

# 24. BÖLÜM

## TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ VE KALP YETERSİZLİĞİ

Fatih GÜRLER<sup>1</sup>  
Osman SÜTÇÜOĞLU<sup>2</sup>  
Ozan YAZICI<sup>3</sup>

### GİRİŞ

Tirozin kinaz enzimleri; reseptör tirozin kinaz enzimleri (RTK), reseptör dışı tirozin kinaz enzimleri (NRTK) ve serin, treonin ve tirozin rezidülerini fosforilleyen dual-spesifik kinazlar (DSK) olarak 3 ana başlıkta toplanabilir. RTK'lar vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), trombosit-kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), insülin reseptör ailesi (InsR), eritroblastik lösemi viral onkogen (ErbB) reseptör ailesi (epidermal büyüme faktörü reseptörü-EGFR ve insan epidermal reseptörü-HER2 gibi) gruplarını kapsayan transmembran reseptörlerdir. NRTK'lar ise Abelson (Abl) tirozin kinaz, aktive-Cdc42 kinaz (Ack), C terminal sarkom kinaz (Csk), Fokal adezyon kinaz (Fak), Feline sarkom/Felin sarkom ilişkili tirozin kinaz (Fes/Fer), Janus kinaz (Jak), Sarkom (Src) tirozin kinaz, Dalak tirozin kinaz/ zeta zincir ilişkili protein kinaz 70 (Syk/ZAP70), hepatoselüler karsinomda eksprese edilen tirozin kinaz (Tec) olarak 9 aileden oluşmaktadır. DSK grubunda ise en iyi bilinen örnek Mitojen-aktive protein

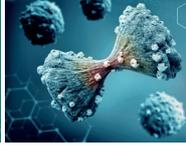
(MAP) yolağında mitojen-aktive protein kinaz kinazlardır (MEK) <sup>1,2</sup>. Hücre sinyal iletim yollarının önemli bir parçası olan tirozin kinaz enzimleri hücre büyümesi, hücre göçü, farklılaşma, apoptoz ve hücre ölümü gibi biyolojik olayda görev almaktadır. Sinyal iletim yollarında tirozin kinaz enzimlerinin aktivasyon veya inhibisyonuna sebep olabilecek mutasyon veya diğer değişiklikler hücre biyolojisinde disregülasyona sebep olup maligniteler dâhil birçok hastalığa yol açabilmektedir <sup>3</sup>.

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) fonksiyonu bozulmuş tirozin kinaz enzimlerini inhibe eden ilaçlardır. Tirozin kinaz inhibitörleri etki mekanizması olarak 5 genel gruba ayrılır. Tip I inhibitörler adenosin trifosfat (ATP) bağlanan kısma yarışmacı bağlanıp aktif kinaz konformasyonunu hedef alır. Tip II inhibitörler genel olarak ATP bağlayıcı kısmın yanındaki kısma bağlanıp kinazı inaktif dönemde tuzaklar. Tip III inhibitörler ATP bağlayıcı kısmın yanındaki allosterik bölgeye bağlanırlar. Tip IV inhibitörler ATP bağlayıcı kısımdan uzaktaki allosterik bölgeye bağlanırlar.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, fatih\_gurler@yahoo.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, sutcuogluo@gmail.com

<sup>3</sup> Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, drozanyazici@gmail.com



Tablo 4. Avrupa tıbbi onkoloji derneği kılavuzuna göre tedavi yönetimi 15

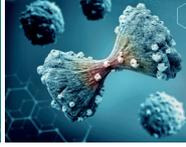
- 1. SVEF>%50 olan hastalar:** Hastaya periyodik olarak SVEF ölçümü, kardiyak biyobelirteçleri de içeren kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.
  - 1.1. SVEF'de mutlak %10'dan fazla düşüş olmasına rağmen SVEF>%50 olursa hastanın tedavisine devam edilir ve hastanın kardiyak takibi devam eder.
  - 1.2. SVEF'de mutlak %10'dan fazla düşüş olması ile SVEF<%50 olursa hastaya kalp koruyucu tedavi başlanır ve hastanın tedavisine geçici olarak ara verilir. SVEF normale dönerse tedavi tekrar başlanabilir. Ancak SVEF normale dönmez ve kalıcı olarak düşük kalırsa tedavi tekrar başlanmaz.
  - 1.2. SVEF'de mutlak %20'den fazla düşüş olursa veya semptomatik kalp yetersizliği gelişirse hastaya kalp koruyucu tedavi başlanır ve mümkünse kardiyotoksik olmayan bir tedaviye geçilir.
- 2. %40≤SVEF<%50 olan hastalar**
  - 2.1. Alternatif kardiyotoksik olmayan tedavi yok ise kalp koruyucu tedavi başlanarak kanser tedavisi başlanır ve hastaya periyodik olarak SVEF ölçümü, kardiyak biyobelirteçleri de içeren kardiyak değerlendirme yapılır.
- 3. SVEF<%40 olan hastalar**
  - 3.1. Kalp koruyucu tedavi başlanarak hastaya kardiyolojik eşliğinde kanser tedavisi başlanabilir. Ancak ikinci basamakta kardiyotoksik olmayan kanser tedavisine geçilmelidir.

SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; Kalp koruyucu tedavi: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, beta blokör spironolakton ± statin tedavisi

## KAYNAKLAR

1. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T and Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science*. 2002; 298: 1912-34.
2. Patterson KI, Brummer T, O'Brien PM and Daly RJ. Dual-specificity phosphatases: critical regulators with diverse cellular targets. *Biochemical Journal*. 2009; 418: 475-89.
3. Kolibaba KS and Druker BJ. Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 1997; 1333: F217-F48.
4. Zhang J, Yang PL and Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature reviews cancer*. 2009; 9: 28-39.
5. Liu Y and Gray NS. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature chemical biology*. 2006; 2: 358-64.
6. Lamba V and Ghosh I. New directions in targeting protein kinases: focusing upon true allosteric and bivalent inhibitors. *Current pharmaceutical design*. 2012; 18: 2936-45.
7. Jeon JY, Sparreboom A and Baker SD. Kinase inhibitors: the reality behind the success. Wiley Online Library, 2017.
8. (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases-son-erişim-30.04.2021>)
9. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S and Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC: Heart Failure*. 2013; 1: 72-8.
10. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e579-e602.
11. Richards CJ, Je Y, Schutz F, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2011.
12. Qi WX, Shen Z, Tang LN and Yao Y. 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. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 78: 748-62.
13. Totzeck M, Mincu R-I, Mroczek S, Schandendorf D and Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *European journal of preventive cardiology*. 2018; 25: 482-94.

14. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008; 112: 2500-8.
15. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31: 171-90.
16. Narayan V, Keefe S, Haas N, et al. Prospective evaluation of sunitinib-induced cardiotoxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23: 3601-9.
17. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* doi. 2007; 10.
18. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendirathan P and Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2017; 53: 120-7.
19. Richards C, Je Y, Schutz F, Dallabrida S, Moslehi J and Choueiri T. Incidence and risk of congestive heart failure risk in renal cell cancer (RCC) and non-RCC patients treated with sunitinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 316-.
20. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H and Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007; 110: 1233-7.
21. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31: 482.
22. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 107-14.
23. Li J, Hampton T, Morgan JP and Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *The Journal of clinical investigation*. 1997; 100: 18-24.
24. Giordano FJ, Gerber H-P, Williams S-P, et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98: 5780-5.
25. Lee S, Chen TT, Barber CL, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell*. 2007; 130: 691-703.
26. Touyz RM and Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ precision oncology*. 2018; 2: 1-11.
27. Chintalgattu V, Rees ML, Culver JC, et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity. *Science translational medicine*. 2013; 5: 187ra69-ra69.
28. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *The Journal of clinical investigation*. 2005; 115: 2108-18.
29. Kim S, Ding W, Zhang L, Tian W and Chen S. Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: a review of clinical trials. *OncoTargets and therapy*. 2014; 7: 719.
30. Zhang P, Hu X, Xu X, et al. AMP activated protein kinase- $\alpha$ 2 deficiency exacerbates pressure-overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Hypertension*. 2008; 52: 918-24.
31. Force T and Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of pre-clinical models to clinical outcomes. *Nature reviews Drug discovery*. 2011; 10: 111-26.
32. Kim D-M, Kim H, Yeon J-H, Lee J-H and Park H-O. Identification of a mitochondrial DNA polymerase affecting cardiotoxicity of sunitinib using a genome-wide screening on *S. pombe* deletion library. *Toxicological Sciences*. 2016; 149: 4-14.
33. Hudson G and Chinnery PF. Mitochondrial DNA polymerase- $\gamma$  and human disease. *Human molecular genetics*. 2006; 15: R244-R52.
34. Schapira AH. Mitochondrial disease. *The Lancet*. 2006; 368: 70-82.
35. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*. 2007; 370: 2011-9.



36. Uraizee I, Cheng S and Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 1649-50.
37. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treat-

ments 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). *European heart journal*. 2016; 37: 2768-801.