

RADYOTERAPİYE BAĞLI KARDİYO-PULMONER GEÇ YAN ETKİLER

Doç.Dr. Bünyamin KAPLAN
Erciyes Üniv.Tıp Fak. Rad.Onk.

Radyoterapi: Yaparken Yıkmamak!

- **Curie** tarafından radium'un keşfiyle beraber kanser tedavisinde çok önemli başarılar elde edilmiş oldu.
- Zira RT hem küratif, hem de palyatif amaçla, tüm kanser hastalarının **% 70'inin** tedavisinin bir bölümünde yer almaktadır bugün.

Radyoterapi: Yaparken Yıkmamak!

- Tedavi planlama ve uygulama sistemindeki gelişmeler:
 - 3D konformal RT,
 - IMRT,
 - IGRT,
 - Cyber Knife,
 - Proton tedavisi,..

sayesinde RT ile elde edilen başarı artarken, RT'ye bağlı toksisitelerde de ciddi düşüşler söz konusu olmuştur.

Radyoterapi: Yaparken Yıkmamak!

- Tüm bu gelişmelere rağmen, RT'ye bağlı gelişen geç yan etkiler, hala tedavinin başarısı-etkinliğini azaltan en önemli faktörlerdir.
- Zira, başta akciğer, cervix ve prostat kanserleri olmak üzere pek çok kanserde doz-cevap ilişkisi çok net olarak ortaya konmuştur. Yani RT dozları arttıkça hem cevap oranları artmakta, hem de RT'ye bağlı yan etki riski artmaktadır.

Perez CA, IJROBP,1998,44:855

Lanciano RM, Cancer,1992,69:2124

Pollack A, IJROBP, 2002, 53:1097

Radyoterapi: Yan Etkiler

- Akut ve Geç Yan Etkiler:
 - Akut Yan Etkiler: RT sırasında ya da hemen sonrasında ortaya çıkan yan etkilerdir,
 - Geç Yan Etkiler: RT'nin tamamlanmasından aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkan yan etkilerdir.

Her iki yan etki için bilinmesi gereken husus ise, bir doz eşiğinin olduğudur.

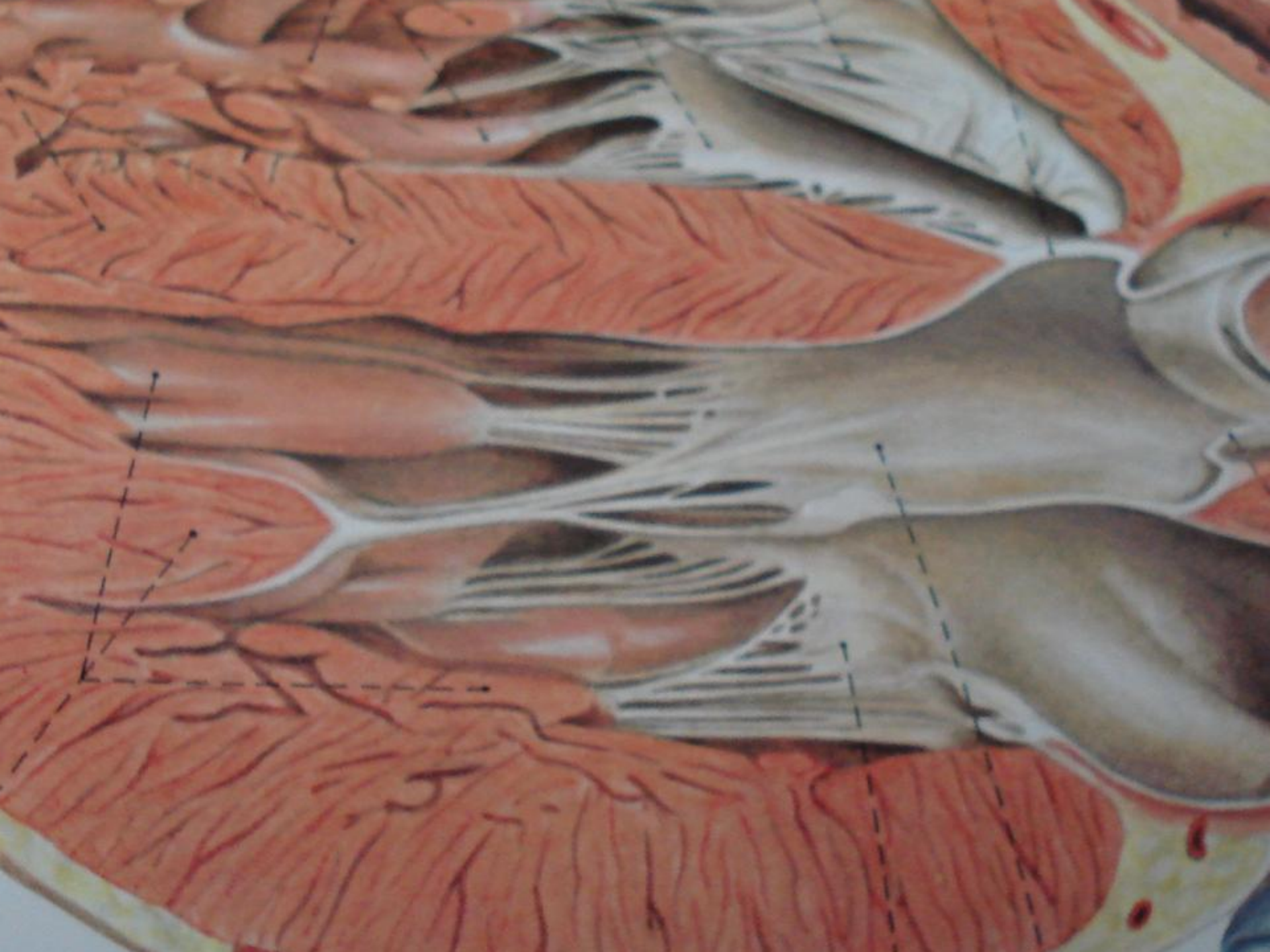
Radyoterapi: Yan Etkiler

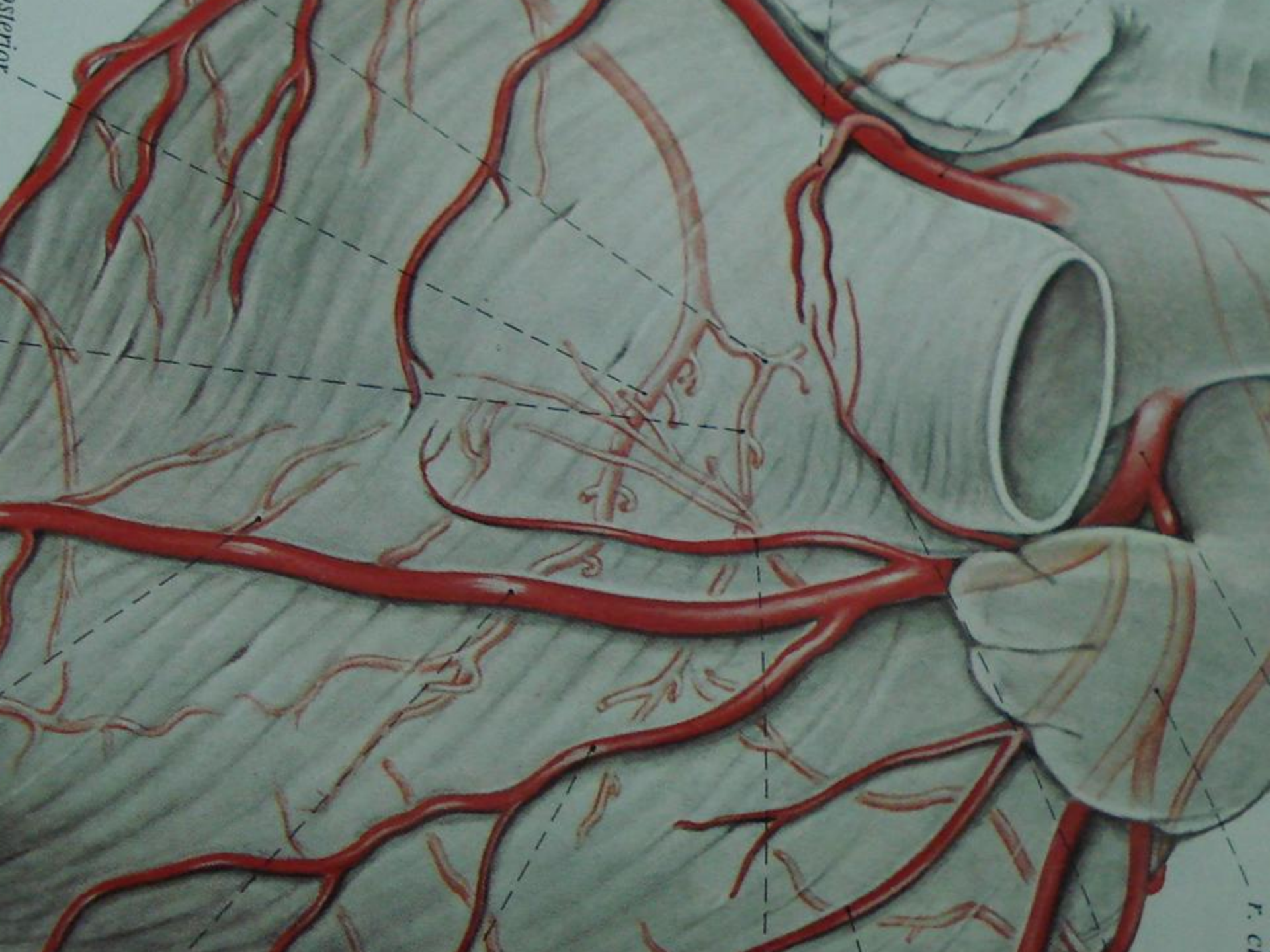
- Akut yan etkilerin, RT'nin hızlı proliferere olan normal doku hücreleri üzerindeki etkisine bağlı olduğu genel kabul gören bir husustur.
- Geç yan etkiler konusunda ise iki temel teori vardır:
 - Yavaş proliferere olan stem-cell depleasyonu,
 - Vasküler hasar!!!

Yan Etkiler ve Hayat Kalitesi

- Tedavi modalitelerindeki ilerlemelere paralel olarak, hayat kalitesi daha da ön plana çıkmaktadır ve;
- Hastalık kontrol altına alınsa bile, RT'ye bağlı akut ya da geç yan etkiler hayat kalitesini dramatik biçimde etkileyebilir-bozabilir.

Kardiyak Yan Etkiler





Superior

F. C.

Kardiyak Yan Etkiler

- **Geç Kardiyak Yan Etkiler:**

- Kalp üzerine geç radyasyon hasarı sıklıkla, Hodgkin's Hastalığı ve Meme Kanserli olgularda ortaya çıkar ve hemen daima sebebi kardiyak **mikrovasküler sistem** üzerine olan etkilerine bağlıdır
- En sık yan etki **perikardla** ilişkilidir: parietel perikardda gelişen fibrozis, dış adipoz dokunun yerini alır. Patolojik olarak myokard perikarddan daha az etkilenir, ancak daha ciddi semptomlara yol açar.

Stewart JR, IJROBP, 1995;31(5),1205

- Öte yandan, diğer kalp katmanları, iletim sistemi ve kalp kapakları da radyasyondan olumsuz etkilenebilir.

Mc Chesney SI, Rad Res, 1991;125

Sıkça Görülebilen Geç Kardiyak Yan Etkiler

- **Perikardiyal efüzyon:**

6 ay-1 yıl içinde en sık (% 1-5) görülen yan etki olup, tedavi volümüne göre 45-60 Gy yeterli dozdur.

Fibrozis ve/veya

Konstrüktif perikardit'le sonuçlanabilir.

- **Gecikmiş akut perikardit**

Daha nadir görülür ama gözden kaçabilir, başlıca sempt:

-Ateş

-Dispne

-Plöritik göğüs ağrısı

-Friksiyon bulgusu

-EKG değişiklikleri

Kardiyak Yan Etkiler

- **Kronik Konstriktif Perikardit:**

- Pierce ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, radyoterapiye bağlı perikardit oranı % 0.3 bulunmuştur.

IJROBP, 1992, 23(5):915

- Myokard ya da endokarddaki fibrosis ya da değişen derecelerdeki effüzyona sekonderdir.

- Kollagen depositi nedeniyle perikard kalınlaşmış, myokard ve endokard bir fibrinöz exuda ile birbirine yapışmış- adeta kaynamıştır.

Kardiyak Yan Etkiler

- **Kronik Konstriktif Perikardit:**
 - 40 Gy'in üzerindeki dozlar, kalbin % 50'sinden fazlasına uygulandığında, görülme oran % 5'lere kadar yükselir.
 - Latent peryot 6 ay ila bir-kaç yıldır.
 - **Semptomları:**
 - dispne,
 - göğüs ağrısı,
 - venöz distansiyon,
 - plevral effüzyon,
 - paradoxal atım ve ateş.

Girinsky T, Cancer Radiother 1997;1

Kardiyak Yan Etkiler

- KKP'deki EKG bulguları:
 - Düşük QRS voltajı,
 - Düz-ters T değişiklikleri,
 - ST segment elevasyonu
- Kardiyak hasarı gösteren markerler:
 - Atrial natriüretik peptid seviyesinde artış,
 - Prokollagen I ve III seviyelerinde artış (6 ay sonra yükselir ve myokardial konnektif doku fibrozisini gösterir).

Kardiyak Yan Etkiler

- KKP; Fonksiyonel deęişiklikler:
 - **LVEF**: 35 Gy'ın üzerinde doz alan Hodgkin hastalarında % 50 oranında azaldığı tespit edildi*.
 - Bir diğer çalışmada, 50-55 Gy RT sonrası 10-15 yıl içinde sistolik ventrikül fonksiyonunda %50-60 oranında azalma gözleendiği tespit edilmiştir**.

*Gomes GA, Cancer Treat Rep, 1983;67

** Gottdiener JS, N Eng J Med, 1983:308

Kardiyak Yan Etkiler

Koroner Arter Hastalığı (KAH):

- Koroner arterdeki hasar da yine endotel hücrelerindeki hasara atfedilmektedir.
- İntima hücre hasarının yerini zamanla hasarlı myofibroblastlar alır, platelet deposisyonu oluşur, sonuçta ateroskleroz tamamlanır.

Stewart, JR, IJROBP, 1995, 31(5):1205-1215

- 24 Gy ve üstü dozlarda, RT'den 10-15 yıl sonra ortaya çıkar.

- ◆ Obesite
- ◆ Sigara
- ◆ Hipertansiyon
- ◆ Erken evre sol meme kanserli hastalar
- ◆ 20 yaş altı radyoterapi gören özellikle Hodgkin Lenfomalı kızlar

Kardiyak Yan Etkiler

- Radyasyona bağlı ölüm, my. İnfrkt. riski:
 - Boivin ve ark. 4665 olguluk seride:
relatif ölüm riski: 1.87,
relatif myokard infarktüsü riski: 2.56
Boivin JF, Cancer, 1992:69
 - Stanford çalışması, 2232 olgu,
relatif ölüm riski: 3.1
Hancock S, J Clin Oncol, 1993:11
 - Bunların yanı sıra herhangi bir risk artışının olmadığını bildiren pek çok çalışma da mevcuttur.
Constine LS, IJROBP, 1997:39

Kardiyak Yan Etkiler

- İletim sistemi üzerine etkileri:
 - **AV Blok**: kalbi içine alan mediastinal ışınlamalarda % 5 ler civarındadır. Sebebi geç myokardial fibrosistir*
 - **Kapak defektleri**: % 15-20 hastada gözlenir. 30 Gy'in altında nadirdir. Genellikle subkliniktir, ancak gerekirse replasman yapılabilir**.
- Yüksek doz radyoterapi alanların % 80'inde otopside fibröz valvüler endokardial kalınlaşma saptanmıştır.

*Girinsky T, Cancer Radiother, 1997: 1

** Veinot IP, Hum Pathol ,1996:27

Kardiyak Yan Etkiler: KT Etkisi

- Kardiyomyopatinin tipi, RT'ye ilave olarak alınan KT'yle de ilişkilidir. Sadece RT'ye bağlı olarak semptomatik kalp yetmezliği oldukça nadir görülürken, **antrasiklin** içeren KT uygulanan olgularda sistolik kalp yetmezliği ön plandadır.

Adams MJ, Sem Radiat Oncol, 2003;13

Kardiyak Yan Etkiler: Sonuçlar-1

- Genel anlamda radyasyonun kardiyak geç yan etkilerini belirleyen başlıca faktörler:

-Total doz,

-Fraksiyon büyüklüğü,

-Tedavi alanına giren kalp volümü,

- Mediastinal tm. olup olmamasıdır.

Kardiyak Yan Etkiler: Sonuçlar-2

- **Total Doz:**

40 Gy/2Gy/fr. üzerindeki dozlar, geç yan etki riskini artırır

- **Volüm:**

- Tüm kalbi içeren ışınlamalarda, 40 Gy/4 hf. uygulandığında, olguların % 50'sinde kardiyak hasar meydana gelir.

- Ancak kalbin % 20-30'nu geçmeyen ışınlamalarda, 40 Gy'in üstündeki dozlarda bile hasar oluşmaz.

Kardiyak Yan Etkiler: Sonuçlar-3

- Dolayısıyla, küçük volüm (% 50'nin altında), 1.8-2 Gy/günlük fr.da 60 Gy'e kadar sorun yokken, büyük volümlerde, 40 Gy'de bile geç hasar oluşabilir.
- Fraksiyon başına büyük dozlar (>2 Gy/gün) da kardiyak hasarı artırır*

**Stewart JR, Proc Cardiovasc Dis, 1984;27*

Pulmoner Yan Etkiler

Pulmoner Yan Etkiler

- Akciğer temel olarak iki fonksiyonel üniteye ayrılır:
 - a) Non-gaz deęişim ünitesi (tüm hava yol.)
 - b) Gaz değişim ünitesi (respiratuar sistem: terminal bronşiolle, respiratuar bronşiolle, alveolar duktuslar, alveolar kesecikler ve alveoli: duvarı alveolar epitel ve kapillerlerden oluşur)

Pulmoner Yan Etkiler

- **Akciğerin RT'ye cevabı:**
 - **Trakea ve bronşsioller:** Silialı kolumnar epitelle döşeli olup, **radyoeresistandır** (50-60 Gy). Epitelin kalınlaşması ve gobleth hücrelerinde artış gözlenir. Siliar fonksiyon azalır ve **kuru öksürük** m. gelir.
 - **Akciğer parankimi:** Oldukça hassastır. Total ya da kısmi akciğer ışınlanması sonrasında, **rad. pnömonisi** ve ardından da **fibrosis** meydana gelir.

Pulmoner Yan Etkiler

Akut Etki:

- Klinik olarak RT uygulanan hastaların % 10'unda radyasyon pnömonisi gelişir.
- Yaklaşık 4-6 hafta sonra ortaya çıkar,
- Uygulanan doz, volüm ve fraksiyonasyon belirleyicidir.

Movsas B, Chest, 1997:111

Pulmoner Yan Etkiler

Kronik/Geç Etkiler:

- RT'nin geç dönem etkisi fibrozis ve skarlaşma olup, tedavinin tamamlanmasından aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkar.
- Radyolojik görüntülere rağmen hasta asemptomatik olabilir,
- Bronşial stenoz gibi alışılmadık komplikasyonlar da m gelebilir.

Maguire PD, J Clin Oncol, 2001:19

Pulmoner Yan Etkiler

Kronik/Geç Etkiler: Belirtiler

- Fonksiyonel akc parenkim kaybının bir göstergesi, **diffüzyon kapasitesindeki** düşüştür; akc fonk. testlerinde de, CO diffüzyon kapasitesindeki anormallik, FEV1' dekinden daha barizdir.
- RT sonrası FEV1'deki düşüş, bronşial obstrüksiyonun bir belirtisidir.
- Akc fibrozisiyle ilgili CT bulguları: **plevral kalınlaşma ve akciğer kontraksiyonudur.**

Abratt RP, J Clin Oncol, 1997;15

Werner-Wasik M, Hematol Oncol Clin N Am, 2004;18

Pulmoner Yan Etkiler:

Fizyopatoloji

- Hayvan modellerinden elde edilen verilerden, RT'ye bağlı hasarın oluşumunda: **TGF-beta**, **platelet derivated growth faktör**, ve **IL-1** gibi büyüme faktörlerinin fibrotik süreci başlattığı anlaşılmıştır.
- Özellikle **TGF-B**, konnektif doku formasyonunu provake eden ve kollagenin bozunmasını engelleyerek fibrozisi stimüle eden bir potent regülatördür.

Rodemarm HP, Radiother Oncol, 1995;35

Pulmoner Geç Yan Etkileri Belirleyen Faktörler:

- Işınlanan akciğer volümü:

RT'ye bağlı geç yan etkileri azaltmanın en önemli yolu ışınlanan akc volümünü azaltmaktır.

Çünkü düşük dozda da olsa geniş akc alanlarınının ted alanına girmesinin, sınırlı alandan yüksek doz RT'ye kıyasla, geç kompl. riski daha yüksektir.

V20: 20 Gy ve altında doz alan akc volümü demektir ki ideal bir planlama için % 35'in altında olmalıdır.

Pulmoner Geç Yan Etkileri Belirleyen Faktörler:

- Işınlanan Akc. Lokalizasyonu:

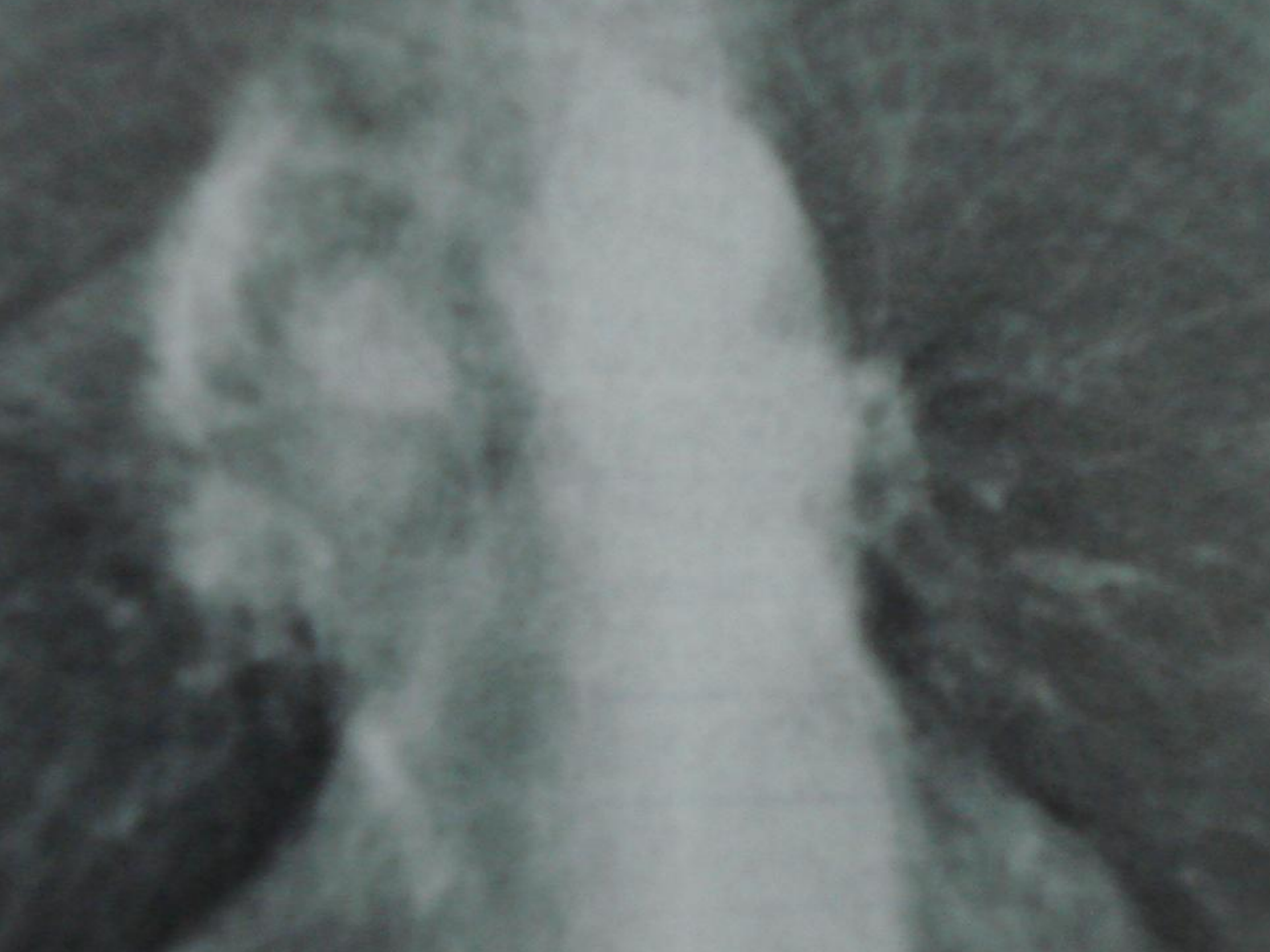
Akciğer bazallerinin, apekse kıyasla, RT'ye daha hassas olduğu tespit edilmiştir.

Dolayısıyla, apex bölgesindeki geniş alan ışınlamalarının, bazal bölgedeki daha dar alanlara kıyasla toksisitesi daha düşüktür.

Yamada M, Eur J Cancer, 1998:34

Pulmoner Yan Etkiler

- Akc.de kalıcı geç yan etkiler:
 - Öksürük ve dispne ciddi ve kalıcı hal alabilir,
 - Parmaklarda çomak parmak oluşabilir,
 - Sekonder enfeksiyon ve apse formasyonu: sepsis ve exle sonuçlanabilir,
 - Sağ kalp yetmezliğine yol açan pulm hyprt. gelişebilir
 - Arterio-venöz şant: dispne ve siyanoz gelişebilir.





RT'YE BAĞLI KARDİYO- PULMONER GEÇ YAN ETKİLER

- **Son Söz:**

Klinik çalışmalarla belirlenmiş olan **maksimum tolere edilebilir dozlar** ve **volümler** aşılmadığı sürece, RT'ye bağlı geç yan etkiler hem beklenenden çok daha az görülecek, hem de RT, hastanın tedavi sonrasında yaşamında hayat konforunu bozan bir faktör olmayacaktır.

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER