

# Radiation-induced heart disease in breast cancer patients: a narrative review of epidemiology, risk factors, radiotherapy parameters, and prevention

Dr. Cansu Bora

Dr. Cansu Bora

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

## Radiation-induced heart disease in breast cancer patients: a narrative review of epidemiology, risk factors, radiotherapy parameters, and prevention

Aline Van der Vorst,2024 DOI: /10.1007/s00066-024-02362-z

### Meme Kanseri Hastalarında Radyasyon İlişkili Kalp Hastalığı: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Radyoterapi Parametreleri ve Önleme Yöntemlerine İlişkin Bir Derleme

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın kanser türüdür; buna rağmen sağkalım oranı artmaktadır ve günümüzde 5 yıllık genel sağkalım oranı %80–90 civarındadır. Özellikle radyoterapi (RT), meme kanseri tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, kalp gibi çevre dokulara yönelik olası toksik etkileri de beraberinde getirebilir. Bu derleme, modern RT teknikleri ışığında meme kanseri sonrası radyasyon ilişkili kalp hastalığı (RİKH) ile ilişkili güncel verileri kapsamlı şekilde özetlemektedir.

RİKH, genellikle RT uygulamasından yıllar sonra ortaya çıkan, RT'nin kalp dokusunda zamanla oluşturduğu hasara bağlı gelişen kalp hastalıklarını ifade eder. Bu hastalıklar selüler ve subselüller düzeyde çeşitli karmaşık süreçlerin sonucudur. Bu süreçler; inflamatuvar yolakların aktivasyonu, fibrozis, oksidatif stres ile mikro- ve makrovasküler hasara neden olur. Kardiyak alt yapıların farklı radyasyon duyarlılıkları ve radyasyonun uygulandığı yaş gibi etkenlerle birleştiğinde, RİKH çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilir. Klinik spektrumda en sık karşılaşılan tablolar; koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği (özellikle korunan ejeksiyon fraksiyonlu – HFpEF), aritmiler, perikardiyal hastalıklar ve nadiren de olsa kardiyak ölümdür. Bu komplikasyonlar, hem tümör bölgesine yakın olan kalp yapılarının maruz kaldığı dozla, hem de hastanın yaş, hipertansiyon, diyabet, akciğer hastalığı, sigara kullanımı ve önceden var olan koroner arter kalsifikasyonu gibi bireysel risk faktörleriyle doğrudan ilişkilidir. Bu hastalıkların gelişimi genellikle radyoterapiden daha sık olarak 10 yıl ve sonrasında görülmekle birlikte, bazı çalışmalarda RT sonrası 1 yıldan 20 yıla kadar olan dönemde de gözlemlendiği bildirilmiştir.

### Radyoterapi İlişkili Kardiyak Hastalığı Etkileyen Parametreler

#### 1. Hasta İlişkili Faktörler

- Mevcut kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Koroner arter kalsifikasyonları
- Yaş
- Komorbiditeler
- Anatomik faktörler
- Meme yapısı
- Solunum kapasitesi / DIBH uygulanabilirliği
- Kardiyoprotektif ilaç kullanımı

#### 2. Radyoterapi İlişkili Faktörler/ Kalp koruyucu Radyoterapi Teknikleri

##### a. Doz Parametreleri

- Ortalama kalp dozu (MHD)
- Sol ventrikül (LV) ve LAD'ye uygulanan ortalama ve maksimum dozlar

##### b. Fraksiyonlama Rejimleri

- Konvansiyonel: 50 Gy / 25 fraksiyon
- Orta hipofraksiyon: 40 Gy / 15 fraksiyon
- Ultra hipofraksiyon: 26 Gy / 5 fraksiyon

\* Kardiyak etki bakımından uzun dönem veriler sınırlıdır.

##### c. Radyoterapi Teknikleri

- MWT, IMRT, VMAT, Proton RT
- Işın yönleri

#### d. Kalp Koruyucu Yöntemler

- DIBH (Deep Inspiration Breath Hold)
- CPAP ve mekanik ventilasyon destekli solunum teknikleri
- Prone pozisyon (yüzüstü)
- APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation)

#### e. Planlama ve Görüntüleme

- Kalp yapılarının konturlanması

Bu faktörlerin multidisipliner değerlendirmesi hem kalp maruziyetini azaltmak hem de optimal onkolojik kontrol sağlamak açısından kritik öneme sahiptir.

Yapılan birçok retrospektif ve prospektif çalışmada, ortalama kalp dozu (MHD), sol ventrikül (LV) ve sol ön inen arter (LAD) gibi kritik kalp yapılarının aldığı radyasyon dozlarının RİKH gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir. MHD ile majör kardiyak olaylar arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur. Sol taraflı radyoterapi sonrası LAD arterinde belirgin stenozlar, iskemi bulguları ve kalp hastalıklarında artış saptanmıştır. Ayrıca aritmi riski, özellikle sağ atriyum ve sinoatriyal düğümün radyasyona maruziyeti ile artmaktadır. Örneğin, MHD'de her 1 Gy artışın kardiyovasküler olay riskini %7 ila %19 oranında artırabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle modern planlama tekniklerinde kalbe yönelik doz sınırlamaları büyük önem taşımaktadır. Literatüre göre önerilen sınırlamalar şunlardır:

Ortalama kalp dozu (MHD): < 2.5 Gy, Ortalama sol ventrikül (LV) dozu: < 3 Gy, 5 Gy'den fazla radyasyon alan LV hacmi: < %17, 23 Gy'den fazla radyasyon alan LV hacmi: < %5, Ortalama LAD dozu: < 10 Gy, 30 Gy'den fazla radyasyon alan LAD hacmi: < %2, 40 Gy'den fazla radyasyon alan LAD hacmi: < %1

Günümüzde RİKH riskini azaltmaya yönelik pek çok kalp koruyucu radyoterapi tekniği klinik uygulamada yer bulmuştur. Bunların başında derin inspiyumda nefes tutma (DIBH), yüzüstü (prone) pozisyon, yoğunluk ayarlı RT (IMRT), hacim modülasyonlu ark tedavisi (VMAT) ve proton tedavisi gelmektedir. VMAT, kalp, akciğer ve karşı meme için uygulanan ortalama dozların daha düşük olması açısından IMRT ve MWT'ye üstünlük sağlamıştır. Ayrıca VMAT, IMRT'ye kıyasla daha kısa sürede uygulanabilir bulunmuştur. DIBH sayesinde özellikle sol taraf meme kanserlerinde kalp, ışınlanacak bölgeden uzaklaştırılarak dozun anlamlı şekilde azaltılması mümkün olmaktadır. Son on yılda, sol taraf meme kanseri radyoterapisinde (RT) DIBH tekniğinin kullanımı standart uygulama haline gelmiştir. Prone RT ise büyük meme hacmine sahip hastalarda akciğer korunumu açısından avantaj sağlarken, bazı durumlarda kalp korunumu da sunabilir.

Bunun yanında, yüksek akımlı nazal oksijen ya da CPAP gibi solunuma yardımcı cihazların kullanımıyla DIBH süreleri uzatılarak daha stabil ışınlama sağlanabilmektedir. , CPAP aynı zamanda DIBH uygulayamayan hastalarda kalbi radyasyondan korumak için uygun bir alternatiftir. Ayrıca, düşük riskli hastalarda uygulanabilen akselere parsiyel meme ışınlaması (APBI) ile kalp ve akciğer dozları belirgin şekilde düşürülebilir. Ancak APBI uygulamalarında lokal nüks riski sınırlı da olsa daha yüksektir ve hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak, günümüzde meme kanseri tedavisinde kalbi korumaya yönelik çeşitli modern RT teknikleri mevcuttur. En uygun RT tekniğinin seçimi; hastanın anatomisi, meme kanserinin yerleşimi (sol/sağ taraf) ve ışınlama alanının genişliği gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, karmaşık planlama gereken durumlarda karşılaştırmalı tedavi planlaması yapılması, bireyselleştirilmiş en avantajlı planın belirlenmesi açısından önemlidir.

RİKH'nin önlenmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar da araştırılmaktadır. Özellikle metformin ve kandesartan gibi ajanlar, sınırlı sayıda çalışmada kardiyoprotektif etkiler göstermiştir. Ancak bu ilaçların rutin klinik uygulamaya alınabilmesi için uzun dönemli, büyük örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Risk altındaki hastaların belirlenmesi, doz sınırlamalarına uyulması, uygun radyoterapi tekniğinin seçilmesi ve multidisipliner hasta takibi RİKH'nin önlenmesi açısından temel stratejilerdir. Ayrıca, güncel tedavi teknikleriyle bile RİKH riskinin tamamen ortadan kalkmadığı unutulmamalı ve özellikle genç yaşta RT alan hastalarda uzun dönemli kardiyovasküler izlem planlanmalıdır.