sertliğin; sigara, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörleri artışı ve yaşlanma ile ilişkisi gösterilmiştir. Artmış aortik sertlik veya azalmış kompliyans; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir. Arteriyel sertlik, kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, renal yetmezlik, inme ve demans gibi vasküler hastalıklar için prediktif öneme sahiptir (38).

Arteriyel sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, santral damarlarda periferik damarlara kıyasla daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Arteriyel sistemin yaşlanması sonucunda elastinde parçalanma ve dejenerasyon, kollajen artışı, arteriyel duvar kalınlaşması, endotelial hasar ve arterlerin ilerleyici dilatasyonu gibi değişiklikler görülür. Arteriyel sistemdeki bu yapısal değişimler arteriyel sertliğe yol açar (39,40). Arteriyel sertliği gösteren başlıca önemli endeksler basınç dalga hızı, damar kompliyansı (uyum), elastisite (veya elastik modül), distensibilite ve vasküler impedansdır (41).

2.4.1. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeniyle invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Arteriyel tonometri cihazı ile ölçülen nabız dalga hızı ve güçlendirme indeksi, arteriyel sertlik tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteriyel kompliyans ve sertliği indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmaktadır(42). Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerin invaziv olarak elde edilenlere eşdeğer olduğu gösterilmiştir (43).

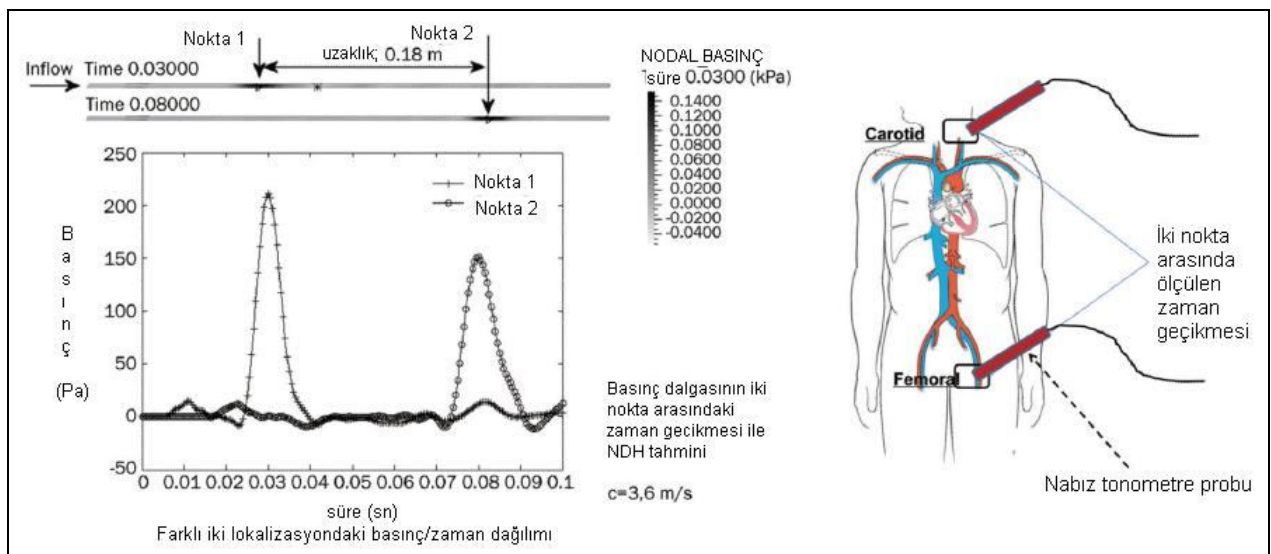
2.4.2. Nabız Dalga Hızı (NDH)

Nabız dalga hızı, nabız geçiş zamanının bir türevidir ve aortadan vasküler ağaca iletilen basınç dalgasının değişme hızıdır. Nabız dalga hızı; arteriyel sistemde belirli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır. Bu parametre, arteriyel dalganın iki nokta arasındaki iletiminde geçen süre ve uzaklık ile hesaplanır. Nabız dalga hızı, iki farklı noktada eş zamanlı kayıt alınarak veya sabit bir noktada kardiyak siklus boyunca farklı kayıt alınarak yapılabilir.

NDH = D (metre) / t (saniye) formülü ile hesaplanır.

D; ölçüm alınan iki nokta arası uzaklık, t; geçen süreyi ifade eder (44)

Şekil II. Nabız Dalga Hızı Ölçümü



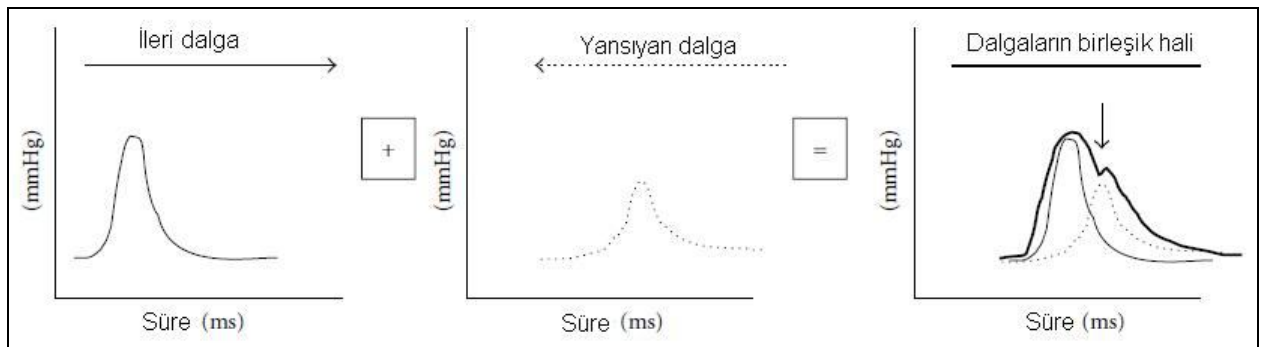
Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır. Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik de o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Genişleyebilirlik (distensibilite) belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, uyum (kompliyans) ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite genişleyebilirliğin kantitatif ölçümüdür (45).

Nabız dalga hızı, arteriyel sertlikle ters orantılı olan damar distensibilitesine bağlıdır. Geniş çaplı klinik veriler komplike olmayan hipertansiyon, Tip 2 diyabet ve son dönem böbrek yetmezliğinde karotiko–femoral nabız dalga hızı ile ölçülen aortik sertliğin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ölümcül inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Benzer bulgular genel popülasyonda ve yaşlı hasta gruplarında da geçerlidir (46). Yapılan çalışmalarda nabız dalga hızının; yaş, karotis intima kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi, anjiyotensin II düzeyi ve nitrik oksit inhibisyonu ile doğru orantılı olarak arttığı, ayrıca anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve β blokerlerin kullanımı ile sol ventrikül kitle indeksindeki olumlu etkilere bağlı olarak da azaldığı gösterilmiştir (44).

2.4.3. Augmentasyon İndeksi (Arttırma Göstergesi)

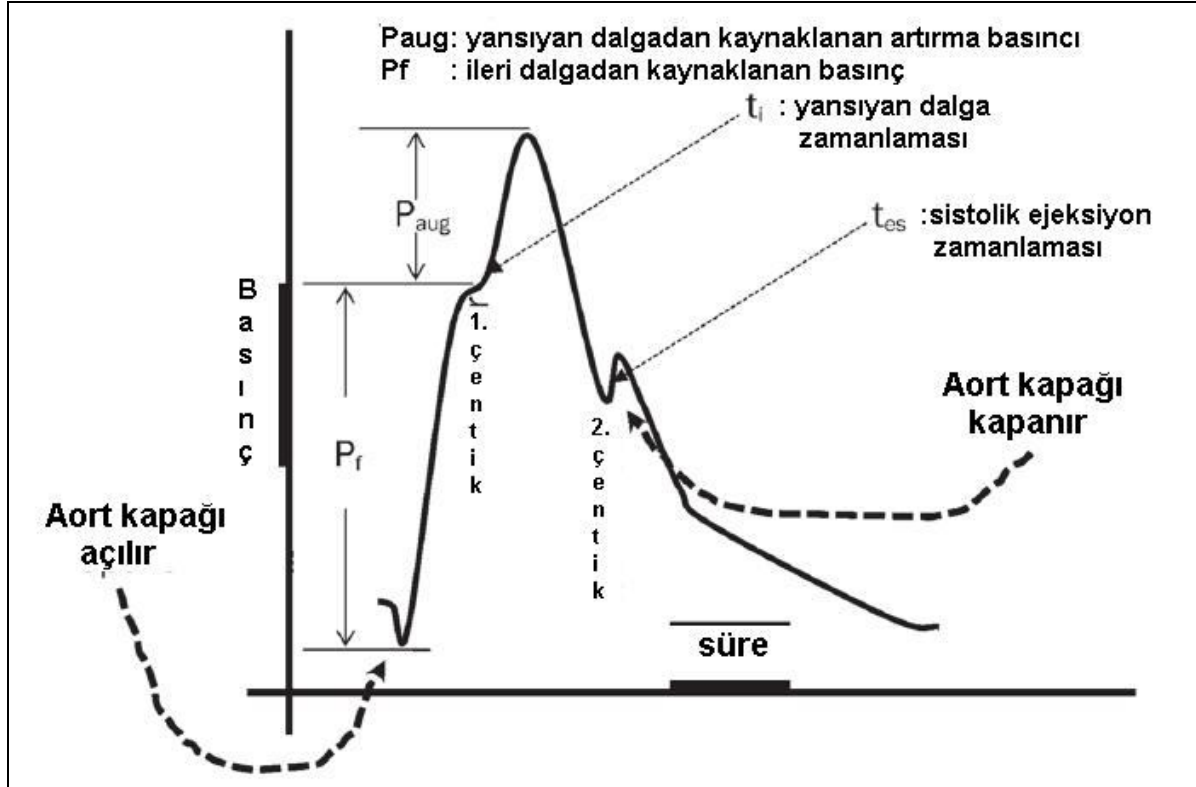
Arteriyel sistemde aort kökünden kalbin sistolü ile nabız dalgası ortaya çıkmaktadır. Nabız dalgası veya diğer adıyla basınç dalgası aort kökünden kalbin sistolü ile oluşan periferde doğru hareket eden “ileri dalga” ve periferden yansıyan aort köküne doğru hareket eden “yansıyan dalga” adı verilen iki dalga formunun birleşmesi ile oluşmaktadır (Şekil III) (41).

Şekil III. İleri dalga, yansıyan dalga ve bunların birleşik formları



Yansıyan basınç dalgası aort köküne geç sistol veya erken diyastol zamanında ulaşır; bu da, aort kökünde sekonder diyastolik basınç oluşumu sağlayarak, fizyolojik olarak, koroner arterlerin kanlanması katkı sağlar (Şekil - 4) (41).

Şekil IV. Aort basınç dalgası grafiği ve komponentleri



Nabız dalgasının (basınç dalgası) çıkan kolunda sistol esnasında ileri basınç dalgası (P_f) ve yansıyan basınç dalgasının (P_{aug}) birleşmesi nedeniyle iki dalga arasında bir çentik oluşur ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (Şekil IV ve Şekil V). Bu iki basınç noktası arasına “arttırma basıncı” denilmektedir. Arttırma göstergesi ikinci sistolik basınç artışının santral nabız basıncına oranını ifade eder (Şekil V) (47).

Arttırma göstergesi aşağıdaki üç faktöre bağlıdır:

- 1- Kardiyak siklus (veya özellikle kalp hızı)
- 2- Nabız dalgasının hızı

3- Yansıyan dalganın büyüklüğü

Arteriyel sertlik artışında arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar. Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımasına yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla sistol sonu, diyastol başlangıcından, sistolün erken evrelerine kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla süperpoze olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diyastolik dalgalanmaların azalması nedeniyle diyastolik kan basıncında keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertlik, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur. Arteriyel sertlikte yansıyan dalgaların büyüklüğünün artması ve ileri yönlü dalgalarla süperpoze olması nedeniyle arttırma basıncının ve arttırma indeksinin artmasına sebep olur (48). Kardiyovasküler risk skoru artışı ile arttırma indeksinin arttığı gösterilmiştir.

2.4.4.Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri

Arteriyel sertlik günümüzde non-invaziv metotlar ile değerlendirilebilmektedir. Bu ölçümler prensip olarak basınca bağlı damar boyutundaki (çap veya alan) değişikliği, nabız dalga hızı ve nabız dalga analizi ile yapılmaktadır (46).

Arteriyel sertlik ölçümü için pek çok metod geliştirilmiştir. Bu metodlar başlıca 3 gruba ayrılır:

- 1)Lokal arteriyel sertlik: Bir damarda basınca bağlı oluşan çap değişikliği ile karakterizedir.
- 2)Bölgesel arteriyel sertlik: Nabız dalga hızı ölçümü ile gösterilir.
- 3)Sistemik arteriyel sertlik: Nabız dalga analizi (NDA) ölçümü ile gösterilir.

Lokal arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde; ultrason ve MRG kullanılmaktadır. Ultrason ile eko-izleme metodu kullanılarak yüzeysel arterlerin, özellikle de karotis damar çapı değişikliklerinin ölçülmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Lokal arteriyel sertliğin avantajı ölçümün direk yapılabilmesi ve başka bir hesaplama modeli gerektirmemesidir; ancak bu metodlar pahalıdır, fazla ekipman gerektirir ve klinik ve epidemiyolojik alanda uygulama zorluğu mevcuttur. Manyetik rezonans görüntüleme ile, aort gibi derin arterlerin çap ve

distansiyonunu ölçülebilir, ancak düşük çözünürlüğü ve maliyeti pratik uygulamada kısıtlayıcıdır (50).

Nabız dalga hızı tonometrik, volüm pletismografik ve fotopletismografik araçlarla ölçülebilir. Bu araçlar bir veya iki periferik alandaki (karotis-femoral) nabız dalgasını ölçerler ve bölgesel arteriyel sertliği hesaplarlar. Nabız dalga analizi için altın standart non invaziv bir yöntem olan aplanasyon tonometresidir. Aplanasyon tonometresi; radyal veya karotis arter basınçlarını kaydetmek için kullanılan bir yöntemdir, periferik arterlerden alınan nabız dalgası kaydına, geçerli bir genelleştirilmiş transfer faktörü uygulanarak merkezi dalga şekli elde edilir. Elde edilen merkezi dalga şeklinden formüller vasıtasıyla arttırma göstergesi , nabız dalga hızı gibi değişkenler hesaplanabilmektedir (49).

Arteriyel sertlik osilometrik kan basıncı ölçümü ile de değerlendirilebilir. Osilometri cihazının brakiyal arter üzerinde şişirilmiş olan manşonu söndürülürken oluşan osilasyonların paterni arteriyel sertliğe bağlıdır ve böylece cihaz tarafından periferik arteriyel nabız dalgaları oluşturulur. Bu dalgalar, bir bilgisayar programı (algoritması) ile santral aortik dalga şekillerine dönüştürülerek arteriyel sertlik indeksleri hesaplanabilmektedir. Bu yöntem günümüzde ucuz, kolay ve tekrarlanabilir olma özellikleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (41).

2.4.5.Kemoterapi ve Arteriyel Sertlik

Kanser tedavisinde kür oranları arttıkça, hasta takibinde kemoterapinin geç yan etkileri daha da önem kazanmaya başlanmıştır. Trastuzumab ve antrasiklin grubu ilaçların kardiyotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Meme kanseri tedavisi sonrası, takipteki hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, inme, konjesif kalp yetmezliği ve myokard iskemisi gibi kardiyovasküler olaylar erken morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Antrasiklin tedavisinin, kümülatif doz sınırı aşılmamış olmasına rağmen, uzun dönemde ateroskleroz gibi hastalıklar için risk faktörü olup olmadığı net değildir. Çocukluk çağında antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen ve izlemde olan hastalarda arteriyel sertliğin arttığı olgu kontrol çalışmalarında gösterilmiştir(51,52). Ayrıca prostat kanserli hastalarda androjen supresyonu sonrası arteriyel sertliğin arttığı rapor edilmiştir (53,54). Yine, jinekolojik tümörler nedeniyle sisplatin tabanlı kemoterapi alan hastalarda da arteriyel sertliğin arttığı belirlenmiştir (55).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, erken evre HER2 (+) meme kanserine yönelik adjuvan trastuzumab ve antrasiklin tabanlı kemoterapi sonrası en az altı aydır izlemde olan 45 hasta ile yaş uyumlu ve benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 30 kontrol (toplam 75 kişi) dahil edildi. Uygulanacak işlem konusunda bilgilendirilen katılımcıların imzalı onayları alındı.

3.2. Dışlama Kriterleri

1. Çalışma sırasında aktif enfeksiyon varlığı
2. Kardiyovasküler hastalık varlığı
3. Metal kapak, stent, sütur veya protezi bulunması
4. Gebelik
5. Yaşlı (75 yaşın üzerinde) olmak

Çalışma öncesinde hastaların ve kontrollerin mevcut tahlil sonuçları incelendi, ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı, nabız ve arteriyel kan basıncı ile boy ve kilo ölçümünü içeren genel fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), $\text{ağırlık (kg)/boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı. Dosya kayıtlarından sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve ilaç öyküsü, primer tümöre ait özellikler, kemoterapi protokolleri ve radyoterapi öyküleri kaydedildi. Laboratuvar incelemelerinde rutin olarak değerlendirilmiş olan açlık kan glukozu, lipid profilleri, tam kan sayımı dosya bilgilerinden kaydedildi.

3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Ölçüm için güvenilirliği kanıtlanmış kullanıcından bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriograf cihazı (İ.E.M. GmbH marka Mobil-O-Graph PWA model nabız dalga analizi cihazı) kullanıldı. Olgular, ölçümden önce 10 dakika dinlendirildi ve ölçümden önceki 30 dakikalık süre içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamaları istendi. Doğum tarihi, boy, kilo, sigara kullanımı bilgileri cihazın programına girildikten

sonra oturur pozisyonda iken, her bir bireyin kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon opere edilmemiş taraftaki üst kol brakial arter trasesine yerleştirildi. Takılan manşon kalp hızında olacak şekilde cihaz ile otomatik olarak 30 sn aralıklı 3 ardışık ölçüm alındı.

Ölçüm prensibi: Cihaz, manşonu tespit edilen sistolik basınç değerinin (en az 35 mmHg) üzerine kadar şişirir. Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilir ve ölçüm süresi (yaklaşık 8-20 sn) boyunca kan akımı durdurulur. Manşondaki hava indirilirken arterin hareketi manşon içinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt, P1), geç (geriye yansıyan P2) sistol dalgaları ve diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştığında, diyaframda bir basınç dalgası algılanır. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat algılanabilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri algılar ve özel bir tonometre yardımıyla güçlendirerek tarama yapar. Bu veriler bir bilgisayar tarafından değerlendirilir. Sistolik basınç; osilasyonların hızla arttığı nokta, ortalama basınç; osilasyonların en şiddetli olduğu nokta ve diyastolik basınç; osilasyonların hızla kaybolduğu noktayı gösterir. Bu şekilde çevresel kan basınç göstergeleri; Çevresel Sistolik Kan Basıncı (ÇSKB), Çevresel Diyastolik Kan Basıncı (ÇDKB), Çevresel Ana Arteriyel Basınç (ÇAAB), Çevresel Nabız Basıncı (ÇNB) ve santral aortik basınç göstergeleri; Merkezi Sistolik Kan Basıncı (MSKB), Merkezi Diyastolik Kan Basıncı (MDKB), Merkezi Nabız Basıncı (MNB), Kardiyak Output (KO), Periferik Direnç, Arttırma Basıncı (AB) ve Nabız Dalga Hızı ölçülebilmektedir. Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapılmaktadır ve subklavian, aksiller ve brakial arterler kanül gibi davranarak oluşan santral basınç değişikliklerini sensöre ulaştırmaktadır. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılarak elde edilen verilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilmiş özel bir program ile kişiden bağımsız olarak yapılır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17 [SPSS Inc; Chicago, IL, USA] paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi

ve çoklu karşılaştırmalar için varyansların homojenliğine göre Tukey ya da Tamhane testleri kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan nicel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki kare testi ve ve çoklu karşılaştırmalar için de Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Pearson Korelasyon Katsayısı ile incelendi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 28/02/2014 tarih ve 5689545/050.04-55 sayılı kararla onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından izlenen, HER2 pozitif meme kanseri tanısı konmuş ve adjuvan tedavide antrasiklin ve trastuzumab tabanlı tedavi alan 45 hasta ve 30 kontrol olgusu üzerinde yapılmıştır.

Grupların yaş ortalamaları, vücut kitle indeksleri, menapoz durumları, hipertansiyon ve diyabet varlığı ve sigara alışkanlıkları açısından aralarında anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV. Demografik Özellikler

		Hasta	Kontrol	P
Olgu sayısı		45	30	
Yaş (yıl)		53.1±8.5	50.3±10.6	0.2
Hipertansiyon		3(%10)	6(%13.3)	0.733
Diyabet		4(%13.3)	6(%13.3)	0,629
Sigara Alışkanlığı	Var	35(%77.8)	26(%86.7)	0,38
	Yok	10(%22,2)	4(%3.3)	
Vücut kitle indeksi	25<	10(%22.2)	10(%33.3)	0,394
	25-30	15(%33.3)	11(%36.7)	
	>30	20(%44.4)	9(%30)	
Menapoz durum	Premenopozal	20(%44.4)	14(%46,7)	0,583
	Perimenopozal	2(%4,4)	3(%10)	
	Postmenopozal	23(%51,1)	13(%43.3)	

Hastaların meme kanseri ile ilişkili özellikleri değerlendirildiğinde; en sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinom (%91) olarak saptandı. Tüm hastalar HER2 pozitif ve trastuzumab tedavisi almış olmaları nedeniyle seçilmişti. Hastaların tümörlerinin büyük kısmı grad 2-3 olup, %48.9 unda da lenfovasküler invazyon mevcuttu. Hastalarda, meme kanserinin arteriyel sertlik ile ilişkili olabilecek özellikleri Tablo V’de gösterilmiştir.

Tablo V. Meme Kanserinin Özellikleri

Özellik		N (%)
Tümör Çapı (median)		2,5 (0.5-5)
Histolojik Tip	İnvaziv duktal	41 (%91)
	Mikropapiller	1 (%2,2)
	Apokrin	1 (%2,2)
	Meduller	1 (%2,2)
	İnflamatuvar	1 (%2,2)
Lenfovasküler invazyon	Var	18 (%48,9)
	Yok	22 (%40)
	Bilinmiyor	5 (%11,1)
Tümör Gradı	Grad 1	3 (%6,7)
	Grad 2	23 (%51,1)
	Grad 3	6 (%13,3)
	Bilinmiyor	13 (%28,9)
ER	Pozitif	30(%66,7)
	Negatif	15(%33,3)
PR	Pozitif	29(%64,4)
	Negatif	16(%35,6)
HER 2	Pozitif	45(%100)
	Negatif	0

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri arasında bir fark saptanmadı. Hemogram parametreleri karşılaştırıldığında ortalama trombosit hacminin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimya parametreleri Tablo VI da gösterilmiştir.

Tablo VI. Laboratuvar Parametreleri

	Kontrol	Hasta	P
Açlık Kan Şekeri	91,23±17,056	104,36±30,75	0,5
LDL	120,18±25,08	142,13±33,37	0,06
HDL	49,86±11,42	48,84±10,99	0,72
Trigliserid	124,04±68,48	154,33±72,07	0,11
Total Kolesterol	195,64±32,81	220,94±38,75	0,09
Hemoglobin	13,22±1,44	12,88±1,09	0,26
Hematokrit	39,78±4,19	38,71±3,14	0,22
Pct	0,99±1,21	2,18±,86	
Trombosit Hacmi	8,82±1,30	9,84±1,16	0,01

Hastaların tedavi protokolleri değerlendirildiğinde; operasyon sonrası büyük bir kısmı (%68,9) 4 kür EC ardından 4 kür paklitaksel ile birlikte trastuzumab (trastuzumab 1 yıla tamamlanacak şekilde) ve %88,9'u da radyoterapi almıştı. Hastaların tedavi özellikleri Tablo VII. de gösterilmiştir.

Tablo VII. Hastaların Tedavi Özellikleri

	Tedavi	N (%)	P
Operasyon tipi	Meme koruyucu cerrahi	26 (%57,8)	0,29
	Modifiye radikal mastektomi	19 (%42,2)	
Radyoterapi	Var	49 (%88,9)	<0,01
	Yok	5 (%11,1)	
Kemoterapi Protokolü	EC⇒Trastuzumab	7 (%15,6)	<0,01
	EC⇒Taksan+Trastuzumab	31 (%68,9)	
	FEC⇒Trastuzumab	3 (%6,7)	
	FEC⇒Taksan+Trastuzumab	2 (%4,4)	
	TAC⇒Trastuzumab	2 (%4,4)	
Hormonoterapi	Tamoksifen	17 (%37,8)	0,45
	Aromotaz İnhibitörü	17 (%37,8)	
	Almıyor	11 (%24,4)	

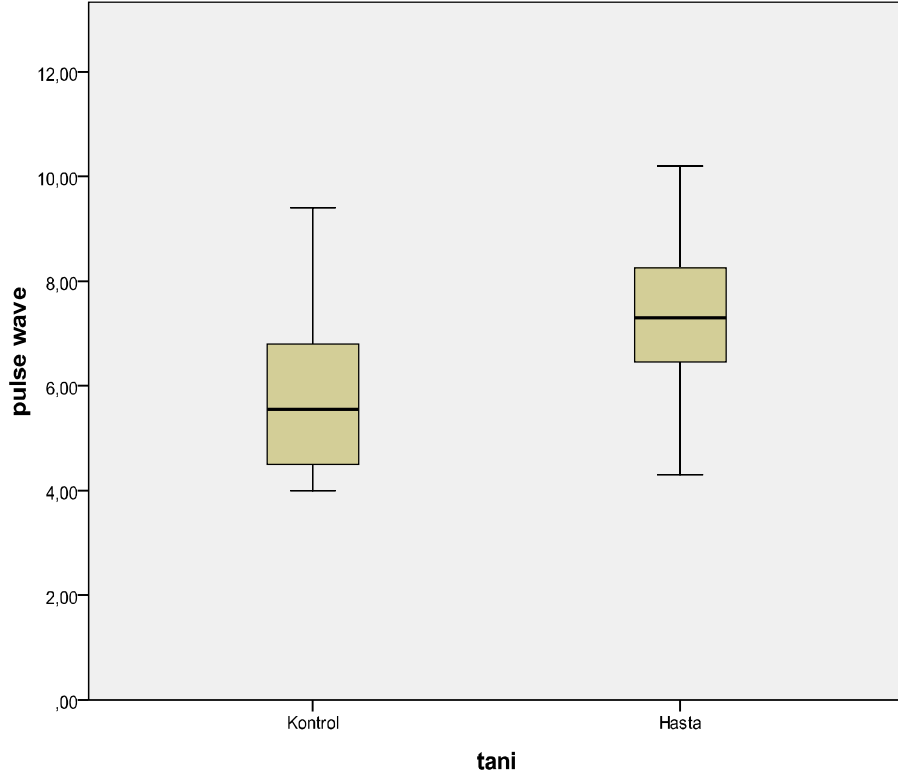
Mobilograf ölçüm parametreleri değerlendirildiğinde; çevresel sistolik kan basıncı, çevresel diyastolik kan basıncı, çevresel ana arteriyel basınç, merkezi diyastolik kan basıncı, yansıtma büyüklüğü, arttırma göstergesi ve nabız dalga hızı ölçümleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Mobilograf cihazı ölçüm parametreleri Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Mobilograf Ölçüm Parametreleri

Parametre (Birim)	Hasta	Kontrol	P
ÇSKB (mmHg)	125,11± 17,06	116,67±16,14	0,04
ÇDKB (mmHg)	82,98± 10,58	73,40±14,03	0,01
ÇAAB (mmHg)	102,18± 11,96	92,31±13,19	0,01
ÇNB (mmHg)	42,14± 13,99	43,48 ±10,74	0,66
MDKB (mmHg)	84,55 ±10,59	74,83± 14,04	0,01
MNB (mmHg)	30,39± 10,05	33,77± 9,05	0,14
KO (L/dk)	4,42± 0,74	4,133± 0,53	0,07
Kardiyak İndeks (L/m ² x1/m2)	2,49± 0 ,59	2,27 ± 0,27	0,65
Çevresel Direnç	1,32 ±0,16	1,26 ±0,17	0,16
Arttırma Göstergesi	30,59 ± 11,81	20,46 ± 15,66	0,01
MSKB (mmHg)	108,60±16,30	114,93±15,04	0,90
Arttırma Basıncı	7,45±6,03	7,25±4,13	0,70
Yansıtma Büyüklüğü (%)	65,79±8,65	59,27±6,63	0,02
Nabız Dalga Hızı	5,78±1,43	7,27±1,24	<0,01

Arteriyel sertliğin temel göstergesi olan nabız dalga hızı ortalaması hasta grubunda 7,27±1,24, kontrol grubunda da 5,78±1,43 olarak bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti. Hasta ve kontrol grubunu nabız dalga hızı grafiği Şekil V.'de gösterilmiştir.

Şekil V. Nabız Dalga Hızı Grafiği



Meme kanseri ile ilişkili lokal bölgesel tedaviler ve kemoterapinin etkisi incelendiğinde operasyon tipi ve radyasyon tedavisinin nabız dalga hızı üzerine etkili olmadığı saptandı. Hormonoterapi uygulanması ve kullanılan ilaç (tamoksifen veya aromotaz inhibitörü) nabız dalga hızını etkileyen faktörler olarak belirlendi. Farklı kemoterapi rejimleri ile kemoterapi alan grupların nabız dalga hızları arasında fark saptanmadı.

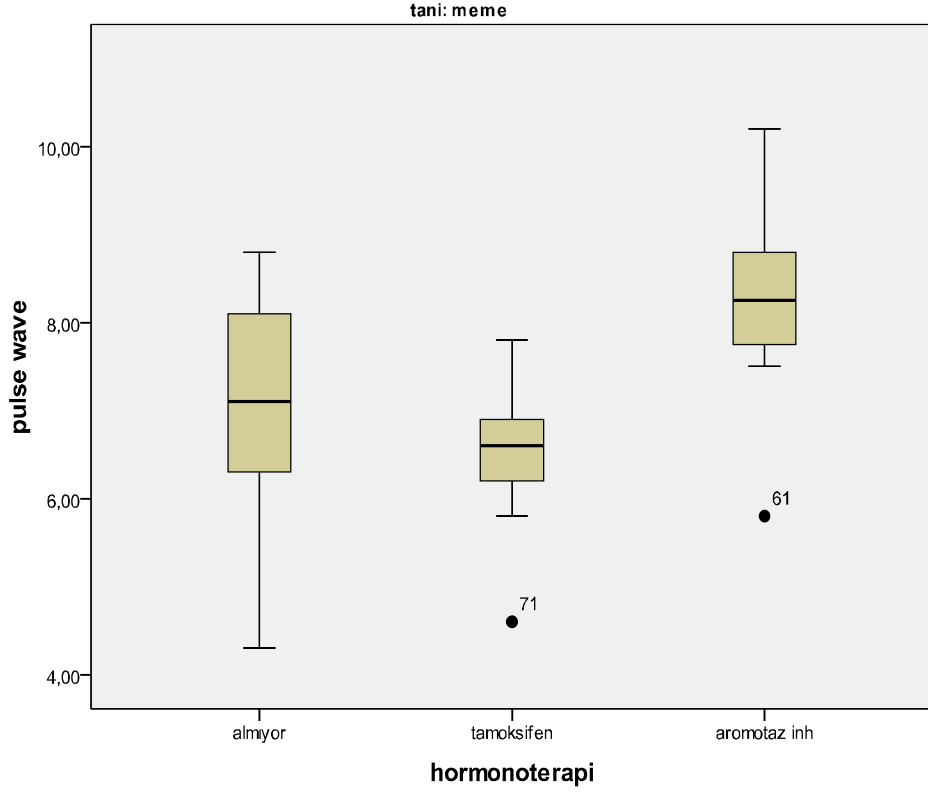
Tablo IX. Uygulanan Tedaviler ve Nabız Dalga Hızı

	Tedavi	NDH	P
Operasyon tipi	Lumpektomi	7,17 ±0,24	0,29
	MRM	7,42 ±0,30	
Aksilla	Sentinel Nod Diseksiyonu	7,63± 0,37	0,25
	Aksiller Diseksiyon	7,11±0,22	
Radyoterapi	Var	7,16 ± 1,22	0,6
	Yok	8,20± 1,04	
Kemoterapi	EC⇒Trastuzumab	7,23±0,27	0,24
	EC⇒Taksan+Trastuzumab	7,20±0,25	
	FEC⇒Trastuzumab	7,17±0,88	
	FEC⇒Taksan+Trastuzumab	7,77±0,35	
	TAC⇒Trastuzumab	5,35±1,05	
Hormonoterapi	Tamoksifen	6,52±0,17	<0,01
	Aromotaz İnhibitörü	8,25±0,24	
	Almıyor	7,01±0,41	

EC; epirubisin+siklofosfamid, FEC; Fluorourasil+epirubisin+siklofosfamid

Nabız dalga hızı aromataz inhibitörü alan grupta, hem hormonoterapi almayan gruba(p=0.02), hem de tamoksifen alan gruba göre(p<0.00) anlamlı derecede yüksek bulundu. Tamoksifen alan grup ile hormonoterapi almayan hastaların nabız dalga hızı ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı(p=0,14) . Şekil VI'da hormonoterapi ile nabız dalga hızı ilişkisi gösterilmiştir.

Şekil VI. Hasta Grubunda Hormonoterapi ve Nabız Dalga Hızı



Lokal bölgesel tedavilerin nabız dalga hızı ile ilişkisinin belirlenebilmesi için hastalar meme operasyonu tipi, aksiler diseksiyon tipi, aksiler lenf nodu tutulumu ve radyoterapi alma durumlarına göre beş gruba ayrıldılar. Gruplar arasında nabız dalga hızları açısından bir fark saptanmadı.(Tablo X)

Tablo X. Lokal Bölgesel Tedaviler ve Arteriyel Sertlik

Tümörün Lokal Bölgesel Durumu ve Tedaviler	Nabız dalga hızı	p
MRM, Sentinal LN Örnekleme, Tutulum Yok Radyoterapi Yok	7,77±0,75	0,33
Lumpektomi, Sentinal LN Örnekleme Tutulum Yok, Radyoterapi Var	7,61±0,40	
MRM, Klasik Aksiller Disseksiyon, Tutulum Yok Radyoterapi Yok	8,00±0,80	
Lumpektomi, Klasik Aksiller Disseksiyon Tutulum Yok, Radyoterapi Var	6,55±0,46	
MRM veya Lumpektomi, Klasik Aksiller Disseksiyon, Tutulum Var, Radyoterapi Var	7,06±0,25	

*MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

Menapoz durumlarına göre karşılaştırıldığında; nabız dalga hızı hem premenopoz hem de postmenopoz durumunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Perimenopozal olguların nabız dalga hızları arasında bir fark saptanmadı. (Tablo XI, Şekil X)

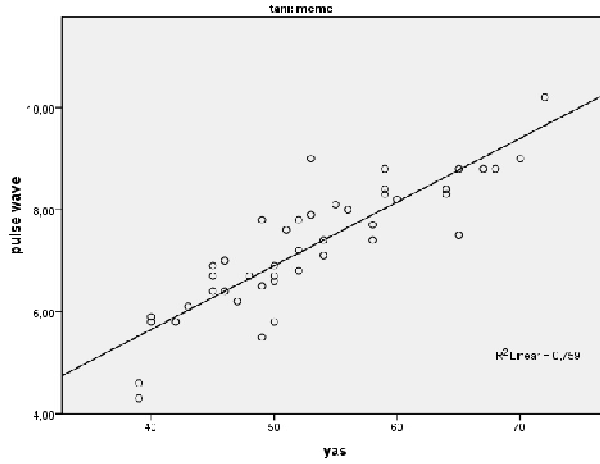
Tablo XI. Menapozal Durum ve Nabız Dalga Hızı

	Hasta	Kontrol	p
Premenopozal	6,41±0,19	5,25±0,31	0,04

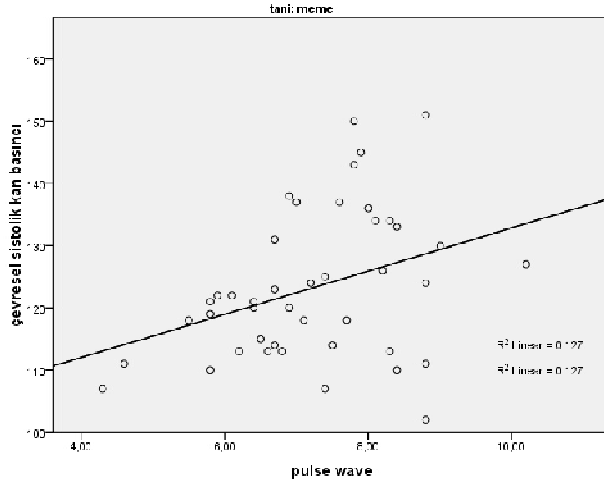
Perimenopozal	6,00±0,50	5,17±0,64	0,4
Postmenopozal	8,18±0,19	6,48±0,42	0,001

Hasta grubunda nabız dalga hızı ile ilişkili faktörler; yaş ($p<0,01$; $r = 0,871$) ,çevresel sistolik kan basıncı ($p<0,008$; $r = 0,396$) ve menapoz durumu olarak belirlendi. Premenopozal hastalarda nabız dalga basıncı $6,41\pm0,19$; perimenopozal hastalarda $6,00\pm0,50$ ve postmenopozal hastalarda $8,18\pm0,19$ olarak bulundu. Postmenopozal hastalarda nabız dalga hızı, premenopozal ve perimenopozal hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

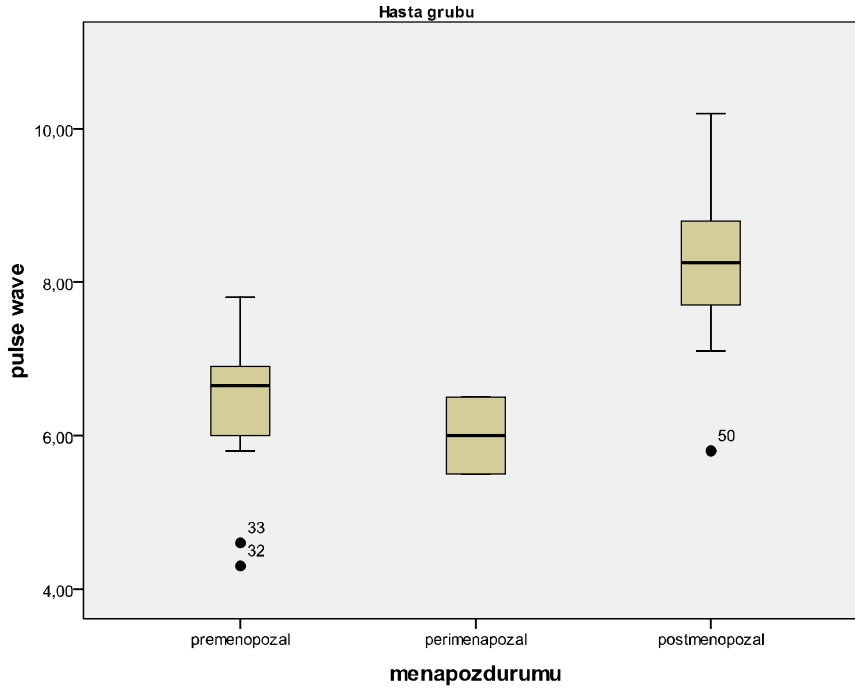
Şekil VII. Hasta Grubunda Yaş ve Nabız Dalga Hızı



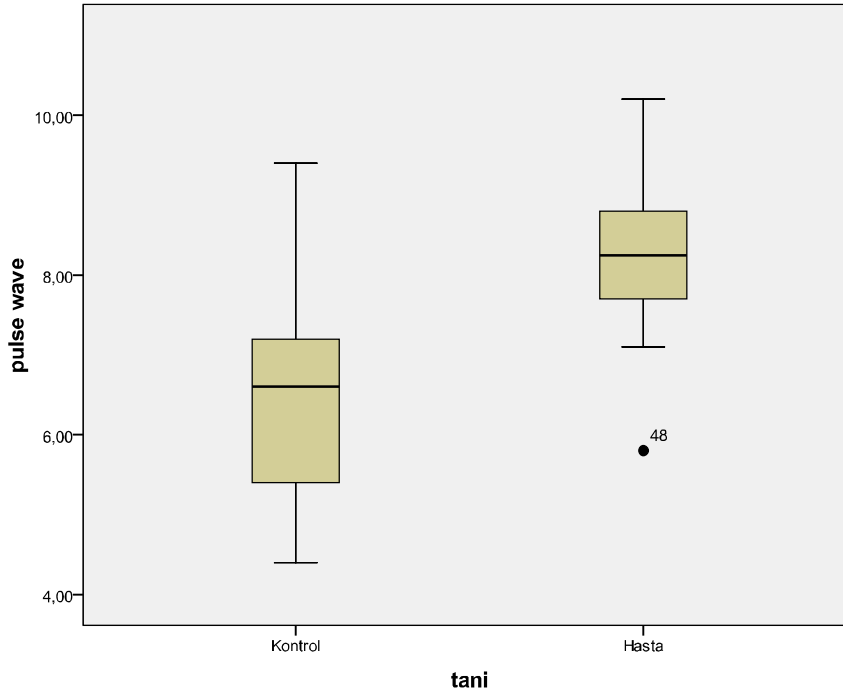
Şekil VIII. Hasta Grubunda Sistolik Kan Basıncı ve Nabız Dalga Hızı



Şekil IX. Hasta Grubunda Menapozal Durum ve Nabız Dalga Hızı



Şekil X. Postmenopozal Hastalarda Nabız Dalga Hızı



5.TARTIŞMA

Meme kanserinde erken evrelerde tanı konulması ve tedavideki ilerlemeler sonucunda hastaların 5 yıllık yaşam oranları %90'lara ulaşmıştır(56). Bununla birlikte; kür elde edilmiş hastalarda yaşam süreleri genel popülasyona göre halen daha düşük bulunmaktadır. Meme kanseri nedeniyle tedavi edilen hastalarda kanser spesifik ölüm oranları azalırken, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranları belirgin şekilde artmıştır. Bu artış özellikle yaşlı ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda gözlenmektedir(57). Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş meme kanseri hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada myokard infarktüsü ve inme riskinin belirgin olarak arttığı ve tanı sonrasında 5 yıllık hastalıksız yaşam süresine ulaşmış hastaların genellikle meme kanseri dışı nedenlerle öldüğü gösterilmiştir(58).

Kanser tedavisinin tamamlanması ile semptomatik kalp hastalığının ortaya çıkması arasında uzun bir periyod vardır. Kardiyovasküler hastalıklar, meme kanseri tanısı sonrası beşinci yılda pik yapar, ancak antrasiklin tabanlı kemoterapi alan ve kür sağlanan hastalarda tedavi sonrası 10-15. yıllarda yüksek oranda kardiyak fonksiyon bozukluğu gözlenmektedir(58). Kemoterapi ve semptomatik kalp hastalığı arasında uzun bir dönem olması nedeniyle semptomlar oluşmadan önce vasküler değişiklikleri saptayacak ve ileride

gelişebilecek kardiyak olaylara yatkınlığı gösterebilecek non invaziv yöntemlere ihtiyaç vardır.

Arteriyel sertlik artışı ateroskleroz gelişiminin bir göstergesidir, sol ventrikül hipertrofisi için bir uyarı oluşturur ve koroner arter perfüzyonunu azaltarak subendokardiyal iskemiyi başlatır. Kanseri tedavisi almayan hastalarda aort sertleşmesi, Framingham risk skorundan bağımsız olarak, gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörüdür(59).

Bu çalışmada antrasiklin ve trastuzumab içeren kemoterapiyi en az altı ay önce tamamlamış hastalarda benzer kardiyovasküler risk profiline sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arteriyel sertliğin bir göstergesi olan nabız dalga hızının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulduk. 1970’li yıllarda araştırmacılar 500 mg/m² üzerindeki kümülatif antrasiklin dozlarının klinik kalp yetmezliğine yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığını belirlemişlerdir. Uzun yaşam süresi sağlanan erişkin ve pediatrik lenfoma, lösemi ve meme kanseri hastalarında erken kardiyovasküler olayların arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada, değerlendirilen hastalara uygulanan tedavilerde antrasiklin grubundan “epirubisin” uygulanmış olup maruz kalınan doz düşük/orta olarak nitelendirilebilir. Epirubisin kardiyotoksitesinin, doksorubisine göre daha yüksek dozlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu çalışmada, henüz klinik kalp yetmezliği gelişmemiş hastalarda kemoterapinin arteriyel sertlikte artışa ve subklinik vasküler anormalliklere neden olabildiği saptanmıştır.

Draft ve arkadaşları, 53 meme kanseri, lenfoma ve lösemi hastasında düşük-orta doz 6 aylık antrasiklin tabanlı kemoterapinin etkilerini incelemiştir. Hastaların sol ventrikül volümü, SVEF, aortik nabız dalga hızı, serum B tipi natriüretik peptit, troponin I değerleri başlangıçta ve tedavinin 1.,3. ve 6. aylarında ölçülmüştür. Aortik nabız dalga hızı ölçümü için kardiyak MR kullanılan çalışmada, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren parametrelerin (sol ventrikül sistol sonu volümü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) erken dönemde bozulduğu ve 6. ayda da anormal bulunduğu, nabız dalga hızı değerinin ise 6. aya kadar progresif olarak yükseldiği belirtilmiştir. Araştırmacılar, cinsiyet, yaş, ırk ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük-orta dozda antrasiklin alan hastaların erken dönemde sol ventrikül performansının düştüğünü ve aortik sertliğin arttığını göstererek subklinik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna işaret etmiştir(60).

Chaosuwannakit ve arkadaşları 53 meme kanseri, lenfoma ve lösemi hastasında yaptıkları çalışmada, antrasiklin tedavisi öncesi ve tedavinin dördüncü ayında kardiyovasküler MR ile torasik aortada arteriyel sertliği ölçmüşler ve tedavi alan hasta grubunda arteriyel sertliğin anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır. Aortik sertlik artışı; yaş, cins, diyabet, hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi etkili olabilecek diğer faktörler kontrol altında iken dahi gözlenmiş ve tedavi başlangıcı sonrasında ortalama 4. ayda ortaya çıkmıştır(61).

Meme kanseri gibi yüksek kür oranlarının elde edildiği testis kanseri hastalarında, platin tabanlı rejimlerin vasküler toksisite ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar (myokard infarktüsü, inme, tromboemboli) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(62). Sekijima ve arkadaşları sisplatin tabanlı rejimlerin vasküler sistem üzerine etkilerini değerlendirmek üzere 47 jinekolojik kanser hastasını prospektif olarak değerlendirmiştir. Bu hastalar cerrahi sonrası adjuvan tedavi alan ve almayan olarak iki grupta incelenmiştir. Hastaların cerrahi öncesi ve 12. ayda nabız dalga hızı ölçülmüş, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi alan grupta nabız dalga hızının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, platin bazlı kemoterapinin direk vasküler endotelial disfonksiyona yol açarak arteriyel sertliğe yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir(55).

Bu çalışmada arteriyel sertlik postmenopozal hastalarda, pre- ve perimenopozal hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda postmenopozal hastalarda nabız dalga hızı da yaş ve kardiyovasküler risk faktörleri uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksektir. Arteriyel sertliğin yaş ile arttığı bilinmektedir. Bu nedenle postmenopozal hastalarda saptanan arteriyel sertlik artışında yaşa ek olarak menopozal durumun katkısının olup olmadığı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Zaydun ve arkadaşları 3149 hastayı inceldikleri çalışmada, nabız dalga hızının uzun süredir (>6 yıl) menapozda olan hastalarda yaş ve diğer konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite ve sigara içimi) etkisi ortadan kaldırıldığında dahi premenopozal ve erken postmenapozal (≤ 5 yıl) hastalara göre yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, postmenopozal evrede başlayan östrojen seviyesindeki azalmanın yaşla birlikte nabız dalga hızı artışı gelişmesine katkısı olduğunu belirtmişlerdir (63).

Bu çalışmada arteriyel sertliğin aromataz inhibitörü alan hastalarda tamoksifen alan veya herhangi bir hormonal tedavi kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı.

Randomize çalışmalarda aromotaz inhibitörü kullanan postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı gösterilmiştir. Amir ve arkadaşları toplam yedi çalışmada 30023 hastayı kapsayan bir metaanalizde uzun dönem aromotaz inhibitörü kullanan (östrojenden yoksun) hastalarda; tamoksifen ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık gelişme oranlarının daha yüksek olduğunu saptamıştır(64). Aromotaz inhibitörleriyle artmış kardiyovasküler olay sıklığı pek çok faktöre bağlı olabilir. Fare deneylerinde aromataz inhibitörlerinin endotel üzerine direk etki göstererek ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda aromotaz inhibitörlerinin ateroskleroz için risk faktörü olan hiperkolesterolemiye neden olduğu bilinmektedir(65). Çalışmamızda aromataz inhibitörü kullanan hastalarla diğer hastaların kolesterol değerleri arasında ve diğer konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri arasında bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada nabız dalga hızı ile ilişkili diğer faktörler yaş ve sistolik kan basıncı olarak belirlenmiştir. Birçok çalışmada yaş artışı ile nabız dalga hızı ve arttırma indeksinde artış gösterilmiştir. Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) çalışmasında 50 yaş altı bireylerde arttırma göstergesinin, 50 yaş üstü bireylerde de nabız dalga hızının daha belirgin arttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar arttırma göstergesinin genç hastalarda arteriyel sertleşmeyi daha iyi temsil edebileceğini öne sürmüştür(66). Çalışmamızda nabız dalga hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu, ancak arttırma göstergesi açısından iki grup arasında bir fark bulunmadı, yine literatürle uyumlu olarak sistolik kan basıncı artışı ile arteriyel sertlik arasında pozitif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda arteriyel sertlik osilometrik yöntem ile ölçülmüştür. Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan diğer yöntemler aplanasyon tonometrisi ile nabız dalga hızı ölçümü veya ultrasonografi ve MRG kullanılarak arteriyel kompliyans belirlenmesidir. Ancak bu yöntemler klinik ve deneysel olarak kabul edilebilir olsalar da yaygın kullanımları zordur ve daha pratik yöntemlere ihtiyaç vardır. Osilometrik ölçümlerle elde edilen nabız dalga analizleri tonometre yöntemi ile uyum gösterir ve bu yöntem ölçümü yapandan bağımsız ve güvenilir bir teknik olarak günlük klinik pratikte kullanıma uygundur. Bu yöntem kullanılarak elde edilen nabız dalga analizi santral arteriyel sertliği gösteren bir gösterge olan arttırma göstergesinin hesaplanmasına da olanak sağlar(67).

Nabız dalga analizlerine uygulanan teknolojiler sayesinde santral arteriyel sertliği gösteren arttırma göstergesinin hesaplanması mümkün olmuştur. Arttırma göstergesi artışı

bağımsız olarak kardiyovasküler risk ve mortaliteyi predikte edebilir. Onbir çalışmada toplam 5648 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde arttırma göstergesinde %10'luk artışın kardiyovasküler olayları %32 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %38 oranında arttırdığı gösterilmiştir(68). Çalışmamızda meme kanseri nedeniyle tedavi alan grupta arttırma göstergesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Smith ve arkadaşları androjen deprivasyon tedavisi alan 22 prostat kanserli hastanın arteriyel sertliklerini tedavi öncesi ve tedavi sonrası nabız dalga analizi yöntemi ile ölçmüş ve 3 aylık antiandrojen tedavi sonrası periferik kan basıncında herhangi bir değişiklik olmadan arttırma göstergesinin arttığını göstermişlerdir(69).

Radyoterapi koroner arter hastalığı riskini arttırır. Ancak radyoterapiye bağlı kardiyak toksisite 1980 öncesi çalışmalarda daha fazla bildirilmiş, modern tekniklerin uygulanması ile azalmıştır. Yeni teknikler ile kalbin daha az radyasyona maruz kalması sağlanmışsa da sol meme kanseri olan bazı hastalar kardiyotoksik dozlar alabilir ve tedavi sonrası 10 yıldan sonra kardiyovasküler hastalıkların gelişme riski artar. Kılıçaslan ve arkadaşları 105 HER2(+) meme kanseri hastasını inceledikleri çalışmalarında radyoterapi alan grupta almayanlara göre arteriyel sertliğin bir göstergesi olan aortik distensibilitede azalma saptamıştır. Araştırmacılar radyoterapi dozu arttıkça elastik özelliklerin bozulduğunu ve bunun radyoterapi alan hastalarda ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklara katkısı olabileceğini ileri sürmüşlerdir(70). Çalışmamızda radyoterapi alan ve almayan hastaların nabız daga hızları arasında bir farklılık saptanmadı. Ancak radyoterapi almayan hasta sayısı toplam hasta sayısının sadece %10'unu oluşturmakta olup, bu durum nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamamış olabileceği düşünüldü.

Tonometrik ve osilometrik olarak nabız dalga analizleri ile elde edilen santral kan basınçları, aortik katater ölçümleriyle elde edilen değerlerle yüksek uyumluluk gösterir. Bir metaanalizde kardiyovasküler olayları belirlemede santral nabız basınçlarının periferik nabız basınçlarından daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir ancak sınırda bir farklılık söz konusudur (rölatif risk 1.32'e karşı 1.19) (68). Çalışmamızda meme kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında santral kan basıncı değerleri arasında fark izlenmedi. Smith ve arkadaşları androjen deprivasyon tedavisi alan 22 prostat kanserli hastanın arteriyel sertliklerini tedavi öncesi ve sonrasında nabız dalga analizi yöntemi ile ölçmüş olup, hastaların santral kan basınçlarında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (69).

Antrasiklinlerin aortik sertliği pek çok mekanizma ile etkileyebileceği ileri sürölmüştür. Antrasiklinler serbest oksijen radikallerini arttırırlar ve oksidatif strese neden olurlar. Böylece vasküler matrikste yapısal değişkliklere neden olur ve vasküler çizgili kas tonusunun endotelyal regölasyonunu engellerler. Vasküler endotelyal hasar nitrik oksit sentezini azaltır ve endotelyal hücre disfonksiyonuna yol açar ve arteriyel sertliği arttırır. Antrasiklinler aynı zamanda endotelyal hasara neden olan inflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna da neden olurlar(71,72).

Ortalama trombosit hacmi kan dolaşımındaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü gösterir ve trombosit üretiminin arttığı durumlarda yükselir. Trombositler, aterotrombotik hastalıkların patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve trombotik potansiyelleri yüksektir. Çeşitli çalışmalarda akut myokard infarktüsü, serebral iskemi ve transient iskemik atakla trombosit hacminde artış arasındaki ilişki gösterilmiştir(73-75). Bu çalışmada ortalama trombosit hacmi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve bu durumun hastalardaki aterosklerotik sürecin bir göstergesi olabileceği düşünöldü.

Sonuç olarak; bu çalışmada antrasiklin ve trastuzumab temelli kemoterapi alan hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan arteriyel sertliğin arttığı tespit edildi. Günümüzde trastuzumab tedavisi sırasında ve yüksek kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda antrasiklin tedavisi sırasında yakın kardiyak takip yapılmaktadır. Bununla birlikte kardiyak fonksiyon bozukluğunun 10-15 yıl sonraya kadar gelişebileceği göz önünde bulundurulduğunda daha uzun süreli bir takip planının gerekliliği söz konusu olmaktadır. Bu amaçla, invaziv olmayan, ucuz ve pratik yöntemlere ihtiyaç vardır. Nabız dalga analizi arteriyel sertlik ve santral kan basıncı ölçümü için günlük klinik pratikte kullanılabilecek ucuz, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir metoddur. Bu yöntemle hastaların rutin takip edilmeleri risk altındaki bireylerin erken belirlenerek gerekli önlemlerin alınması ve/veya tedavilerin uygulanmasıyla kardiyovasküler mortalite olumlu yönde etkilenebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme kanseri tedavisi sonrası kür sağlanan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Risk altındaki hastaların erken belirlenmesi için ucuz, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilir yöntemlere ihtiyaç vardır. Arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık için indirek bir göstergedir ve pek çok non invaziv yöntem ile ölçülebilir.

Çalışmamızda meme kanseri nedeniyle trastuzumab ve antrasiklin almış hastalarda sağlıklı bireylere göre arteriyel sertlikte artış olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi (antrasiklin ve trastuzumab) almış olmak, ileri yaş, sistolik hipertansiyon varlığı, postmenopozal durum ve aromotaz inhibitörü kullanımı arteriyel sertlikle ilişkili risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Tedavinin tamamlanması sonrasında kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine dek geçen süre oldukça uzundur. Bu durum göz önüne alındığında, hastaların poliklinik kontrollerinde arteriyel sertlik ölçümlerinin riskli bireyleri erken dönemde belirleyerek gerekli önlemler ve/veya tedaviler için olanak sağlayabilir. Arteriyel sertliğin azaltılmasını sağlayacak önlemler ve faktörlerin değerlendirilmemesi bu çalışmada bir kısıtlılıktır.

Meme kanseri nedeniyle antrasiklin ve trastuzumab almış hastalarda erken dönemde arteriyel sertlikte artış ortaya çıkmaktadır ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin azaltılması yönünde çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

7. ÖZET

Amaç ve Hipotez: Kardiyotoksik ajanlarla kür sağlanan erken evre meme kanseri hastalarında kardiyovasküler hastalıklar erken morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Günümüzde kardiyotoksikite riskini azaltmak için antrasiklin kümülatif dozu 450 mg/m^2 ile sınırlandırılmaktadır. Özellikle HER2(+) olgularda antrasiklinlerle birlikte, yine bir kardiyotoksik ajan olan trastuzumab yaygın olarak kullanılmakta olup, bu durumun potansiyel kardiyovasküler sonuçları iyi bilinmemektedir ve bu alanda kardiyovasküler etkilenimi gösterebilecek ucuz, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilir belirteçlere ihtiyaç vardır. Arteriyel sertlik, yaşamın ileriki dönemlerinde gelişecek kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve subklinik kardiyak hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu çalışmada meme kanseri nedeniyle kardiyotoksik olduğu bilinen trastuzumab ve antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi rejimleri almış, kanser nüksü ve kalp yetmezliği gelişmeksizin izlemde olan hastalarda arterial sertlik düzeyi ölçülerek, uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden risk durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Erken evre HER2(+) meme kanserine yönelik adjuvan trastuzumab ve antrasiklin tabanlı kemoterapi sonrası en az altı aydır izlemde olan 45 hasta ile yaş uyumlu ve benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 30 kontrol (toplam 75 kişi) dahil edildi. Laboratuvar incelemelerinde rutin olarak değerlendirilmiş olan açlık kan glukozu, lipid profilleri, tam kan sayımı dosya bilgilerinden kaydedildi. Nabız dalga analizi cihazı (Mobil-O-Graph) ile elde edilen ölçümler 15 dk istirahat sonrasında osilometrik olarak tek operatör tarafından yapıldı. Veriler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Arteriyel sertliğin temel göstergesi olan nabız dalga hızı ortalaması hasta grubunda $7,27 \pm 1,24$, kontrol grubunda ise $5,78 \pm 1,43$ olup, hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti. Meme kanseri ile ilişkili olarak operasyon tipi ve radyasyon tedavisinin nabız dalga hızı üzerine etkili olmadığı saptandı. Antrasiklin ve trastuzumab içeren kemoterapi rejimlerindeki farklılıklara göre hastaların nabız dalga hızları arasında fark saptanmadı. Hormonoterapi uygulanması ve kullanılan ilaç türü (tamoksifen veya aromataz inhibitörü) nabız dalga hızını etkileyen faktörler olarak belirlendi. Nabız dalga hızı aromataz inhibitörü alan grupta, hem hormonoterapi almayan gruba, hem de tamoksifen alan gruba göre anlamlı derecede yüksek

bulundu. Hasta grubunda nabız dalga hızı ile ilişkili faktörler; ileri yaş ($p<0,01$; $r = 0,871$), yüksek çevresel sistolik kan basıncı varlığı ($p<0,008$; $r = 0,396$) ve postmenapozal durum olarak belirlendi. Premenopozal hastalarda nabız dalga basıncı $6,41\pm0,19$; perimenopozal hastalarda $6,00\pm0,50$ ve postmenopozal hastalarda $8,18\pm0,19$ olarak bulundu ($p<0,04$). Postmenopozal hastaların nabız dalga hızı ($8,18\pm0,19$) benzer kardiyovasküler risk profiline sahip postmenopozal kontroller ($6,48\pm0,42$) ile karşılaştırıldığında da anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$)

Sonuç: Meme kanseri nedeniyle antrasiklin ve trastuzumab tedavisi almış hastalarda nabız dalga hızı artmıştır. Hastaların izleminde arteriyel sertlik ölçümleri riskli bireyleri erken dönemde belirleyerek gerekli önlemler ve/veya tedaviler için olanak sağlayabilir. Bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin azaltılması yönünde benzer çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Antrasiklin, Trastuzumab, Kardiyotoksisite, Nabız dalga hızı, Arterial sertlik.

8. SUMMARY

Aim: Cardiovascular diseases are the primary cause of premature morbidity and mortality in early breast cancer patients cured by cardiotoxic agents. Currently, cumulative anthracycline dosage is restricted to 450 mg/m^2 to avoid cardiotoxicity. Especially in HER2(+) patients, trastuzumab, another cardiotoxic agent, is widely used with anthracyclines, however; the potential cardiovascular effects are not yet well defined and, inexpensive, non-invasive and practical tools are needed in this era. Arterial stiffness is an independent risk factor for future cardiovascular diseases and might be used as a predictive marker of subclinical cardiac damage. The aim of this study was to analyze the arterial stiffness in breast cancer patients in the follow-up period without heart failure and cancer recurrence after receiving anthracycline based chemotherapy regimens with trastuzumab, to evaluate their risk status for late cardiovascular complications.

Methods: We enrolled 45 HER2(+) patients in follow-up at least for six months after completion of adjuvant anthracycline based chemotherapy with trastuzumab for breast cancer and 30 age, sex and cardiovascular risk matched controls (totally 75 women). In laboratory analyzes routine fasting blood glucose, lipid profiles and hemograms were obtained from the patients records. The measurements obtained by pulse wave analyzes machine (Mobil-O-Graph®) were obtained by the same operator after 15 minutes rest period. The data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17 packet programme.

Results: Mean pulse wave velocity as an indicator of arterial stiffness, was higher in patients compared to controls ($7,27 \pm 1,24$ vs. $5,78 \pm 1,43$ respectively, $p < 0,05$). There was no correlation in-between the type of the operation for breast cancer and the existence of radiotherapy with arterial stiffness. The patients' pulse wave velocity was not affected related to their different anthracycline based chemotherapy regimens with trastuzumab. Existence of hormonal treatment and the type of medication (tamoxifen or aromatase inhibitor) had influence on pulse wave velocity. In patients receiving aromatase inhibitors, the pulse wave velocity was significantly higher compared to patients under tamoxifen or no treatment. Advanced age ($p < 0,01$; $r = 0,871$), systolic hypertension ($p < 0,008$; $r = 0,396$) and postmenopausal status were the factors correlated with pulse wave velocity for the patients. Pulse wave velocity was $5,93 \pm 0,19$ in premenopausal, $5,50 \pm 0,43$ in perimenopausal and

7,54±0,24 in postmenopausal patients ($p<0,04$). The pulse wave velocity was significantly higher in postmenopausal patients as compared to postmenopausal controls (8,18±0,19 vs. 6,48±0,42 respectively, $p=0,001$).

Conclusions: Pulse wave velocity is increased in patients who had received anthracycline based chemotherapy with trastuzumab for breast cancer. In the follow-up of patients, arterial stiffness measurements might predict the ones with higher risk for cardiovascular events earlier and enable the necessary preventive approaches and/or treatments. Further studies may be appropriate for the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in early breast cancer patients.

Key Words: Breast cancer, Anthracycline, Trastuzumab, Cardiotoxicity, Pulse wave velocity, Arterial stiffness.

9. KAYNAKLAR

- 1.Kruser TJ, Wheeler DL Mechanisms of resistance to HER family targeting antibodies. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1083-100.
- 2.Normanno N, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, De Luca A,et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 243-57.
- 3.Mosesson Y, Yarden Y. Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 262-270.
- 4.Baeckström D, Alford D, Taylor-Papadimitriou J. Morphogenetic and proliferative responses to heregulin of mammary epithelial cells in vitro are dependent on HER2 and HER3 and differ from the responses to HER2 homodimerisation or hepatocyte growth factor. *Int J Oncol* 2000; 16: 1081- 90.
- 5.Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 6469–87.
- 6.Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: Signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37: 3-8.
- 7.Fornier M, Risio M, Van Poznak C, Seidman A. HER2 testing and correlation with efficacy of trastuzumab therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 1340- 8.
- 8.Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16.
- 9.Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- 10.Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1059.
- 11.Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 977-84.
- 12.Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5650-5.
- 13.Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6: 443- 6.
- 14.Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39- 51.

15. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.
16. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685-5692.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 35: 1673.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1): 52.
19. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer (version 1.2014). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed on January 28, 2014).
21. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997; 11: 931.
22. Martin E, Thougard AV, Grauslund M, et al. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicology* 2009; 255:72.
23. Lyu YL, Lin CP, Azarova AM, et al. Role of topoisomerase II beta in the expression of developmentally regulated genes. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7929.
24. Zucchi R, Danesi R. Cardiac Toxicity of Antineoplastic Anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3: 151-171.
25. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT, et al. Recent Advances in the Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood. *Curr Med Chem* 2001; 8: 1649-1660.
26. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 290-366.

27. Zucchi R, Danesi R. Cardiac Toxicity of Antineoplastic Anthracyclines. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3: 151-71.
28. Keefe DL. Trastuzumab associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592.
29. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322.
30. Fiuza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of Her2 + breast cancer. *Adv Ther* 2009; 26 Suppl 1:9.
31. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900.
32. Boekhout, A.H., J.H. Beijnen, and J.H. Schellens, Trastuzumab. *Oncologist*, 2011; 16(6): 800.
33. Perez, E.A., et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679-86.
34. Slamon DJ, Leyland Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783.
35. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215.
36. Bria E, Cuppune F, Fornier M et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A metaanalysis of the randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 231.
37. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-2869.
38. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard, J-L, Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410 –1415.
39. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 214-23.
40. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 1267–1276.

41. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
42. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-1886.
43. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulahopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95: 31-38.
44. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003; 21: 463-72.
45. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta- adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511-517.
46. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010; 138: 112-118.
47. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, Breen L, Wilkinson IB, McEniery CM, Donaldson K, Newby DE, Macnee W. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306-311.
48. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
49. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92: 1544-1550.
50. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554-566.
51. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res*. 2013; 19: 375-383.
52. Dengel DR, Kelly AS, Zhang L, Hodges JS, Baker KS, Steinberger J. Signs of early sub-clinical atherosclerosis in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer* 2014; 61: 532-537.
53. Dockery FJ, Bulpitt CJ, Agarwal S, Vernon C, Rajkumar C. Effect of androgen suppression compared with androgen receptor blockade on arterial stiffness in men with prostate cancer. *J Androl*. 2009; 30: 410-415.
54. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer is associated with increased arterial stiffness. *Aging Male*. 2002; 5: 216-222.

55. Sekijima T, Tanabe A, Maruoka R, Fujishiro N, Yu S, Fujiwara S, Yuguchi H, Yamashita Y, Terai Y, Ohmichi M. Impact of platinum-based chemotherapy on the progression of atherosclerosis. *Climacteric*. 2011; 14: 31-40.
56. Gondos A, Bray F, Brewster DH, Coebergh JW, Hakulinen T, Janssen-Heijnen ML, Kurtinaitis J, Brenner H; EUNICE Survival Working Group Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1463-1475.
57. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4014-4021.
58. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer* 2012; 118: 2270-2276.
59. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1318-1327.
60. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 877-885.
61. Chaosuwannakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J, Melin SA, Ellis LR, Torti FM, Little WC, Hundley WG Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 166-172.
62. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725-1732.
63. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Hori S, Yamashina A. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 2006; 184: 137-142.
64. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103: 1299-1309.

65. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
66. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753 – 1760.
67. Jones LM , Stoner L , Brown C , Baldi C , McLaren B . Cardiovascular disease among breast cancer survivors: the call for a clinical vascular health toolbox. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 142: 645-653.
68. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 2010; 31: 1865–1871.
69. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4261-4267.
70. Kilicaslan B, Piskin GD, Susam I, Dursun H, Ozdogan O. Effect of Radiotherapy on Impaired Aortic Elasticity and Stiffness in Patients With Breast Cancer. *Angiology*. 2013 Jul 7.
71. Smith LA , Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010; 10: 337.
72. Sujethra Vasu, W Gregory Hundley. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, 15: 66.
73. Jung DH, Lee HR, Lee YJ, Kim JK, Park BJ, Shim JY. The association between coronary artery calcification and mean platelet volume in the general population. *Platelets* 2011; 22: 567-571.
74. Butterworth RJ1, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets*. 1998; 9: 359-364.
75. van der Loo B, Martin JF. Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1997; 10: 109-123.

