

Bölüm 22

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ VE KARDİYOTOKSİSİTE

Burak Yasin AKTAŞ¹

GİRİŞ

Kinazlar, adenosin trifosfattan (ATP) özel substrat gruplarına fosfat transferinde görev alan bir enzim sınıfıdır. Tirozin kinazlar (TK), kinaz ailesinin tirozin rezidülerine fosfat transferini sağlayan alt grubudur. İnsan genomunda yaklaşık 90 TK geni tanımlanmıştır. Hücre zarında yerleşen reseptör tirozin kinazlar (RTK) hücre içi sinyal yollarının düzenlenmesi ile hücrelerin çoğalma, diferansiasyon, motilite gibi işlevlerin devam etmesinde görev alırlar.(Vlahovic&Crawford 2003)

Nokta mutasyonları, translokasyonlar gibi çeşitli mekanizmalar ile RTK aktivitesinin değişmesi karsinogenezde önemli yere sahiptir. Onkojenik RTK'lar kanser hücrelerinde proliferasyonun devam etmesi, apoptozisten korunma, invazyon ve metastazın uyarılması gibi tümör biyolojisinin temel noktalarında karşımıza çıkmaktadır.(Yamaoka & ark., 2018)

TK'ların birçok farklı tümörün patogeneğinde sorumlu olması, son yirmi yılda bu yolların tedavide hedeflenmesi fikrini akla getirmiştir. Bu enzimlerin katalitik aktivitelerini inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) günümüzde solid ve hematolojik birçok tümörün tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.(Yamaoka & ark., 2018) Şu anda 30'dan fazla TKİ klinik kullanımda ya da geliştirilme aşamasındadır. Başlıca hedef RTK'lar ve inhibitör ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Tirozin kinaz inhibitörlerinin sınıflandırılması

Hedef TK	VEGFR	ERBB/HER	BCR-abl
Tedavi Ajanları	Sunitinib	Lapatinib	İmatinib
	Sorafenib	Erlotinib	Dasatinib
	Pazopanib	Gefitinib	Nilotinib
	Aksitinib		
	Regorafenib		

¹ Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji B.D., byaktas@hotmail.com

Bazı gruplar bu tedaviyi alan hastaların Evre A kalp yetmezliği sınıfında değerlendirilmesini (aşıkarp kalp yetmezliği olmayan risk altında birey) önermektedir.(Chintalgattu & ark., 2009)

Antianjiyogenik TKİ kullanan hastaların tümünde tedavi başlangıcında LVEF değerlendirmesine işaret eden data bulunmamaktadır. Yaşlı hastalarda, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda, önceden kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunanlarda veya önceden antrasiklin maruziyeti olanlarda temel LVEF değerlendirmesi önerilebilir. Prospektüs bilgisi olarak sunitinib kullanan hastalarda EF<%50 ve/veya EF'de >%20 kayıp durumlarında ilacın kesilmesi önerilmektedir. Antianjiyogenik TKI ile tedavi alan hastalar için, eşzamanlı ilaçların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, özellikle de QTc ile ilişkili olan ilaçların değerlendirilmesi önerilmektedir. Uzamış QT öyküsü olan, bilinen aritmisi veya kalp hastalığı olan veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda malign aritmiler açısından dikkatli olunmalıdır.

ERBB2'yi hedefleyen TKI kullanan hastalarda bazal ve takip EKO değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. EF'de >%15 düşüş görülen ya da EF'nin <%50'nin altına düştüğü görülen hastalarda tedaviye ara verilemsi ve kardiyoloji konsültasyonu istenilmesi önerilmektedir. Bu grup ilaçlara bağlı kardiyotoksisite geri dönüşlü olabileceği için EF>%50 olan hastalarda ilaca tekrar başlanabilir. Geri dönüşümsüz hasar tespit edilen hastalarda tedavi tamamen durdurulmalıdır. (Kenigsberg & ark., 2017) Persistan EF düşüşü saptanan hastalarda tedaviye renin-anjiyotensin-aldosteron antagonisti ve β-adrenerjik sistem blokleri eklenmelidir.(Martin & ark., 2009)

KAYNAKLAR

- Abdel-Qadir, H., J. L. Ethier, D. S. Lee, P. Thavendiranathan and E. Amir (2017). "Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis." *Cancer Treat Rev* 53: 120-127.
- Agarwal, M., N. Thareja, M. Benjamin, A. Akhondi and G. D. Mitchell (2018). "Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension." *Curr Oncol Rep* 20(8): 65.
- Avelar, E., C. R. Strickland and G. Rosito (2017). "Role of Imaging in Cardio-Oncology." *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 19(6): 46.
- Cardinale, D., M. T. Sandri, A. Martinoni, A. Tricca, M. Civelli, G. Lamantia, S. Cinieri, G. Martinelli, C. M. Cipolla and C. Fiorentini (2000). "Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy." *J Am Coll Cardiol* 36(2): 517-522.
- Chen, J., K. Fujii, L. Zhang, T. Roberts and H. Fu (2001). "Raf-1 promotes cell survival by antagonizing apoptosis signal-regulating kinase 1 through a MEK-ERK independent mechanism." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(14): 7783-7788.
- Cheng, H. and T. Force (2010). "Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics." *Circ Res* 106(1): 21-34.

- Chintalgattu, V., S. S. Patel and A. Y. Khakoo (2009). "Cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors used for gastrointestinal stromal tumors." *Hematol Oncol Clin North Am* 23(1): 97-107, viii-ix.
- Choi, H. D. and M. J. Chang (2017). "Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: a meta-analysis." *Breast Cancer Res Treat* 166(3): 927-936.
- Chow, L. Q. and S. G. Eckhardt (2007). "Sunitinib: from rational design to clinical efficacy." *J Clin Oncol* 25(7): 884-896.
- Chu, T. F., M. A. Rupnick, R. Kerkela, S. M. Dallabrida, D. Zurakowski, L. Nguyen, K. Woulfe, E. Pravda, F. Cassiola, J. Desai, S. George, J. A. Morgan, D. M. Harris, N. S. Ismail, J. H. Chen, F. J. Schoen, A. D. Van den Abbeele, G. D. Demetri, T. Force and M. H. Chen (2007). "Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib." *Lancet* 370(9604): 2011-2019.
- Demetri, G. D., A. T. van Oosterom, C. R. Garrett, M. E. Blackstein, M. H. Shah, J. Verweij, G. McArthur, I. R. Judson, M. C. Heinrich, J. A. Morgan, J. Desai, C. D. Fletcher, S. George, C. L. Bello, X. Huang, C. M. Baum and P. G. Casali (2006). "Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial." *Lancet* 368(9544): 1329-1338.
- Di Lisi, D., R. Madonna, C. Zito, E. Bronte, G. Badalamenti, P. Parrella, I. Monte, C. G. Tocchetti, A. Russo and G. Novo (2017). "Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond." *Int J Cardiol* 227: 11-17.
- Dong, J. and H. Chen (2018). "Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics." *Frontiers in cardiovascular medicine* 5: 9-9.
- Escudier, B., T. Eisen, W. M. Stadler, C. Szczylik, S. Oudard, M. Siebels, S. Negrier, C. Chevreau, E. Solska, A. A. Desai, F. Rolland, T. Demkow, T. E. Hutson, M. Gore, S. Freeman, B. Schwartz, M. Shan, R. Simantov and R. M. Bukowski (2007). "Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 356(2): 125-134.
- Force, T., D. S. Krause and R. A. Van Etten (2007). "Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition." *Nat Rev Cancer* 7(5): 332-344.
- Guo, Y., F. Xu, T. Lu, Z. Duan and Z. Zhang (2012). "Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer." *Cancer Treat Rev* 38(7): 904-910.
- Jabbour, E., H. M. Kantarjian, G. Saglio, J. L. Steegmann, N. P. Shah, C. Boque, C. Chuah, C. Pavlovsky, J. Mayer, J. Cortes, M. Baccarani, D. W. Kim, M. B. Bradley-Garelik, H. Mohamed, M. Wildgust and A. Hochhaus (2014). "Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)." *Blood* 123(4): 494-500.
- Kenigsberg, B., V. Jain and A. Barac (2017). "Cardio-oncology Related to Heart Failure: Epidermal Growth Factor Receptor Target-Based Therapy." *Heart Fail Clin* 13(2): 297-309.
- Kerkela, R., L. Grazette, R. Yacobi, C. Iliescu, R. Patten, C. Beahm, B. Walters, S. Shevtsov, S. Pesant, F. J. Clubb, A. Rosenzweig, R. N. Salomon, R. A. Van Etten, J. Alroy, J. B. Durand and T. Force (2006). "Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate." *Nat Med* 12(8): 908-916.
- Kim, T. D., P. le Coutre, M. Schwarz, P. Grille, M. Levitin, S. Fateh-Moghadam, F. J. Giles, B. Dörken, W. Haverkamp and C. Köhncke (2012). "Clinical cardiac safety profile of nilotinib." *Haematologica* 97(6): 883-889.
- Koch, S. and L. Claesson-Welsh (2012). "Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2(7):

- a006502-a006502.
- Llovet, J. M., S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J. F. Blanc, A. C. de Oliveira, A. Santoro, J. L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. F. Greten, P. R. Galle, J. F. Seitz, I. Borbath, D. Haussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis and J. Bruix (2008). "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med* 359(4): 378-390.
- Martin, M., F. J. Esteva, E. Alba, B. Khandheria, L. Perez-Isla, J. A. Garcia-Saenz, A. Marquez, P. Sengupta and J. Zamorano (2009). "Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations." *Oncologist* 14(1): 1-11.
- Meyer, D. and C. Birchmeier (1995). "Multiple essential functions of neuregulin in development." *Nature* 378(6555): 386-390.
- Motzer, R. J., T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, O. Rixe, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, S. T. Kim, I. Chen, P. W. Bycott, C. M. Baum and R. A. Figlin (2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 356(2): 115-124.
- O'Brien, S. G., F. Guillhot, R. A. Larson, I. Gathmann, M. Baccarani, F. Cervantes, J. J. Cornelissen, T. Fischer, A. Hochhaus, T. Hughes, K. Lechner, J. L. Nielsen, P. Rouselot, J. Reiffers, G. Saglio, J. Shepherd, B. Simonsson, A. Gratwohl, J. M. Goldman, H. Kantarjian, K. Taylor, G. Verhoef, A. E. Bolton, R. Capdeville and B. J. Druker (2003). "Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 348(11): 994-1004.
- Qi, W. X., Z. Shen, L. N. Tang and Y. Yao (2014). "Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials." *Br J Clin Pharmacol* 78(4): 748-762.
- Telli, M. L., R. M. Witteles, G. A. Fisher and S. Srinivas (2008). "Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate." *Ann Oncol* 19(9): 1613-1618.
- Tromp, J., L. C. Steggink, D. J. Van Veldhuisen, J. A. Gietema and P. van der Meer (2017). "Cardio-Oncology: Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiac Dysfunction." *Clin Pharmacol Ther* 101(4): 481-490.
- Verweij, J., P. G. Casali, D. Kotasek, A. Le Cesne, P. Reichard, I. R. Judson, R. Issels, A. T. van Oosterom, M. Van Glabbeke and J. Y. Blay (2007). "Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005." *Eur J Cancer* 43(6): 974-978.
- Vlahovic, G. and J. Crawford (2003). "Activation of tyrosine kinases in cancer." *Oncologist* 8(6): 531-538.
- Yamaoka, T., S. Kusumoto, K. Ando, M. Ohba and T. Ohmori (2018). "Receptor Tyrosine Kinase-Targeted Cancer Therapy." *Int J Mol Sci* 19(11).
- Zhu, X., K. Stergiopoulos and S. Wu (2009). "Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis." *Acta Oncol* 48(1): 9-17.