.

Akciğer Kanserinde Torasik Radyoterapi Sonrası Kardiyotoksisite

Dr. Aytuğ Al

Cardiotoxicity following Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer

Akciğer Kanserinde Torasik Radyoterapi Sonrası Kardiyotoksisite

Walls GM, Bergom C, Mitchell JD, et al. Cardiotoxicity following thoracic radiotherapy for lung cancer. Erratum in: Br J Cancer. 2025 Jan 7. doi: 10.1038/s41416-024-02926-x. Walls G. et al. *British Journal of Cancer* (2024) Nov 6.

Dr. Aytuğ Al

Akciğer kanseri, batı toplumlarında en yüksek ölüm nedenleri arasındadır. Definitif (iyileştirici, tam tedavi dozu) radyoterapi (RT), sistemik tedavi ile birleştirildiğinde, cerrahinin mümkün olmadığı ancak potansiyel olarak tedavi edilebilir olan kanser hastalarının büyük bir kısmı için en faydalı tedavi stratejisidir. Ancak definitif RT, birtakım kardiyovasküler riskler taşır ve bu tedavinin morbiditesini en aza indirmek çok önemlidir.
RT doz-eskalasyon çalışması olan RTOG-0617 çalışması artan RT dozunun, daha kötü sağ kalıma yol açtığını ortaya koymuştur. Bu çalışma; kalbin daha fazla RT dozuna maruz kalmasının mortalite ile daha fazla ilişkili olduğunu raporlamıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında RT sonrası ortaya çıkan kardiyak olayları inceleyen çalışmaların birleştirilmiş analizi; aritmi, kalp yetersizliği ve iskemik olayların %11-32 oranında 2 yıllık kümülatif bir insidans ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, akciğer kanseri kohortlarında tedavi öncesi bile kardiyovasküler risk faktörlerinin ve yerleşik kardiyovasküler hastalıkların yaygın olması önemlidir. Bu durumun en önemli nedenleri tütün kullanımı ve yaşam tarzı faktörleridir. Bu derleme, özellikle konvansiyonel fraksiyonel RT'deki kardiyotoksisiteye ilişkin kanıtları sentezlemekte ve yapılan çalışmaların sonuçları, henüz cevap bulamayan klinik gereklilikler ve geleceğe yönelik ihtiyaçları dikkate alarak akciğer kanserine odaklanmaktadır.

RT ilişkili kardiyotoksisite ile ilgili tarihsel süreç

RT ilişkili kardiyotoksisite ile ilgili tarihsel sürece bakıldığında radyasyon kaynaklı kalp hastalığının ilk bilimsel tanımları 1924'te yapılmıştır. Bir Alman patolog, daha önce mediastinal lenfoma nedeniyle RT uygulanan ve daha sonra kalp yetersizliğinden ölen bir hastanın otopsisi sırasında kardiyak skar oluşumunu gözlemlemiştir. Uzun yıllar boyunca RT ilişkili kardiyotoksisite nadir bir sekel olarak kabul edilmiştir ancak 1967 yılında RT alan meme kanseri ve lenfoma hastalarını inceleyen başka bir çalışma kalbin düşünüldüğü kadar RT'ye dirençli olmadığını bildirmiştir. İlk defa Emami ve ark., kalbin maruz kaldığı RT dozunun kısıtlanması ile ilgili konulara dikkat çekmiştir. O dönemde kalbe ait tüm yapıların radyoduyarlılığının homojen olduğu ve radyasyondan aynı derecede etkilendiği kabul edildiyordu ancak kalp radyoduyarlılık açısından heterojen bir yapıdadır.

Klinik çalışmalarda kardiyotoksisite

Radyasyon ilişkili kalp hastalığı, 2015 yılında RTOG-0617 sonuçları yayımlanana kadar akciğer kanseri ile ilgilenilen kliniklerde dikkate alınmadı. Evre III KHDAK hastalarında yapılan bu faz 3, randomize çalışma, genel sağkalımın yüksek doz RT alanlarda (74 Gy) standart doz kolundakilere (60 Gy) kıyasla daha kötü olduğunu ortaya koydu. RTOG-0617 baş araştırmacıları tarafından 2016 yılında yapılan retrospektif başka bir çalışma (n = 416), kalbin maruz kaldığı RT dozlarının azalmış genel sağkalım ve RT sonrası artan kardiyovasküler (KV) olaylar ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır ve bu klinik sorunu tedavi sürecinde yeni bir öncelik olarak vurgulamıştır. Son yıllarda Akciğer RT'si ile ilgili en önemli çalışmalarından biri olan LungART çalışması kardiyak RT maruziyeti ile genel sağkalım arasında ki ilişkiyi raporladı. Bu çalışmanın sonuçları da; RTOG-0617 sonucunu destekler nitelikte cerrahi sonrası RT alan olgularda, RT ilişkili kardiyopulmoner olay oranının yüksek olduğunu ve kalbin maruz kaldığı radyasyon dozunun önemli olduğunu vurgulamıştır. RTOG-0617 ve LungART çalışmaları RT ilişkili kardiyak hastalık gelişimi ile ilgili kantlar ortaya koymuş ve kardiyak risk faktörleri, kalbin maruz kaldığı radyasyon doz ölçümü ve kardiyak spesifik sonlanımların raporlanması gibi bu konuda ilerleme sağlayacak metodolojik gereklilikleri vurgulamıştır.

Retrospektif Çalışmalar

KHDAK olgularında RT ilişkili kalp hastalıklarını retrospektif olarak inceleyen toplam 42 makale yayınlanmıştır. Tüm çalışmalardaki ortalama hasta sayısı 334 (43-1190) takip süresi 32 ay (13-74) idi. Birincil sonlanım noktası 17/42 çalışmada kardiyak olaylar ve 20/42 çalışmada ise genel sağ kalımdı. KV risk skorları yalnızca 10/42 çalışmada kullanıldı. Birleştirilmiş analizde RT sonrası kardiyak olayların ortalama insidansı %19,7 (%7-32) idi ve ortalama takip süresi 26,0 ay (13,2-45,0) idi. RT sonrası kardiyak olayların öngördürücüsü olarak dozimetrik bir parametre için çok değişkenli analiz yapılan 14 çalışmanın 10'unda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Sağ kalımı bir son nokta olarak belirleyen 38 çalışmanın 30'unun çok değişkenli analizinde en az bir RT doz hacim histogramı parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. RT dozu ile RT sonrası kardiyak olay arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar aslında kardiyak farklı alt

yapıların daha derin analiz edilmesine yol açtı. Kalbin farklı bölgelerinin ayrı ayrı analiz edilmesi, sistematik ve biyolojik olarak rafine edilmiş bir yaklaşım olarak görülebilir.

Optimal sonlanım noktaları

Teoride, RT ilişkili kardiyak hastalıkları inceleyen çalışmalar için en uygun sonlanım noktaları kansere bağlı ölüm, radyasyon yan etkilerinden kaynaklanan ölüm, kardiyak nedenli mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi içerir. Uygulamada, bu sonlanım noktalarının çalışmalar arasında değerlendirilmesi ve yorumlanması, heterojen tanımlar nedeniyle zordur. Önemli olarak, KHDAK olgularında yapılan çalışmaların az bir kısmı RT sonrası kardiyak olaylar ve ölüm arasında bir ilişki bulmuştur. Ancak akciğer kanseri olan hastalarda ölüm nedenini doğru bir şekilde ayırt etmekte bir takım zorluklar içerdiğinin de akılda tutulması gerekmektedir.

Radyasyon kardiyotoksisitesi çalışmalarında analitik zorluklar

Radyasyon dozu ile toksisite arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli yöntemler mevcuttur, ancak optimum yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Voksel tabanlı analiz gibi çağdaş hesaplama yöntemleri, kritik kardiyak bölgeleri ve doz eşiklerini belirlemek için alternatif bir sistem sunabilir. Çok değişkenli analize dâhil edilecek klinik faktörlerin nasıl seçileceği konusunda da fikir birliği yoktur. Özetle, istatistiksel olarak en doğru yaklaşımların belirlenmesi için metodolojik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Başlangıçtaki kardiyak durum

Akciğer kanseri popülasyonun da komorbidite yükü fazladır, hastaların yaklaşık %30'unun yerleşik KV hastalığı ve %50'sinin ileride RT ilişkili kardiyak olaylara yatkınlık oluşturan KV risk faktörleri vardır. Bir çalışmada kardiyak komorbiditesi olan olguların, olmayanlara kıyasla RT'den iki yıl sonra kardiyak mortalite riskinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (%21'e karşı %6). Kardiyak çalışmalarının birçoğunda, başlangıçtaki kardiyak durumuna göre sınıflandırma yapıldığında RT ilişkili kardiyak olay oranında fark saptanmıştır. İki yıllık MACE oranı kardiyak hastalığı olan ve olmayan hastalar için %12'ye karşı %3, semptomatik kardiyak olay insidansı başlangıçta KV hastalığı olan ve olmayan hastalar için %52'ye karşı %23 bulunmuştur.
Tedavi öncesi kardiyak komorbiditelerin sınıflandırılmasıyla ilgili çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardır. Bazı araştırmacılar miyokard enfarktüsü ve aritmiler gibi belirli kardiyak olayların geçmişine odaklanırken diğerleri yerleşik KV hastalıkların total yüküne odaklanır. KV risk faktörleri olan ancak henüz yerleşik KV hastalığı olmayan hastaların da RT ilişkili kardiyak hastalık açısından yüksek risk altında olması olasıdır. Son Avrupa kardiyo-onkoloji kılavuzu, hastalara KV risk puanı hesaplanmasını önererek temel risk faktörleri konusunda farkındalığı artırmaktadır. Ancak kılavuza temel KV risk faktörleri ve yerleşik KV hastalıkların nasıl kaydedildiği ile ilgili fikir birliği oluşturularak, bu temel üzerine daha fazla öneri ifadesi eklenebilir.

Subklinik kardiyak hasarı saptamaya yönelik çalışmalar

Subklinik kardiyak disfonksiyonla ilişkili olarak, Elektrokardiyografi(EKG), ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, konvansiyonel RT kaynaklı asemptomatik toksisiteyi değerlendirmek için test edilmiştir. IDEAL-CRT denemesinde normal EKG'ye sahip hastaların oranı RT'den sonraki 25 ay içinde %49'dan %23'e düşmüştür; sırasıyla %14 ve %12 hastada yeni iskemik olay/perikardit ve ritim anormallikleri görülmüştür. Bir başka çalışma, EKG değişikliklerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu bulmuştur. Kardiyak görüntüleme teknikleri de RT ilişkili kardiyak hastalıkları tespit etmede yararlılık açısından değerlendirilmiştir. Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, asemptomatik doku değişikliklerinin en yüksek RT doz dağılımı bölgelerine mekansal olarak haritalandığını göstermiştir. Tümör yanıt değerlendirmesi için yapılan pozitron emisyon tomografisi/BT taramalarında kalp kası 18FDG tutulumunda azalmalar RT'den sonra da bulunmuş ve daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

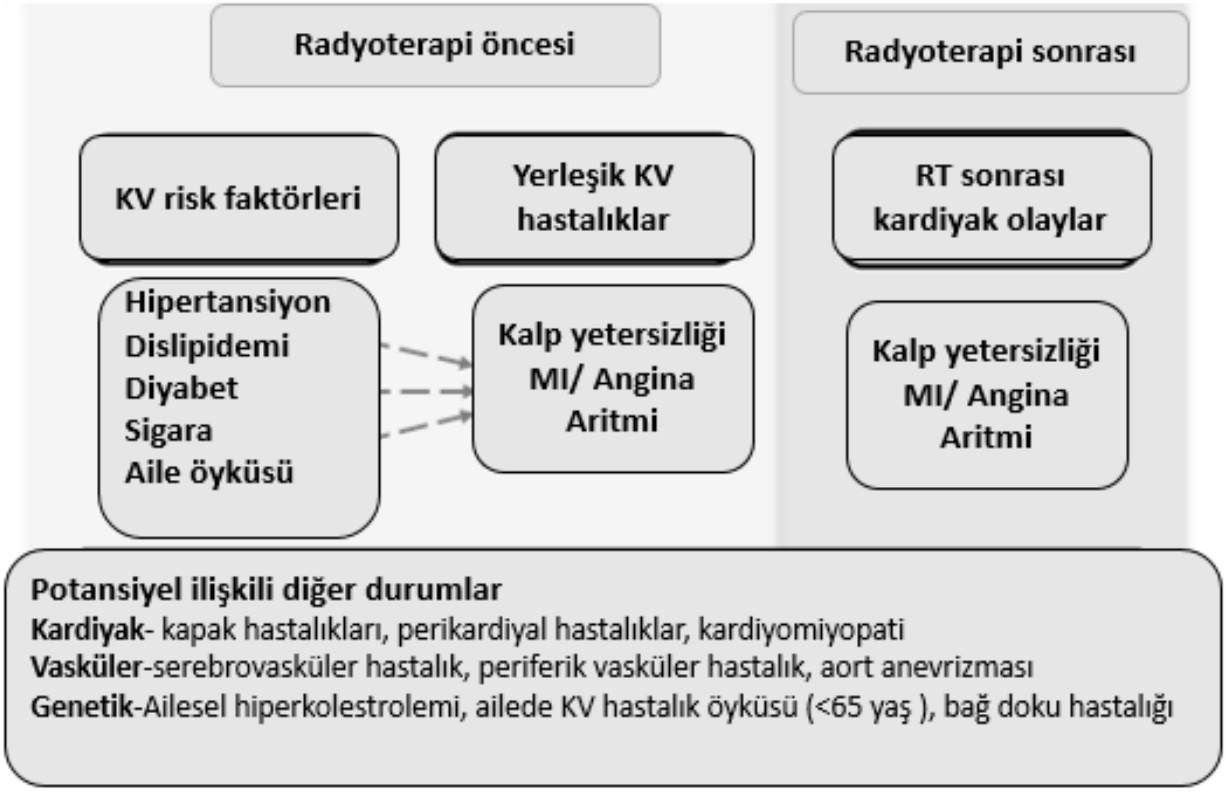
Bazı RT çalışmalarında; ekokardiyografi ile değerlendirilen ventriküler strain, subklinik hasarı tespit etme de ejeksiyon fraksiyonundan daha duyarlı bulunmuştur. Avrupa kardiyoonkoloji kılavuzu, eğer kalp, RT ışınına maruz kalan alan içinde ise yerleşik KV hastalığı olan hastalar için temel ekokardiyografiyi önermektedir. Ancak, bu önerileri destekleyecek güçlü veriler eksiktir ve minimum doz kriterleri belirtilmemiştir. Ayrıca hem başlangıçta hem de RT sonrası troponin yüksekliğinin tedavi yönteminden bağımsız olarak RT sonrası kardiyak olay ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Kardiyak Segmentasyon
Meme kanseri radyoterapi planlamasına yönelik olarak hazırlanan ilk kalp atlası 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu atlas sadece tüm kalp yapılarının segmentasyonu için ayrıntılı sınırlar belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda perikard ve çeşitli kardiyak alt yapılar için de sınırları belirlemiştir. Daha sonra, koroner arterler ve LV, kapaklar, iletim sistemi, ve pulmoner venler dâhil olmak üzere belirli alt yapı gruplarına odaklanan atlaslar geliştirilmiştir. Şu anda, aort ve pulmoner arter gibi büyük damarlar için atlas yoktur, ancak bu vasküler yapıların gerçekten kardiyak alt yapıları oluşturup oluşturmadığı tartışılmaktadır. Bununla birlikte, kardiyak alt yapılara özgü veriler, kardiyotoksisite alt tiplerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, RT ilişkili kalp hastalığına yönelik araştırmaların önemli bir bileşenini temsil etmektedir. Kardiyak alt yapı segmentasyonunda çözülememiş bir diğer sorun da kardiyak boşluklarda ki kan havuzunun odacık dozu hesaplamalarına dâhil edilip edilmemesi gerektiğidir. Neyse ki kardiyak alt yapı otosegmentasyon araçları bu engellerin çoğunun üstesinden gelecek gibi görünmektedir.

Tedavi planlaması

Toksisiteden kaçınmak tüm organlar için önemli olsa da, sıklıkla tüm doz kısıtlamalarını uygulamak mümkün olmadığı için, toraksta risk altındaki organlar için doz kısıtlamalarının önceliklendirilmesi gerekir. Klinik olarak önemli bir diğer faktör, akciğer tümörlerini radyosensitize etmeye yarayan ve RT ile birlikte verilen kemoterapi, sadece RT'ye kıyasla artan sağkalım oranlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, sitotoksik tedavilerin kardiyotoksisite riski mevcuttur. Ne yazık ki, birçok akciğer radyoterapi çalışması bu faktörü çok değişkenli analizlere dahil etmemektedir. RT ile birlikte verilen sisplatinin kardiyotoksisite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Sadece bir yayınlanmış çalışma, akciğer kanseri RT'sinden sonra standart bakım olan adjuvan immünoterapi olan durvalumab'ın kardiyotoksisite ile ilişkili olup olmadığını incelemiştir ve yazarlar bir ilişkiye dair herhangi bir kanıt bulamamıştır. Bu tür bağışıklık kontrol noktası tabanlı immünoterapi ile bildirilen aterosklerozun potansiyel hızlanması göz önüne alındığında, gelecekteki çalışmalarda bu faktörün daha fazla incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç

Kalp, tartışmasız farklı radyobiyolojik özelliklere sahip, farklı doku tiplerinden oluşan en heterojen organdır. Kardiyotoksisite, akciğer kanseri hastalarında RT'nin istenmeyen yaygın bir etkisidir ve hastaneye yatış, kanser dışı nedenlere bağlı ölüm ile sonuçlanabilir. Klinisyenler için RT ilişkili kalp hastalıkları, tedavinin yoğunlaştırılmasına yönelik büyük bir engel oluşturmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, bu alanda ilerleme sağlamak için radyobiyologlar, kardiyovasküler alanda uzman olan hekimler ve radyasyon onkologları arasında işbirliğine ihtiyaç vardır. Klinik çalışmada test edilmiş kardiyak radyoprotektif etkinliği ortaya konulan ilaç henüz yoktur. Statin tedavileri bu alanda en fazla kanıta sahiptir. Gelecekte, tümör konumu ve yerleşik kalp hastalığı açısından tüm mevcut temel risk faktörlerinden yola çıkarak geliştirilmiş bireysel tedavi planlaması yapılabilir. Özellikle CLARITY olmak üzere devam eden prospektif çalışmalar, risk altındaki hastaları belirlemek ve toksisiteyi aktif olarak izlemek için biyokimyasal, elektrokardiyografik ve görüntüleme tabanlı parametrelerin nasıl kullanılabileceği konusunda yol gösterici olacaktır.

Figür 1: RT sürecinde kritik kardiyovasküler olaylar