

MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER İLE İLİŞKİLİ EKG DEĞİŞİKLİKLERİ

3.

BÖLÜM

Mustafa AĞCA¹

1. GİRİŞ

Kanser, günümüz toplumlarında ve medyasında farkındalığı en yüksek olan hastalıklardan biridir. Son yıllarda gelişen teknoloji ile beraber kanser teşhis ve tedavilerinde de yeni modaliteler ortaya çıkmaktadır. Moleküler hedefli tedavi (MHT), kanser tedavisinde kullanılan hormonal tedavi ve sitotoksik kemoterapi ile beraber günümüzde en sık kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

Son yirmi yılda moleküler hedefli tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla beraber kanser tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Moleküler hedefli tedavilerin özellikle hematolojik ve solid tümörlerin (böbrek, akciğer, meme, kolon ve GIS kanserleri vb.) tedavisinde oldukça etkin olduğu izlenmiştir. Ancak bu tedaviler sırasında mortalite ve morbiditeyi etkileyen yan etkiler de beraberinde izlenmektedir. Klinik olarak tedaviyi etkileyen en önemli yan etkiler arasında kardiyotoksik yan etkiler ve buna bağlı izlenen elektrofizyolojik değişiklikler yer almaktadır.^(1,2) Günümüzde bu yan etkilerin erken teşhis ve tedavisinin klinik öneminin anlaşılması üzerine kanser tedavilerinde Kardiyoloji ve Onkoloji kliniklerinin multidisipliner yaklaşımı önem kazanmıştır.

2. MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLERİN ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

Kanser tedavisi sırasında izlenen EKG değişiklikleri ve aritmilerin tedavi sonucu veya kanserin kendisine bağlı olup olmadığını ayırt etmek zordur. Klinik çalışmaların çoğunda aritmiler, ilaçların yan etkileri olarak izlenmiş ve bildirilmiştir.⁽³⁾

Moleküler hedefli tedavilerin kardiyotoksik yan etkilerine bağlı izlenen elektrofizyolojik değişiklikler arasında en sık izlenen asemptomatik sinüs bradikardisidir ve genellikle herhangi bir tedavi veya doz ayarlaması gerektirmez. Ancak semptomatik

¹ Kardiyoloji Uzmanı, Bartın Devlet Hastanesi, agca87@hotmail.com ORCID iD: 0000-0001-9348-6027

matik bradikardi, ileti kusurları ve atriyoventriküler blok durumlarında tedaviye ara verme veya doz ayarlaması gerekebilir. Moleküler hedefli tedavilerde bradiaritmiler sıklıkla borteomib, imatinib, ponatinib, krizotinib ve rituksimab gibi ajanların kullanımı sonrası izlenmektedir.⁽²⁰⁾

İlaça bağlı semptomatik bradikardi veya atriyoventriküler blok durumunda tedavide yaklaşım öncelikle nedene yönelik olmalıdır. İlaç kesilmesini takip eden süreçte destek tedavisi ve gerekirse geçici veya kalıcı pacemaker implantasyonu uygulanabilir.

SONUÇ

Günümüzde kanser teşhis ve tedavisinde yaşanan gelişmelerle birlikte hastaların yaşam süresi ve kalitesinde de artış izlenmektedir. Moleküler hedefli tedaviler, kanser tedavisinde uygulanan ve klinik uygulamalarda hastaların yaşam beklentilerini oldukça artıran güncel tedavi modalitelerinden biridir. Ancak bu tedaviler sırasında hastalarda başta aritmiler olmak üzere birçok kardiyotoksik yan etkiler izlenmektedir. Bu nedenle MHT alan hastaların olası kardiyovasküler yan etkilerinin teşhis ve tedavisinde onkologlar ve kardiyologlar birlikte çalışmalıdır. Kanser tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin kansere bağlı ölümlerden fazla olması, bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında kardiyologlar tarafından da takibini önemli kılmıştır.⁽²¹⁾ Sonuç olarak kanser tedavisinde kardiyologlar ve onkologlar tarafından uygulanan multidisipliner yaklaşımın amacı, tedavinin etkinliği, sürekliliği ve kalitesini artırmak, olası kardiyotoksik yan etkileri erken dönemde teşhis ve tedavi etmek ve hastaların yaşam kalitelerini artırmak olmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Ederhy S, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2011), doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.009.
2. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, et al. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
3. Cardiovascular Toxicity of Molecular Targeted Therapy in Cancer Patients: A Double-Edged Sword. Kuan-Liang Liu, Jen-Shi Chen, Shin-Cheh Chen, Pao-Hsien Chu. *Acta Cardiologica Sinica*. 2013 Jul; 29(4): 295–303. PMID: 27122721.
4. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009; 11:1579–1586.
5. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;47:219–33.

6. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
7. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36:2793–2867.
8. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289:2120–2127.
9. Sandor V, Bakke S, Robey RW, et al. Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228, NSC 630176), in patients with refractory neoplasms. *Clin Cancer Res* 2002; 8:718–28.
10. Highlights of Prescribing Information: Sutent® (sunitinib malate) capsules, oral: Initial U.S. Approval 2006. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021938s006s007s-008lbl.pdf.
11. Herbst RS, Heymach JV, O'Reilly MS, et al. Vandetanib (ZD6474): an orally available receptor tyrosine kinase inhibitor that selectively targets pathways critical for tumor growth and angiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:239–49.
12. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111:1834–9.
13. US Food and Drug Administration (FDA): Dasatinib (BMS-35825) Oncologic Drug Advisory Committee Briefing Document NDA 21-96. FDA; 2006. p. 52.
14. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362–3371.
15. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, Piekarz RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3871–3874.
16. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18:900–908.
17. Xinyu Yang, Xinye Li, Mengchen Yuan, et al. Anticancer Therapy-Induced Atrial Fibrillation: Electrophysiology and Related Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058
18. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:945–953.
19. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014;9:e114445.
20. Shawn C. Pun, MD, Tomas G. Neilan, MD MPH MRCPI. Cardiovascular side effects of small molecule therapies for cancer, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2742–2745, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw361>.
21. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952–60.