

# Hedef kanser tedavisinin kardiyovasküler toksik etkileri

DR. ALP AYDINALP

# Klasik kanser tedavileri;

- ▶ Miyokart iskemisi
- ▶ Miyokardit
- ▶ Perikardit
- ▶ Kalp Yetersizliği
- ▶ Kapak hastalıkları
- ▶ Aritmiler

# Klasik kanser tedavileri

- ▶ Antrasiklinler, Radyasyon tedavisi
- ▶ Antrasiklinlerin doz ile doğru orantılı kardiyotoksik etkisi 40 yıldır biliniyor
- ▶ Göğüsü hedefleyen Radyasyon tedavisinin miyokart, valvular, perikard ve vasküler toksik etkileri var.

# Klasik kanser tedavileri; Antrasiklinler

- ▶ **Doksorubisin, Daunorubisin, İdarubisin, Epurubisin, Mitoksantron**
- ▶ Hedef                      Tip I topoizomeras, DNA ve RNA sentezi

## Yan etki;

- ▶ Kardiyomiyopati
- ▶ Aritmi
- ▶ Akut miyokardit
- ▶ Perikardit

# Antrasiklin tedavisi sonrası kardiyotoksite açısından risk faktörleri (ESC 2016 Hatırlatıcı not)

- ▶ Kümülatif doz
- ▶ Kadın cinsiyet
- ▶ Yaş; 65 üstü ve 18 altı
- ▶ Renal yetersizlik
- ▶ Kalp bölgesi radyoterapi
- ▶ Diğer KT ile birlikte verilmesi  
Alkalin  
antimikrotübül  
Hedef KT

Kardiak disfonksiyon varlığı;

- ▶ Kalp duvar stressini arttıran hast.
- ▶ HTN
- ▶ Genetik faktörler

# Klasik kanser tedavileri; Platinum

- ▶ **Cisplatin, Karboplatin, Oxaliplatin**
- ▶ Hedef; Cross-link DNA
- ▶ Yan etki ;
- ▶ Hipertansiyon, Miyokart iskemisi

# Klasik kanser tedavileri; Antimetabolitler

- ▶ **Fluorourasil, Kapecitabine**
- ▶ Hedef ; Timidilat sentaz

## Yan etki;

- ▶ Miyokart iskemisi
- ▶ Aritmi

# Klasik kanser tedavileri; Alkalen ajanlar

- ▶ **Siklofosfamid**

- ▶ Hedef; Kross-link DNA

Yan etki;

- ▶ Konjestif kalp yetersizliği

- ▶ Miyokardit

- ▶ Perikardit



# Klasik kanser tedavileri; Antimikrotübül ajanlar

- ▶ **Paksitaxel,**
- ▶ Hedef ; Mikrotübül

## Yan etki;

- ▶ Aritmiler; Bradikardi, tam blok, VES, VT
- ▶ Tromboz

- ▶ **Vinka alkaloidleri**

- ▶ Hedef: Mikrotübül

## Yan Etki;

- ▶ Miyokard iskemisi, koroner spazm

**TABLE 69-1** Chemotherapeutic Agents Implicated in Clinical Syndromes of Cardiotoxicity

AGENT	FREQUENCY OF CARDIOTOXICITY	COMMENTS
<b>Left Ventricular Dysfunction–Heart Failure</b>		
<i>Chemotherapeutics</i>		
<i>Anthracyclines</i>		
Doxorubicin	+++	Highly dose-dependent
Epirubicin	+	Risk factors include age (old and young), prior mediastinal radiation, history of heart disease, decreased ejection fraction; drop in ejection fraction on drug therapy, female sex (for children), and other agents (especially trastuzumab) Risk decreased by liposomal encapsulation or dexrazoxane
Idarubicin	++	
<i>Alkylating agents</i>		
Cyclophosphamide	+++	Primarily seen with high-dose “conditioning” regimens Risk factors are previous mediastinal irradiation and anthracycline drug therapy Also can have myocarditis, pericarditis, myocardial necrosis
Ifosfamide	+++	
<i>Taxanes</i>		
Paclitaxel	+ / ++	Also employed in paclitaxel-eluting stent
Docetaxel	+	
<i>Proteasome inhibitor</i>		
Bortezomib	+ / ++	Moderately high rates of HF seen in trials (5%), but rates only minimally higher than in patients receiving dexamethasone

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

## Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies

Javid J. Moslehi, M.D.

THE FIELD OF CARDIO-ONCOLOGY REPRESENTS THE INTERSECTION OF cancer and cardiovascular disease. This clinical specialty is focused on the cardiovascular care of patients with cancer and has expanded owing to the emergence of new targeted oncology therapies. Although these treatments have dramatically changed the natural course of many cancers, they may result in cardiovascular, thrombotic, or metabolic complications, which can be manifested either during the course of therapy or after completion of treatment. This article focuses on the cardiovascular toxic effects that may be associated with these new targeted cancer therapies and provides a broad overview of this emerging field. Where possible, preventive and treatment strategies that are relevant to patient care are recommended, although the paucity of data reflects the need for further research.

From the Division of Cardiovascular Medicine and the Cardio-Oncology Program, Vanderbilt School of Medicine, and the Vanderbilt-Ingram Cancer Center — both in Nashville. Address reprint requests to Dr. Moslehi at the Cardio-Oncology Program, Vanderbilt University Medical Center, 2220 Pierce Ave., Nashville, TN 37232, or at [javid.moslehi@vanderbilt.edu](mailto:javid.moslehi@vanderbilt.edu).

*N Engl J Med* 2016;375:1457-67.

DOI: 10.1056/NEJMra1100265

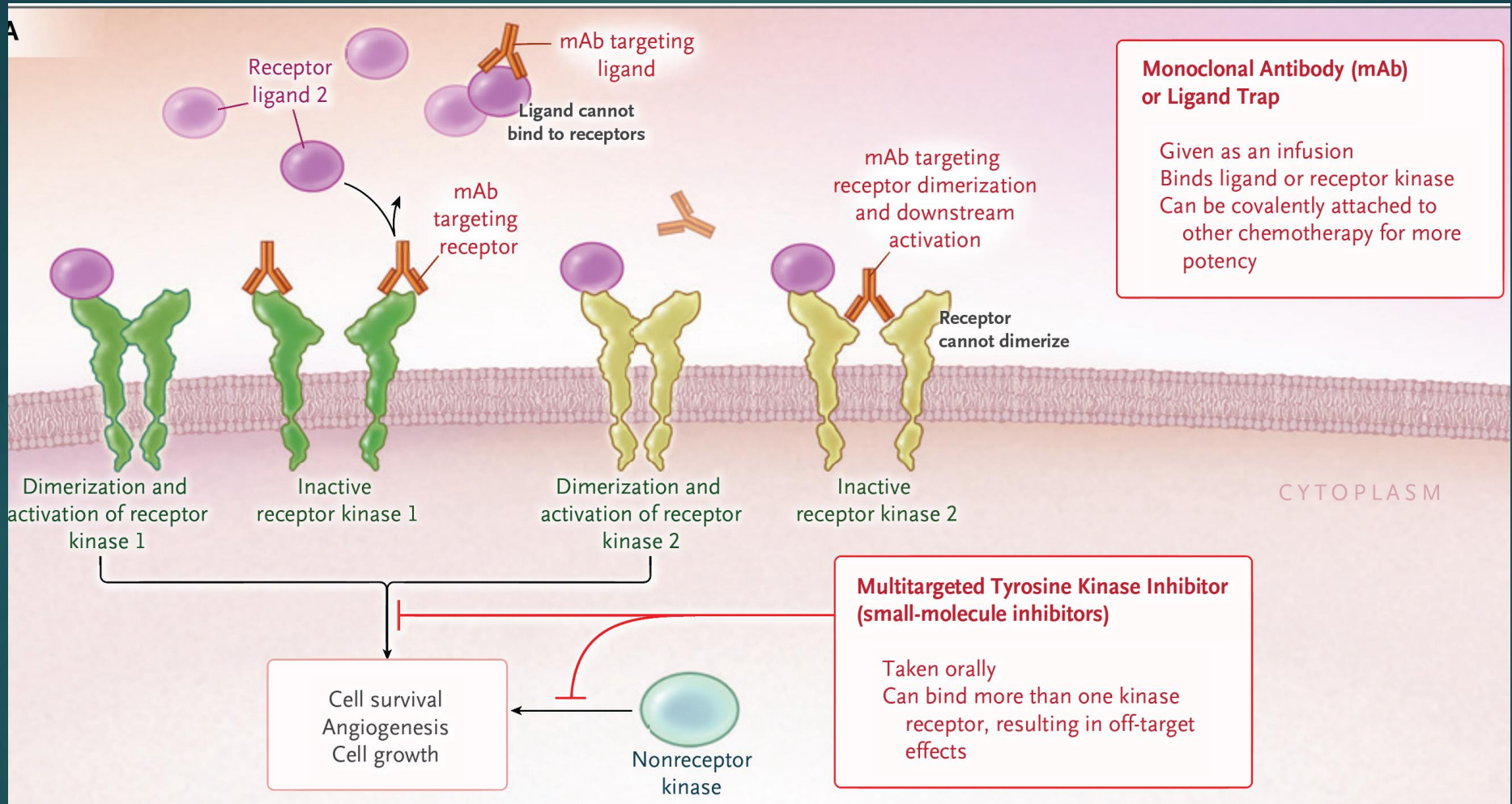
Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

# Hedef Kemoterapi

- ▶ Hedef onkolojik ilaç tedavisi kanser klinik seyrini belirgin olarak değiştirdi
- ▶ Ancak bu tedaviler ile belirgin Kardiyovasküler, trombotik ve metabolik yan etkilerde ortaya çıktı
- ▶ Kardiyo- onkoloji yeni uzmanlık

# Hedef Kemoterapi

- ▶ Son 20 yılda kanser patofizyolojisi alanındaki ilerlemeler, daha özgül mekanizmayı hedef alan tedavilerin ortaya çıkmasını sağladı.
- ▶ Örneğin bir çok kanser patogeneğinde kinazların aberant aktivasyonunun rol aldığı öğrenilmesi kinaz inhibitörlerinin tedaviye girmesini sağladı.
- ▶ Kinaz inhibisyonu; monoklonal antikorlar veya çözünebilir yem reseptörler (tuzak ligantlar) ile reseptöre veya ligantlara bağlanarak sağlanmakta.



# Hedef kanser tedavi ile potansiyel yan etkiler

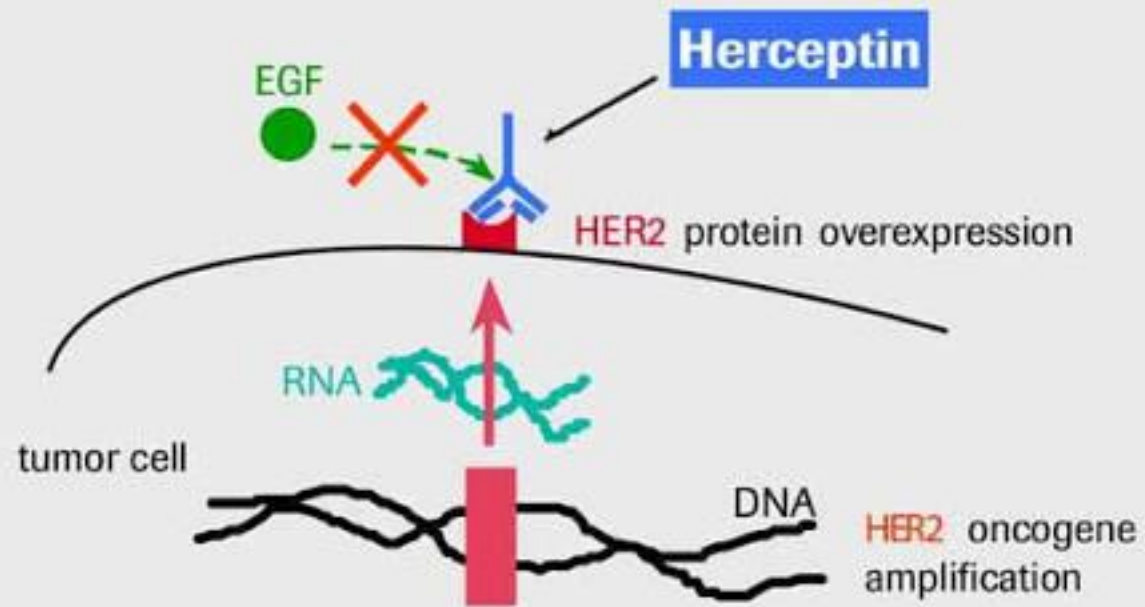
- ▶ Ancak Kardiyovasküler hemostazda, vasküler, metabolik ve miyokart fonksiyon regülasyonunda da kinazlar önemli rol oynar sonuçta kinaz regülasyon inhibisyonu kardiyovasküler olaylara (zedelenmeye) sebep olabilir.

# HER 2 inhibitörleri

- ▶ Transtuzumab; Human epitelyal growth factor reseptör 2 'yi (HER2) hedefleyen monoklonal antikor





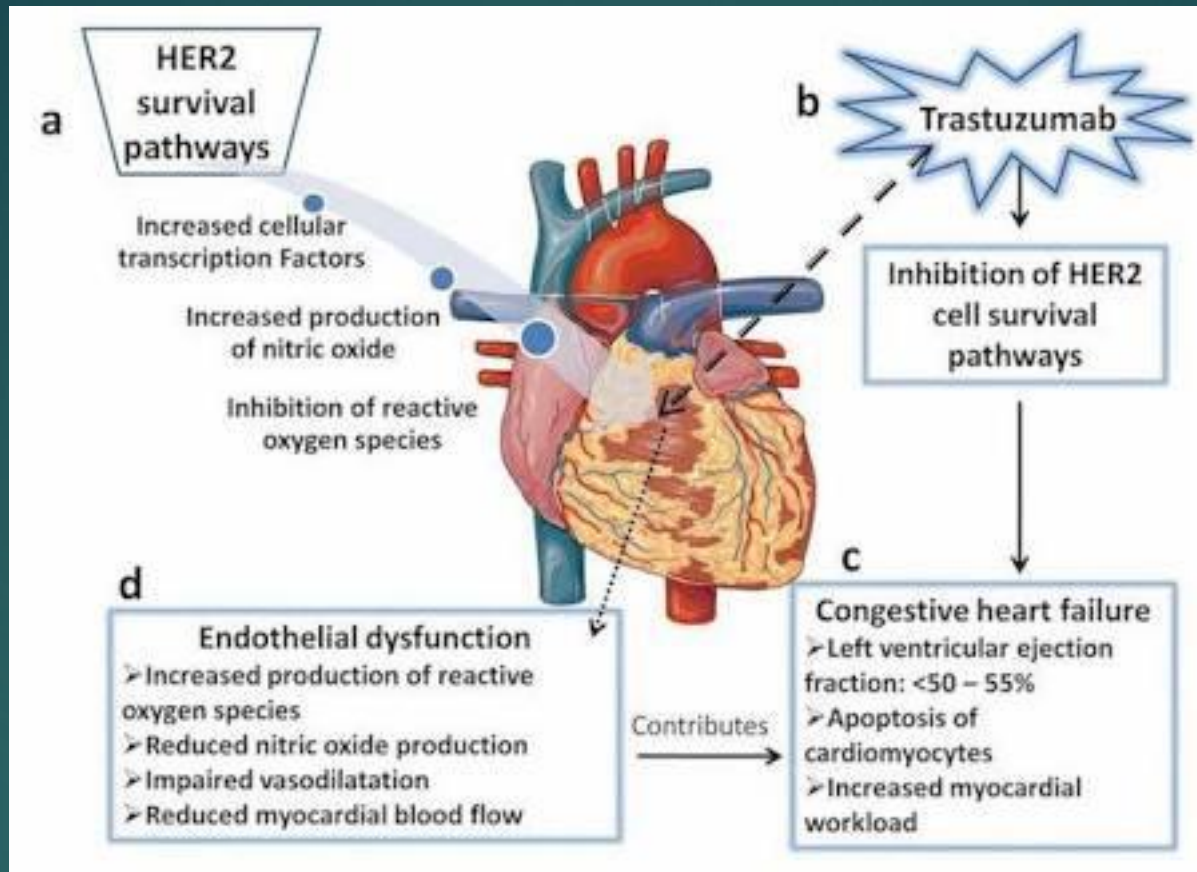


**HER2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**EGF:** Epidermal Growth Factor

# HER2 İNHİBİSYONU

- ▶ HER 2 özellikle bazı tür meme kanserlerinde normalden fazla aktivasyonda bulunduğu bilinen bir reseptör kinazdır.
- ▶ İnhibijyonu meme kanser prognozunu belirgin düzeltmiştir.



ilk pilot çalışmalnrda Doxorubicin ve Siklofosamid gibi klasik kemoteropediklerle birlikte verildiğinde Trastuzumab alanların % 27 sinde semptomatik veya asemptomatik kardiyak disfonksiyon saptanmış.

- ▶ Metastatic meme kanserinde transtuzumab ilk onaylandığında kardiak yan etkileri sebebi ile uyarı etiketi ile çıkarıldı.



# HER2 inhibitörleri

- ▶ HER2 Monoklonal antikor; **Trastuzumab**

## Yan Etki;

- ▶ EF düşmesi
- ▶ Konjestif kalp yetersizliği

- ▶ Yeni HER2 inhibitörleri ; **Pertuzumab, Trastuzumab emtanise, Lapatinib**

## Yan Etki;

- ▶ EF düşmesi
- ▶ Konjestif kalp yetersizliği

# HER2 KARDİYAK YAN ETKİLERİ

- ▶ Trastuzumab alanların periodik kalp kontrolünden geçmesi önerilmişti.
- ▶ Ancak kalp kontrolünden geçen hastalardaki deneyim ve takip eden çalışmalar kardiyomiyopatilerin hiçde sanıldığı kadar sık olmadığını gösterdi
- ▶ Trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda semptomatik kalp yetersizliği sıklığı %2-4
- ▶ Asemptomatik kardiyak disfonksiyon sıklığı % 3 ile % 13 civarında saptandı

- ▶ Trastuzumab ile olan kardiyo toksitenin özellikle antrasiklin bazlı kemoterapi alanlarda sık olduğu ve antrasiklin bazlı kemoterapinin meme kanserinde kullanılmasının azalması ile kardiyotoksitenin azaldığı görülmüş

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 6, 2011

VOL. 365 NO. 14

## Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer

Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Nicholas Robert, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Miguel Martin, M.D., Michael Press, M.D., Ph.D., John Mackey, M.D., John Glaspy, M.D., Arlene Chan, M.D., Marek Pawlicki, M.D., Tamas Pinter, M.D., Vicente Valero, M.D., Mei-Ching Liu, M.D., Guido Sauter, M.D., Gunter von Minckwitz, M.D., Frances Visco, J.D., Valerie Bee, M.Sc., Marc Buyse, Sc.D., Belguendouz Bendahmane, M.D., Isabelle Tabah-Fisch, M.D., Mary-Ann Lindsay, Pharm.D., Alessandro Riva, M.D., and John Crown, M.D., for the Breast Cancer International Research Group\*

► HER-2 pozitif hastalarda Uluslararası kanser araştırma gurubunun yaptığı 10 yıllık takiplerde Paxlitaxel ,siklofosfamid, trastuzumab alanda kardiyak disfonksiyon % 9.2

► Bu ilaçlara antrasiklin eklendiğinde bu oran %19.2'ye çıkmakta.

**Table 2. Therapeutic Index for Critical Clinical Events.\***

Clinical Event	AC-T	AC-T plus Trastuzumab	
		TCH	
<i>number of events</i>			
Total events	201	146	149
Distant breast-cancer recurrence	188	124	144
Grade 3 or 4 congestive heart failure	7	21	4
Acute leukemia	6	1	1†

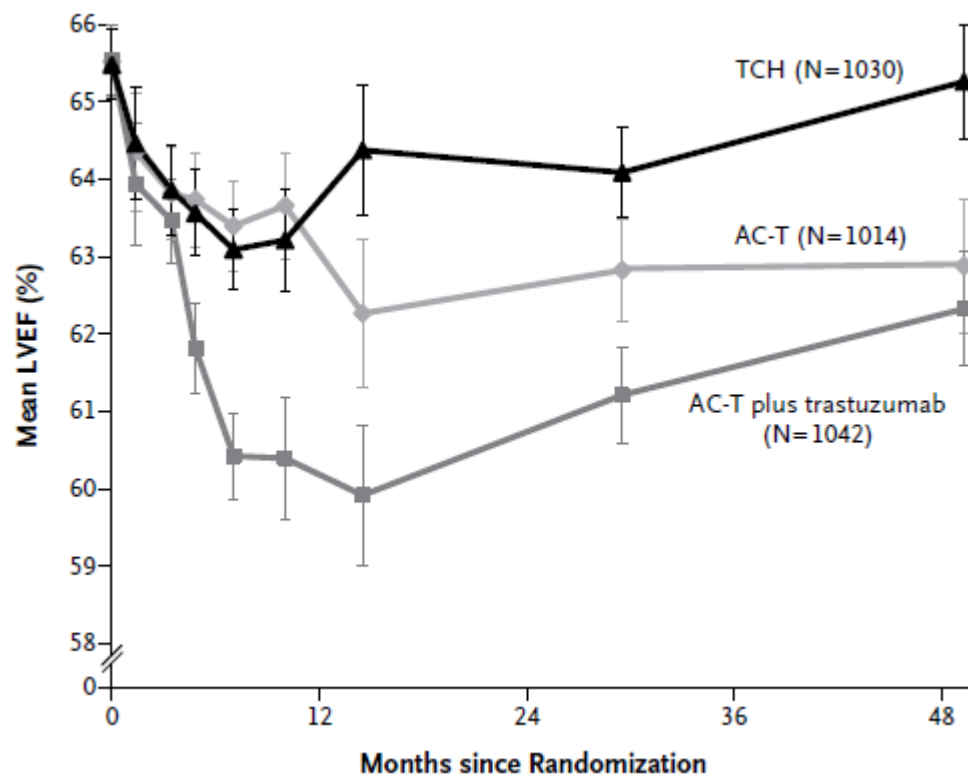
\* This therapeutic index is a compilation of the numbers of distant breast-cancer recurrences, cases of congestive heart failure, and cases of acute leukemia. AC-T denotes doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel, and TCH docetaxel, carboplatin, and trastuzumab.

† This case of acute leukemia developed after the patient received an anthracycline as part of a combination chemotherapy regimen for a diffuse large B-cell lymphoma that occurred after she received treatment with TCH for breast cancer.



## Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer

Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Nicholas Robert, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Miguel Martin, M.D., Michael Press, M.D., Ph.D., John Mackey, M.D., John Glaspy, M.D., Arlene Chan, M.D., Marek Pawlicki, M.D., Tamas Pinter, M.D., Vicente Valero, M.D., Mei-Ching Liu, M.D., Guido Sauter, M.D., Gunter von Minckwitz, M.D., Frances Visco, J.D., Valerie Bee, M.Sc., Marc Buyse, Sc.D., Belguendouz Bendahmane, M.D., Isabelle Tabah-Fisch, M.D., Marv-Ann Lindsay, Pharm.D., and the Breast International Group\*



**Table 4. Cardiac Risk Factors and Events.\***

Variable	AC-T	AC-T plus	TCH
	(N = 1073)	Trastuzumab (N = 1074)	(N = 1075)
	<i>number of patients (percent)</i>		
<b>Risk factors</b>			
Diabetes	38 (3.5)	36 (3.4)	28 (2.6)
Hypertension	178 (16.6)	178 (16.6)	190 (17.7)
Obesity†	214 (19.9)	242 (22.5)	234 (21.8)
Hypercholesterolemia	54 (5.0)	47 (4.4)	43 (4.0)
Left-side radiotherapy	378 (35.2)	349 (32.5)	364 (33.9)
<b>Events</b>			
Cardiac-related death	0	0	0
Congestive heart failure‡	7 (0.7)	21 (2.0)	4 (0.4)§
>10% relative reduction in left ventricular ejection fraction¶	114 (11.2)	194 (18.6)	97 (9.4)**

\* AC-T denotes doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel, and TCH docetaxel, carboplatin, and trastuzumab.

[JAMA Oncol.](#) 2016 Jan;2(1):29-36. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3709.

## **Cardiac Outcomes of Patients Receiving Adjuvant Weekly Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, ERBB2-Positive Breast Cancer.**

[Dang C](#)<sup>1</sup>, [Guo H](#)<sup>2</sup>, [Najita J](#)<sup>2</sup>, [Yardley D](#)<sup>3</sup>, [Marcom K](#)<sup>4</sup>, [Albain K](#)<sup>5</sup>, [Rugo H](#)<sup>6</sup>, [Miller K](#)<sup>7</sup>, [Ellis M](#)<sup>8</sup>, [Shapira I](#)<sup>9</sup>, [Wolff AC](#)<sup>10</sup>, [Carey LA](#)<sup>11</sup>, [Moy B](#)<sup>12</sup>, [Groarke J](#)<sup>2</sup>, [Moslehi J](#)<sup>13</sup>, [Krop I](#)<sup>2</sup>, [Burstein HJ](#)<sup>2</sup>, [Hudis C](#)<sup>1</sup>, [Winer EP](#)<sup>2</sup>, [Tolaney SM](#)<sup>2</sup>.

- ▶ Çalışmada Paclitaxel ve trastuzumab kullanan HER2 pozitif 406 hasta
- ▶ Sadece 2 sinde (%0.5) semptomatik kalp yetersizliği ve yalnızca 13'ünde (% 3.2) sistolik disfonksiyon görülmüş.

**Conclusions and Relevance** Cardiac toxic effects from paclitaxel with trastuzumab, manifesting as grade 3 or 4 LVSD or asymptomatic LVEF decline, were low. Patient LVEF was assessed at baseline, 12 weeks, 6 months, and 1 year, and our findings suggest that LVEF monitoring during trastuzumab therapy without anthracyclines could be simplified for many individuals.

ORIGINAL ARTICLE

## Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

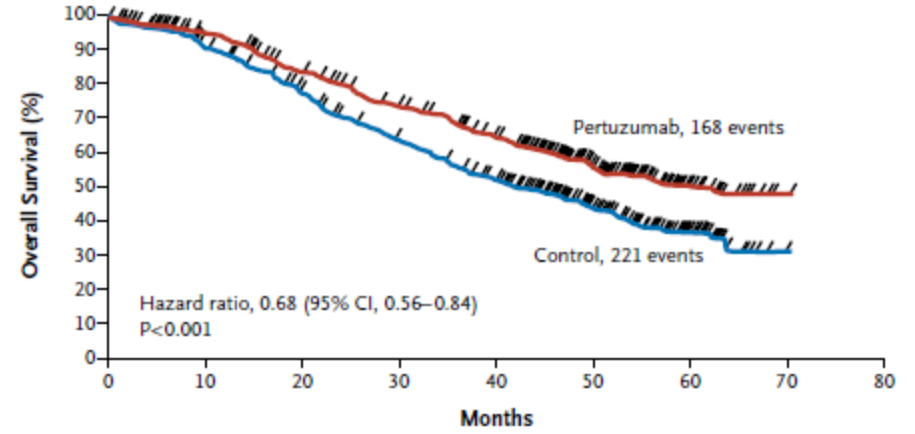
Sandra M. Swain, M.D., José Baselga, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Jungsil Ro, M.D., Vladimir Semiglazov, M.D., Mario Campone, M.D., Eva Ciruelos, M.D., Jean-Marc Ferrero, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Sarah Heeson, B.Sc., Emma Clark, M.Sc., Graham Ross, F.F.P.M., Mark C. Benyunes, M.D., and Javier Cortés, M.D., for the CLEOPATRA Study Group\*

N Engl J Med 2015;372:724-34.

DOI: 10.1056/NEJMoa1413513

ABSTRACT

### A Overall Survival



#### No. at Risk

Pertuzumab	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Control	406	350	289	230	179	91	23	0	0

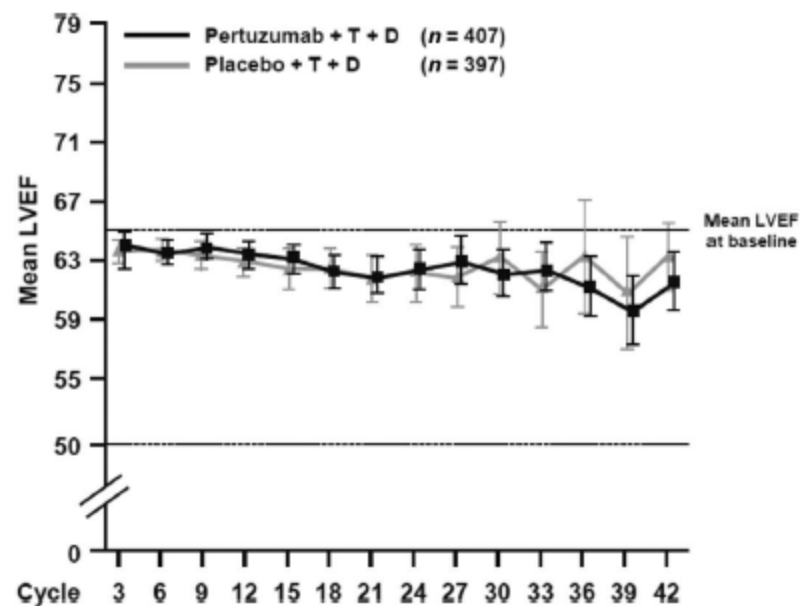
- ▶ Diğer taraftan yeni HER 2- hedefleyen trastuzumab dışı yeni ilaçlar onaylandı ve Trastuzumab ile kullanıldığında kardiyak güvenlik halen tartışılıyor olsada
- ▶ ilk çalışmalar olumlu sonuçlar verdi

## Cardiac Tolerability of Pertuzumab Plus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in CLEOPATRA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study

SANDRA M. SWAIN,<sup>a</sup> MICHAEL S. EWER,<sup>b</sup> JAVIER CORTÉS,<sup>c</sup> DINO AMADORI,<sup>d</sup> DAVID MILES,<sup>e</sup> ADAM KNOTT,<sup>f</sup> EMMA CLARK,<sup>f</sup> MARK C. BENYUNES,<sup>g</sup> GRAHAM ROSS,<sup>f</sup> JOSÉ BASELGA<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Washington Cancer Institute, MedStar Washington Hospital Center, Washington, D.C., USA; <sup>b</sup>Department of Cardiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; <sup>c</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; <sup>d</sup>IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), Meldola, Italy; <sup>e</sup>Mount Vernon Cancer Centre, Middlesex, UK; <sup>f</sup>Roche Products Limited, Welwyn, UK; <sup>g</sup>Genentech, South San Francisco, California; <sup>h</sup>Kettering Cancer Center, Memorial Hospital, New York, New York, USA

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.



Patients with assessment, n	Ptz+T+D	Pla+T+D
329	294	255
255	233	193
151	113	89
68	55	38
28	18	11
11	7	

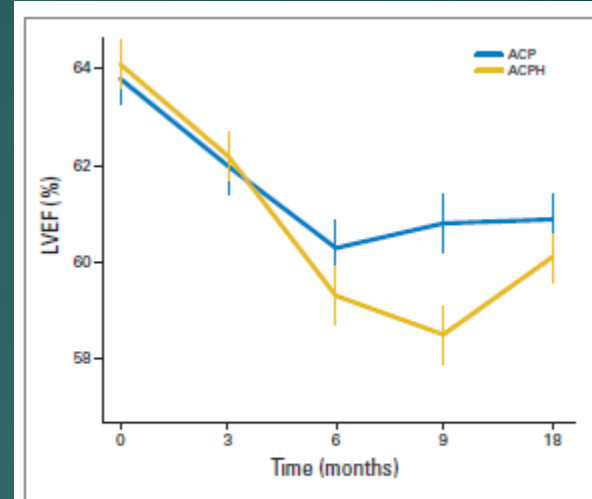
- ▶ Trastuzumab ile yapılan çalışmalarda kalp yetersizlikliler dışlanmıştı.
- ▶ Eldeki veriler değerlendirilince kalp hastalarına verilirse kardiyotoksite daha fazla olabilir gibi gözüküyor.
- ▶ Noninvasive görüntüleme yaygın hale gelmesi hem antrasiklin hemde trastuzumab alan meme kanserli hastalarda subklinik kardiyomiyopati (Sistolik disfonksiyon olup semptom olmayan) olan belirgin sayıda hasta gurubu ortaya çıkardı.

## Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) With ACP Plus Trastuzumab As Adjuvant Therapy for Patients With Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer

Edward H. Romond, Jong-Hyeon Jeong, Priya Rastogi, Sandra M. Swain, Charles E. Geyer Jr, Michael S. Ewer, Vikas Rathi, Louis Fehrenbacher, Adam Brufsky, Catherine A. Azar, Patrick J. Flynn, John L. Zapas, Jonathan Polikoff, Howard M. Gross, David D. Biggs, James N. Atkins, Elizabeth Tan-Chiu, Ping Zheng, Greg Yothers, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark

See accompanying editorial on page 3769

- ▶ Trastuzumab alan hastalarda tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda kardiyak disfonksiyonun geri döndüğü gösterildi
- ▶ Ancak hastaların üç de birinde disfonksiyonun bir derecede devam ettiği görüldü



**Fig 5.** Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) measurements over time in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31. Vertical bars represent 95% CIs. ACP, doxorubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel; ACPH, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel, and trastuzumab.

- ▶ Antrasiklin alan subklinik disfonksiyonu olan hastalarda kalp yetersizliği tedavisi başlandığında disfonksiyon düzeldiğinden bahsedilse de bu konuda plasebo kontrollü çalışma yok.
- ▶ Bugün için en önemli soru subklinik kardiyak disfonksiyonu olan hastaların prognozunun nasıl olacağı?
- ▶ 2016 'da ulusal kanser kılavuzları özellikle antrasiklin alanlarda kalp yetersizliği yönünden uyanık olmayı ve tedavi tamamlandıktan sonra semptomatik olursa veya bir yıl sonra kardiyak fonksiyonlar yönünden takip önermekte.

# (ESC 2016 Hatırlatıcı not) ant-HER2 tedavilerinde Kardiyotoksikite; Risk Faktörleri

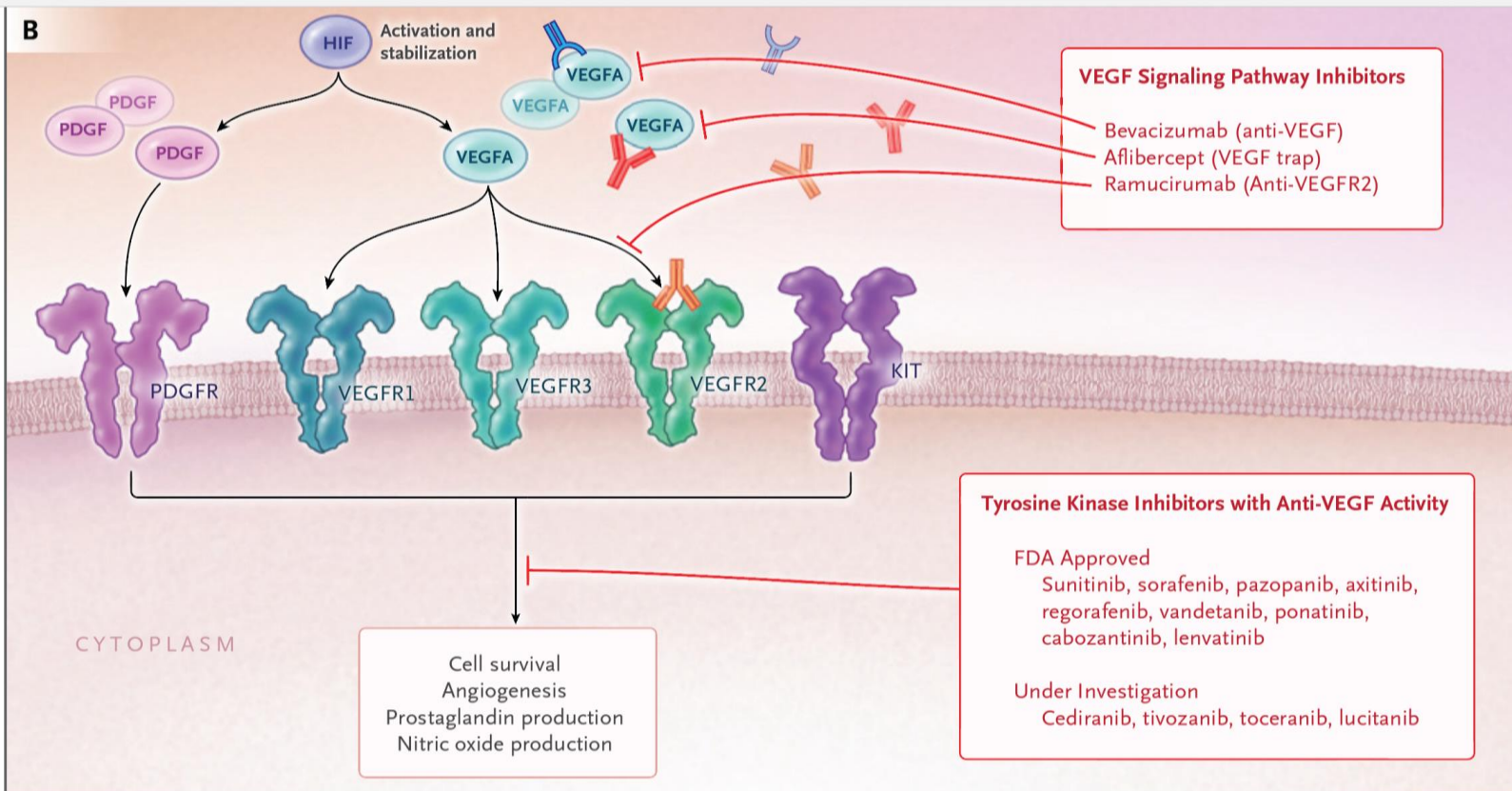
- ▶ Önce veya birlikte antrasiklin tedavisi verilmiş olması (Aradaki süre azaldıkça risk artar)
- ▶ Yaş > 65
- ▶ Yüksek BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
- ▶ Öncesi LV disfonksiyon
- ▶ HTN
- ▶ Öncesi Radyoterapi



VEGF sinyal yatağı inhibisyonu  
(Vasküler Endotelial Growth Faktör)  
A (VEGFA)

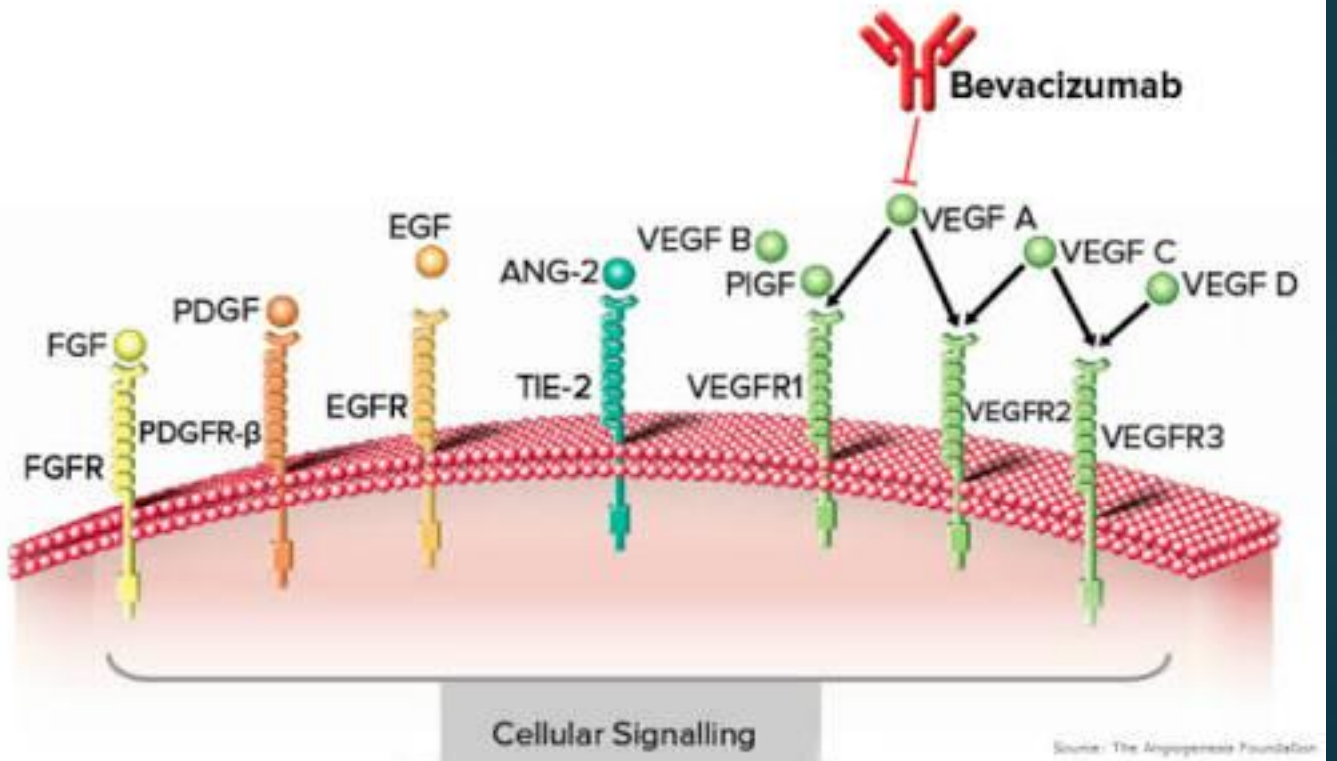
# VEGF sinyal yatağı inhibisyonu

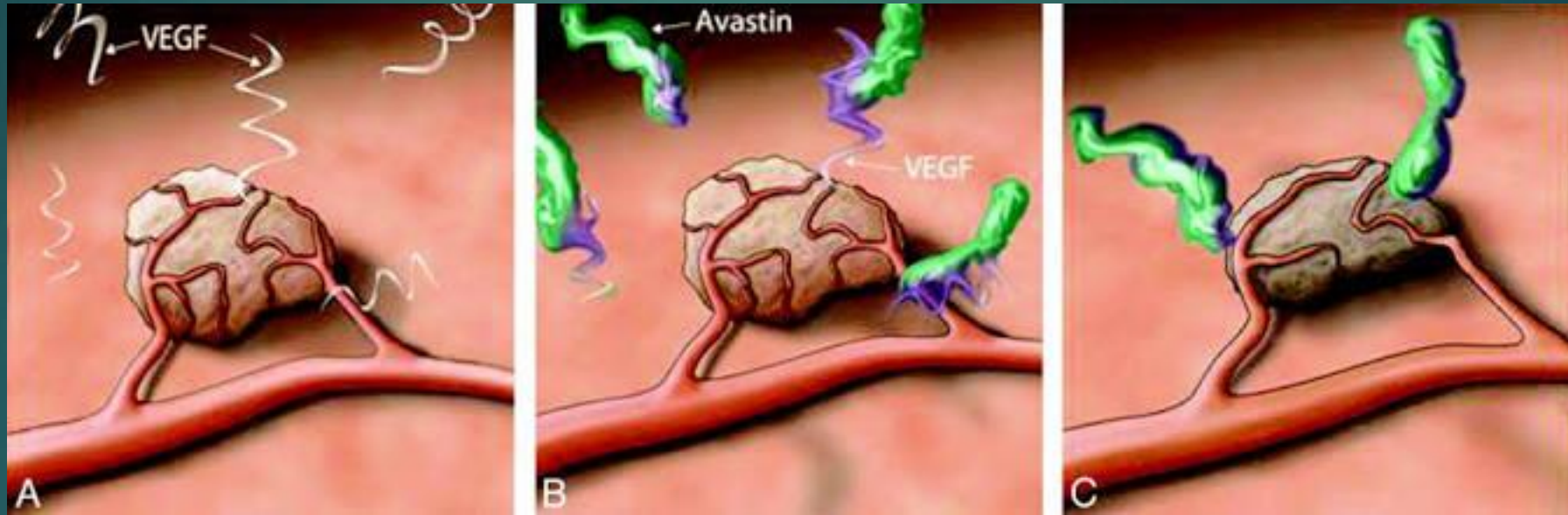
- ▶ Tümörler tarafından Salınan VEGF sinyal yolu ile VEGF reseptörüne bağlanır
- ▶ Anjiyogenezi artırır
- ▶ VEGF sinyal inhibitorleri birçok kanser türünde kullanılır
- ▶ FDA 10'dan fazla ilacı onayladı

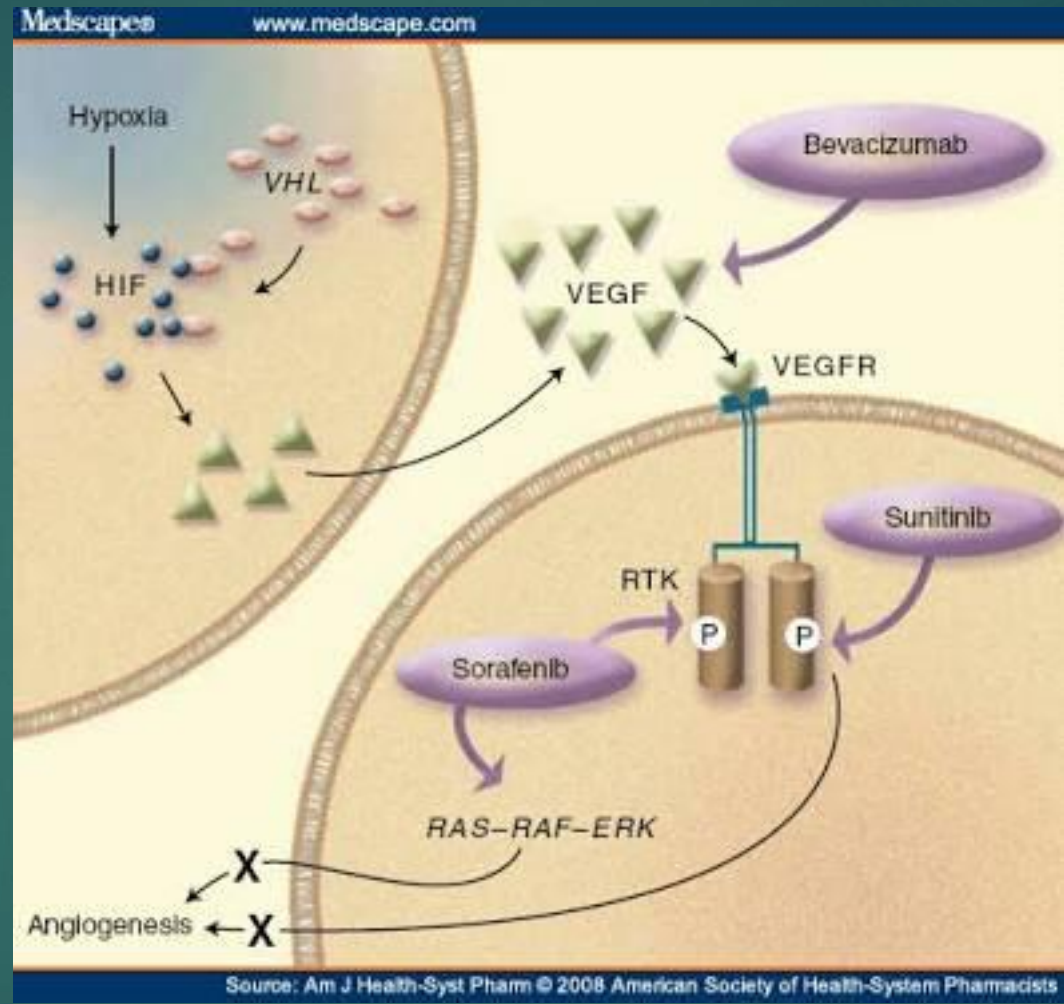


**Figure 1. Targeting of Kinases and VEGF Signaling Pathways for Cancer Therapy.**

Aberrant activation of kinases plays a critical role in the pathogenesis of cancer and has stimulated efforts to develop kinase inhibitors for therapy (Panel A). Kinase inhibition can be achieved by targeting the ligand or the receptor kinase, usually by means of a monoclonal antibody (mAb) that is given as an intravenous infusion. Alternatively, small-molecule inhibitors, which are taken orally, work intracellularly and can inhibit one or more kinases, including receptor kinases and nonreceptor kinases (usually serine–threonine kinases). Monoclonal antibodies can also be covalently attached to other chemotherapy or radionuclides. Tumor hypoxia, which is usually achieved through the stabilization and activation of master transcription factor (hypoxia-inducible factor [HIF] in the tumor) leads to the transcription and secretion of several secreted factors that include vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) that promote angiogenesis (Panel B). The mammalian family of VEGF genes consists of five glycoproteins that bind and activate three structurally related receptor tyrosine kinases and has been a major focus of kinase-directed therapy in cancer. VEGF-targeted therapies include a monoclonal antibody or ligand trap that binds circulating VEGFA, a monoclonal antibody that targets VEGF receptor 2 (VEGFR2), and multitargeted tyrosine kinase inhibitors that target VEGF receptors, along with receptor tyrosine kinases, such as KIT and PDGFR.







# VEGF sinyal yolu inhibitörleri

- ▶ VEGF Monoklonal antikoru; **Bevacizumab**
- ▶ VEGF trap (tuzak); **Aflibercept**
- ▶ VEGFR2 Monoklonal antikor ; **Ramucirumab**
- ▶ Anti-VEGF aktiviteli tirozin kinaz inhibitörleri; **Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Vandetanib, Regorafenib, Kabozantinib, Regorafenib, Karbozantinib, Lenvatinib**

## Yan etkiler;

- ▶ Hipertansiyon, Venöz veya arteriel tromboembolik olaylar, proteinüri, kardiyomiyopati

# VEGF sinyal inhibitörleri kardiyak yan etkileri

- ▶ Hipertansiyon
- ▶ Vasküler toksik etki
- ▶ Kardiyomiyopati



# VEGF sinyal inhibitor tedavisi

- ▶ Nerdeyse tüm hastaların, doz bağımlı geçici (tedavi sonrası ilk hafta) kan basıncı yükselir.
- ▶ Bevacizumab % 20-25
- ▶ Sunitinib % 20-25
- ▶ Yeni onaylananlar % 50

# VEGF

- ▶ Nitrik oksit ve prostosiklini artırır , Endotelin azaltır
- ▶ VEGF endotelial hücrelerde vasodilatör
- ▶ Böbrek endotelinde etkili, inhibisyonu kapiller dolaşım bozukluğu ile HTN
- ▶ Trombozu artırır (Vasküler olay)
- ▶ Kardiyomiyopati artar

ORIGINAL ARTICLE

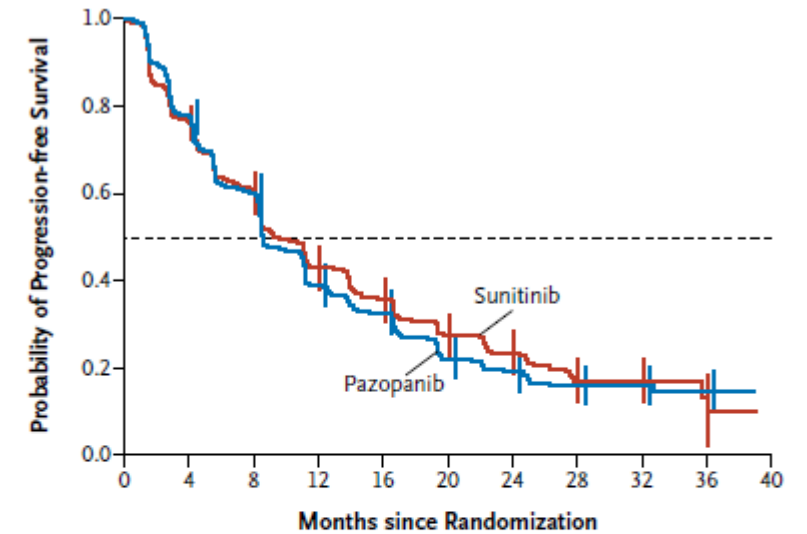
## Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., David Cella, Ph.D., James Reeves, M.D., Robert Hawkins, M.B., B.S., Ph.D., Jun Guo, Ph.D., Paul Nathan, M.B., B.S., Ph.D., Michael Staehler, M.D., Paul de Souza, M.B., B.S., Ph.D., Jaime R. Merchan, M.D., Ekaterini Boleti, M.D., Ph.D., Kate Fife, M.D., Jie Jin, M.D., Robert Jones, Ph.D., Hirotugu Uemura, M.D., Ph.D., Ugo De Giorgi, M.D., Ulrika Harmenberg, M.D., Ph.D., Jinwan Wang, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Keith Deen, M.S., Lauren McCann, Ph.D., Michelle D. Hackshaw, Ph.D., Rocco Crescenzo, D.O., Lini N. Pandite, M.D., and Toni K. Choueiri, M.D.

N Engl J Med 2013;369:722-31.

DOI: 10.1056/NEJMoa1303989

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.



No. at Risk

Pazopanib	557	361	245	136	105	61	46	19	13	1
Sunitinib	553	351	249	147	111	69	48	18	10	3

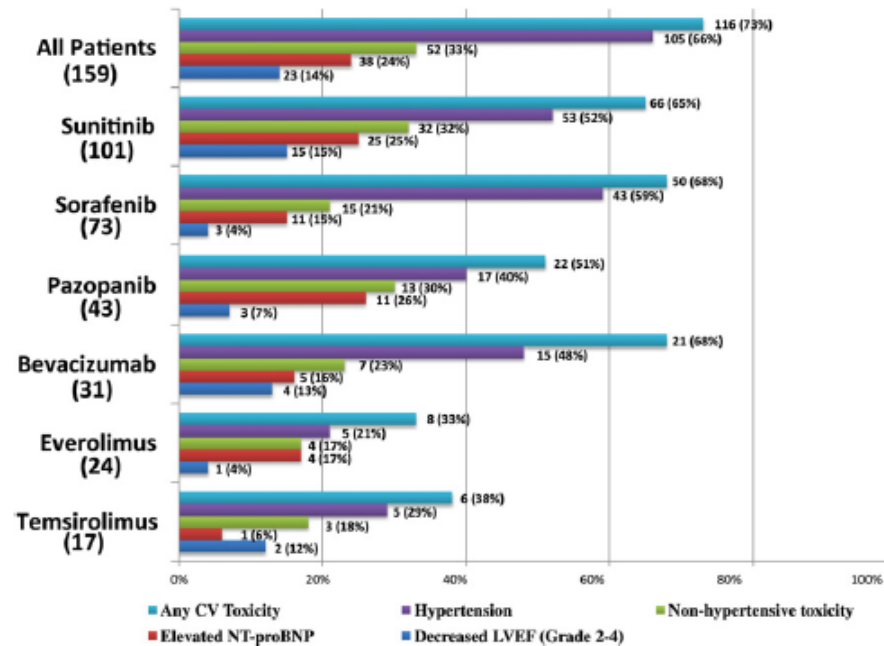
**Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival According to Independent Review.**

The median progression-free survival was 8.4 months with pazopanib (95% CI, 8.3 to 10.9) and 9.5 months with sunitinib (95% CI, 8.3 to 11.1). The dotted line represents the median (0.5), and vertical lines represent 95% confidence intervals.

- ▶ Pazopanib ve sunitinib ile yapılan çalışmada her iki grupta da kardiyak fonksiyonlarda % 9 bozukluk, ama sadece % 1 klinik kalp yetersizliği

## The Frequency and Severity of Cardiovascular Toxicity From Targeted Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients

Philip S. Hall, MD,\* Lauren C. Harshman, MD,† Sandy Srinivas, MD,† Ronald M. Witteles, MD‡  
Stanford, California



**Figure 1** Incidence of Cardiovascular Toxicity by Type

The incidence of cardiovascular toxicity varied by type of toxicity and by chemotherapy agent received. Many patients received multiple therapies in succession and are included only once in "All Patients." CV = cardiovascular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal B-type natriuretic peptide.

▶ Retrospektif analizlerde bu sayı artıyor, tek merkezli bir analizde kardiyovasküler yan etki % 27, tansiyonda katılırsa % 64

## Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib

Tammy F Chu\*, Maria A Rupnick\*, Risto Kerkela\*, Susan M Dallabrida, David Zurakowski, Lisa Nguyen, Kathleen Woolfe, Elke Pravda, Flavia Cassiola, Jayesh Desai, Suzanne George, Jeffrey A Morgan, David M Harris, Nesreen S Ismail, Jey-Hsin Chen, Frederick J Schoen, Annick D Van den Abbeele, George D Demetri, Thomas Force, Ming Hui Chen

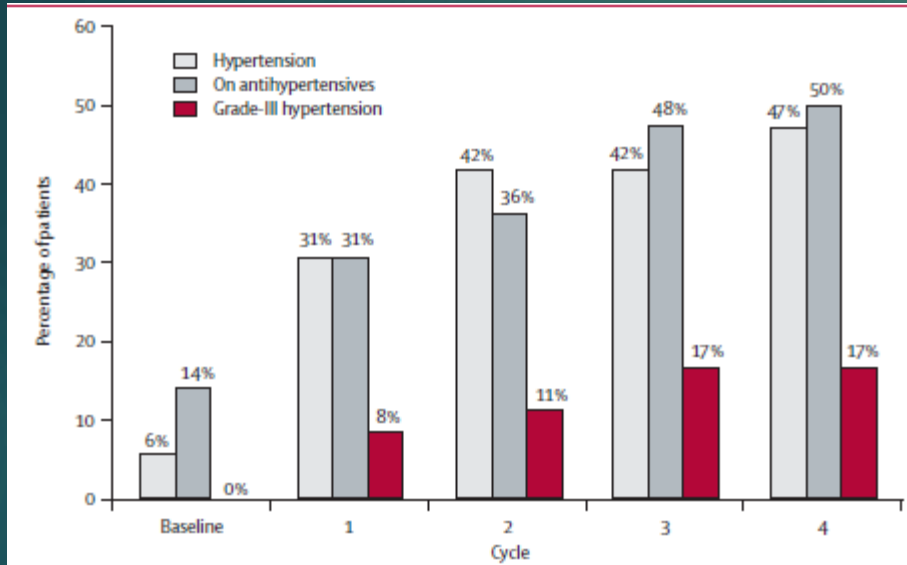


Figure 4: Effect of sunitinib 50 mg, 4 weeks on and 2 weeks off, on hypertension

Lancet 2007; 370: 2011-19

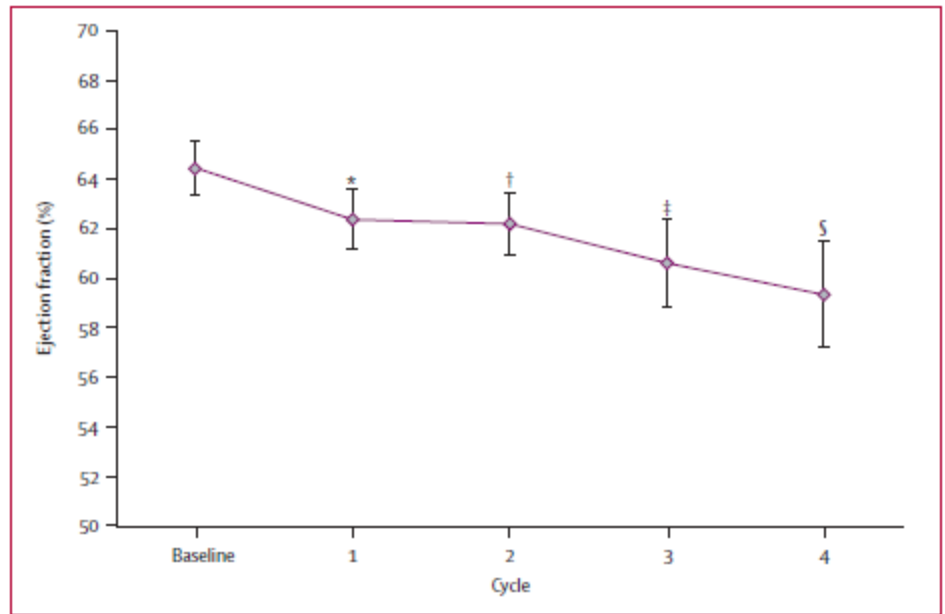
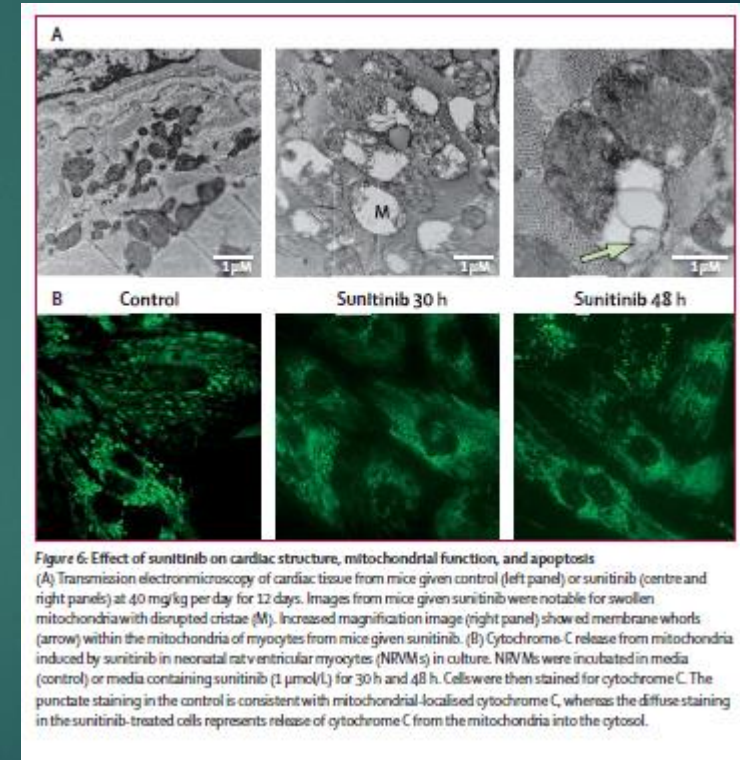


Figure 2: Model of predicted change in mean left ventricular ejection fraction (LVEF) by treatment cycle. Repeated-measures, mixed-model regression analysis of LVEF data derived from 36 patients during first four cycles of sunitinib treatment. An increase in number of sunitinib cycles was associated with a progressive reduction. The model predicted an initial 2% reduction from baseline, followed by 1.5% reduction per cycle for each subsequent cycle. Predicted LVEF at baseline was 64.5%; after cycle 1, 62.4%; after cycle 2, 62.3%; after cycle 3, 60.6%; and after cycle 4, 59.4%. \*p=0.048 (cycle 1); †p=0.044 (cycle 2); ‡p=0.013 (cycle 3); and §p=0.007 (cycle 4). Vertical bars represent SE.

- Sunitinib ile yapılan retrospektif bir analizde % 28 belirgin kardiyak fonksiyonlarda azalma, klinik kalp yetersizliği % 8

# VEGF sinyal inhibitörleri

- ▶ Gebelikte preeklampsi ye benzer bir tablo çizer, hipertansiyona proteinüri eşlik eder , renal biyopsilerinde trombotik mikroanjyopatiler vardır.
- ▶ Preeklemsi ve postpartum kardiyomiyopatilerde görülen soluble fms-related tirozine kinaz 1 (FLT1) VEGF sinyal inhibitörlerine benzer bir yapı içerir.



# (ESC 2016 Hatırlatıcı not) VEGF in tdv alanlarda Kardiyotoksite; Risk Faktörleri

## VEGF inhibitörleri

- ▶ Önceden kalp yet olması
- ▶ Önceden KAH
- ▶ Önceden Kapak hastalığı
- ▶ Önceden iskemik KMP
- ▶ Birlikte veya öncesi antrasiklin tdv

## VEGF etkili Tirozin kinazlar

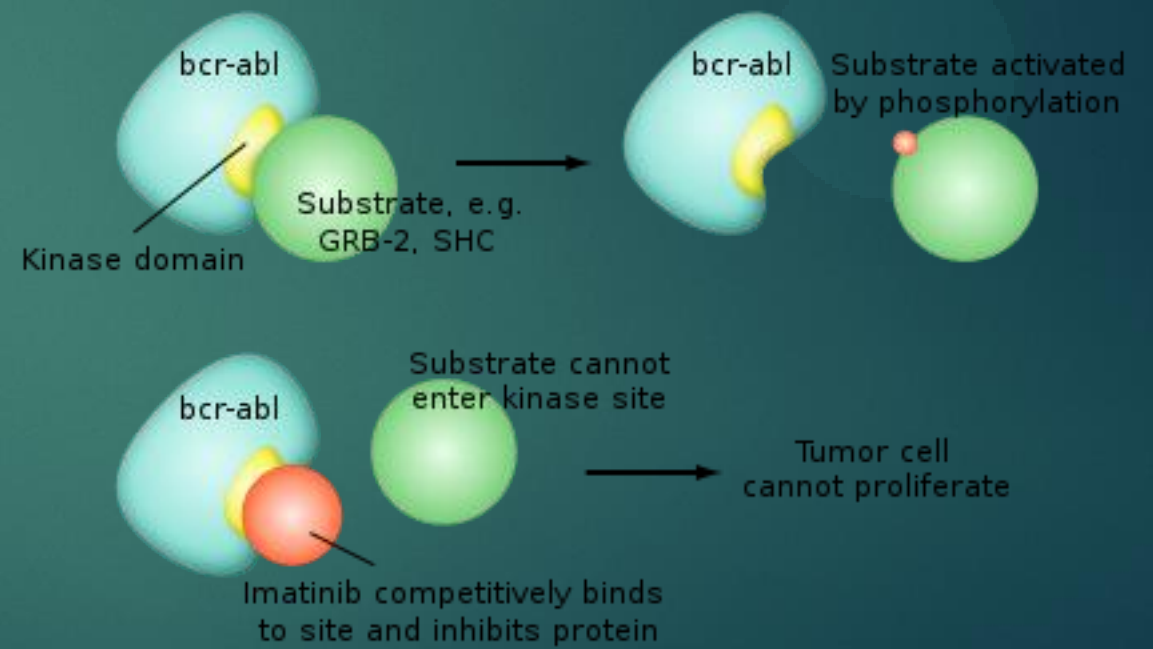
- ▶ HTN
- ▶ Önceden olan kardiyak hastalıklar

Çok hedefli ( Multitargeted ) Tirozin  
kinaz inhibitörleri



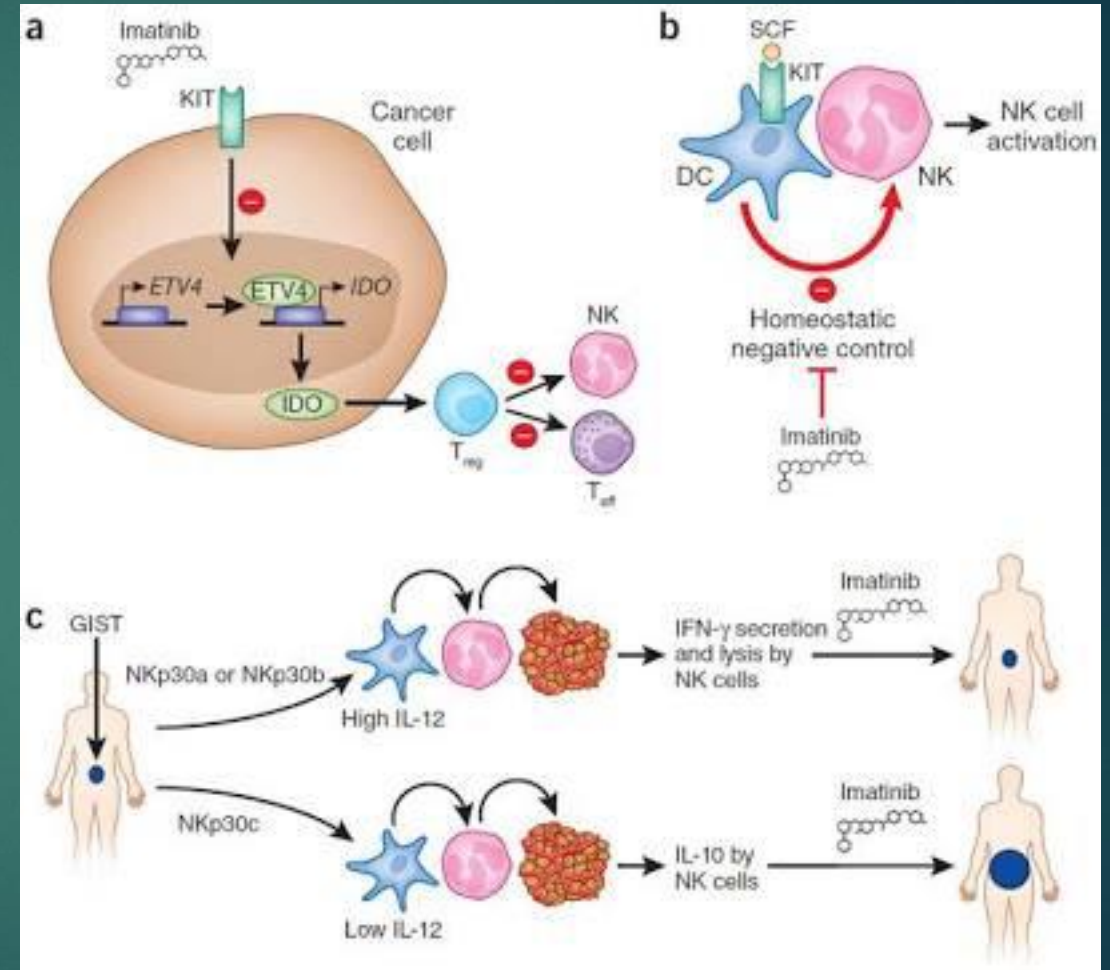
# Çoklu tirozin kinaz sistem inhibisyonu

- ▶ Çoklu tirozin kinaz sistemlerini bloke edebilen ufak moleküllerin bulunması ilaç cephaneği belirgin genişletmiş oldu.
- ▶ KML( Kronik myeloid lösemi) de aktive olduğunu bildiğimiz ABL 1 kinazı, proto -onko gen reseptör tirozin kinazı ve platelet derive growth factor reseptör alfa (PDGFRA) üçünü birden inhibe eder.



İmatinib çok hedefli tirokinazların ilki olarak piyasaya çıktı

- ▶ imatinib gastrointestinal stromal Tümörler de kanserin klinik seyri belirgin olarak değiştirip, kanseri kronik bir hastalık haline getirmiştir.



# KML için onay almış Çoklu tirozin kinaz sistem inhibitörleri

- ▶ Dasatinib
- ▶ Nilotinib
- ▶ Bosutinib
- ▶ Ponatinib

# Çoklu tirozin kinaz sistem inhibisyonu

- ▶ İmitanib; kardiyovasküler toksitesi minimal olarak kabul ediliyor
- ▶ Dasatinib; kardiyovasküler yan etki sık özellikle pulmoner hipertansiyon
- ▶ Nilotinib ve ponatinib tedavisinde kardiyovasküler yan etkiler sık
- ▶ Ponatinib vasküler yan etkileri sebebi ile bir süre A. B. D'de yasaklandı.

## Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia

*Javid J. Moslehi and Michael Deininger*

*J Clin Oncol 33:4210-4218. © 2015 by American Society of Clinical Oncology*

- ▶ KML'li diğer tedavilere dirençli hastalarda ponatinib ile yapılan bir çalışmada 15 aylık takiplerde
- ▶ Kardiyak istenmeyen olay % 7.1
- ▶ Serebrovasküler olay % 3.6
- ▶ Periferik vasküler olay % 4.9
- ▶ Bu hastalarda yaş, hipertansiyon ve diabet gibi klasik atherosklerotik risk faktörü olanlarda olay sıklığı yüksek.

- ▶ Bu ilaçlarla KML kronik bir hastalık haline geldi. 5 yıllık hayatta kalım % 90 üstünde
- ▶ Özellikle ilk seçenek tedavide kardiyovasküler olay çekingesi önemli rol oynuyor
- ▶ Yeni jenerasyon ilaçlar kullanılacaksa kardiyologlarda işin içine girmeli.
- ▶ Ayrıca bu tür yeni jenerasyon ilaç çalışmaları, kardiyovasküler son noktalar konularak yapılmalı.

# Multitarget tirozin kinaz inhibitörleri

ilaç	Hücresel Hedef	Kardiak yan etki
Dasatinib	ABL,ABL mutant ve diğer kinazlar	Pulmoner HTN,Vasküler olaylar,QT uzaması
Nilotinib	ABL,ABL mutant ve diğer kinazlar	Koroner, serebral ve periferik vasküler olaylar,Hiperglisemi, QT uzaması
Ponatinib	ABL,ABL mutant ve diğer kinazlar	Koroner, serebral ve periferik vasküler olaylar



# Diğer Multitarget tirozin kinaz inhibitörleri

Sınıf	İlaç	Hücresel Hedef	Kardiyak yan etki
Anaplastik lenfoma kinaz inhibitörleri	Cirizotinib, Ceritinib	Anaplastik lenfoma kinaz	Bradikardi QT uzaması
PI3K-AKT-mTOR inhibitörleri	Everolimus Temsilimus	PI3K-AKT-mTOR Sinyal yolu	Kardiyometabolik toksik etki; hyperkolesterolemi, hypertrigliseritemi, Hiperglisemi
Bruton'un tirozin kinaz inhibitörleri	Ibrutinib	Bruton'un tirozin kinazı	AF, diğer aritmiler
MEK inhibitörleri	Trametinib	MEK1,MEK2	Kardiyomiyopati

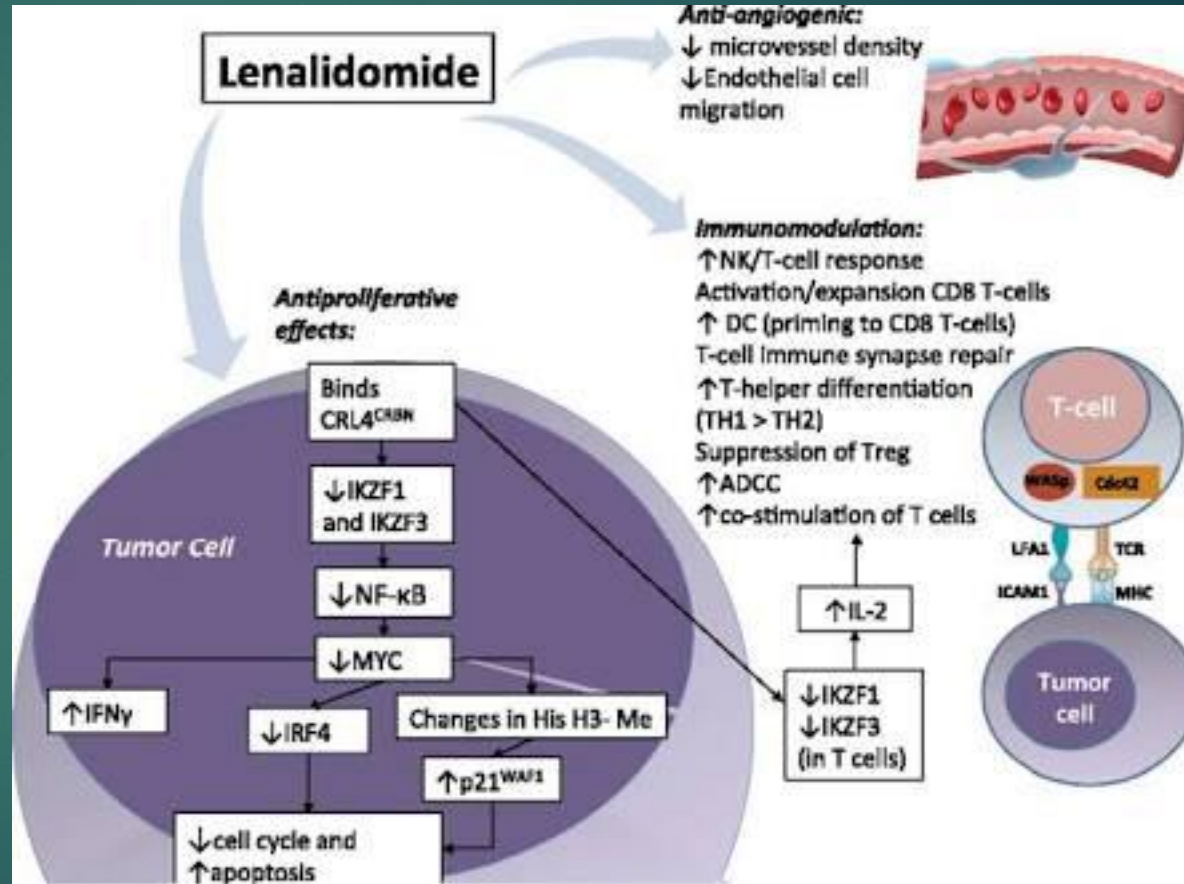
Kanser tedavisinde yeni yolakların  
hedeflenmesi

- ▶ Kinaz inhibitörleri dışında yeni tedaviler gündeme gelmekte.
- ▶ İmmünomodülatör ilaçlar ve Proteasome inhibitörleri
- ▶ Bu ilaçların özellikle multiple myelomda prognozu olumlu etkilediği gösterildi
- ▶ İmmünomodülatör ilaçların iki adet B-hücre transkripsiyon faktörünü baskılaması yeni ilaç etki mekanizması olarak gündeme geldi.
- ▶ ilaçlar yeni kardiyotoksik etkileri gündeme getirdi.

# İmmünomodülatör ilaçlar



# lenalidomide



**Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial**

- ▶ İmmünomodülatör thalidomide ve lenalidomide ile yapılan ilk çalışmalar özellikle bu ilaçların yüksek doz deksametazon kombinasyonunda venöz tromboemboli riskini arttırdığını gösterdi. sonuçta antikoagilasyon gerekliliği gündeme geldi.
- ▶ Bu ilaçlarla MI ve inme gibi arterial olaylarda da artış görüldü.
- ▶ İlaçlara uyarı etiketi eklendi

4 Blister Packs Containing 28 Capsules Each

Dispense Blister Packs Intact

RX ONLY  
**THALOMID<sup>®</sup>**  
(thalidomide) 150 mg

RX ONLY  
**THALOMID<sup>®</sup>**  
(thalidomide) 150 mg

**WARNINGS:**

**1. SEVERE, LIFE-THREATENING HUMAN BIRTH DEFECTS.**

IF THALIDOMIDE IS TAKEN DURING PREGNANCY, IT CAN CAUSE SEVERE BIRTH DEFECTS OR DEATH TO AN UNBORN BABY. THALIDOMIDE SHOULD NEVER BE USED BY WOMEN WHO ARE PREGNANT OR WHO COULD BECOME PREGNANT WHILE TAKING THE DRUG. EVEN A SINGLE DOSE (1 CAPSULE (REGARDLESS OF STRENGTH)) TAKEN BY A PREGNANT WOMAN DURING HER PREGNANCY CAN CAUSE SEVERE BIRTH DEFECTS.

**2. VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS.**

THE USE OF THALOMID<sup>®</sup> (thalidomide) IN MULTIPLE MYELOMA RESULTS IN AN INCREASED RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS, SUCH AS DEEP VENOUS THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLUS. THIS RISK INCREASES SIGNIFICANTLY WHEN THALIDOMIDE IS USED IN COMBINATION WITH STANDARD CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS INCLUDING DEXAMETHASONE. PATIENTS AND PHYSICIANS ARE ADVISED TO BE OBSERVANT FOR THE SIGNS AND SYMPTOMS OF THROMBOEMBOLISM. PATIENTS SHOULD BE INSTRUCTED TO SEEK MEDICAL CARE IF THEY DEVELOP SYMPTOMS SUCH AS SHORTNESS OF BREATH, CHEST PAIN, OR ARM OR LEG SWELLING. PRELIMINARY DATA SUGGEST THAT PATIENTS WHO ARE APPROPRIATE CANDIDATES MAY BENEFIT FROM CONCURRENT PROPHYLACTIC ANTICOAGULATION OR ASPIRIN TREATMENT.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F).  
[See USP Controlled Room Temperature].  
Protect from light.

**NDC 59572-215-93**

**PHARMACIST: DISPENSE BLISTER PACKS INTACT WITH ENCLOSED PRESCRIBING INFORMATION AND MEDICATION GUIDE.**

BEFORE DISPENSING THALOMID<sup>®</sup> (thalidomide), YOU MUST ACTIVATE THE AUTHORIZATION NUMBER ON EVERY PRESCRIPTION BY CALLING THE CELGENE CUSTOMER CARE CENTER AT 1-888-423-5436 AND OBTAINING A CONFIRMATION NUMBER. YOU MUST ALSO WRITE THE CONFIRMATION NUMBER ON THE PRESCRIPTION.

PHARMACIST: DISPENSE BLISTER PACKS INTACT WITH ENCLOSED PRESCRIBING INFORMATION AND MEDICATION GUIDE.  
SEE BACK PANEL FOR DISPENSING PROCEDURES.

**112 CAPSULES**

**NDC 59572-215-93**

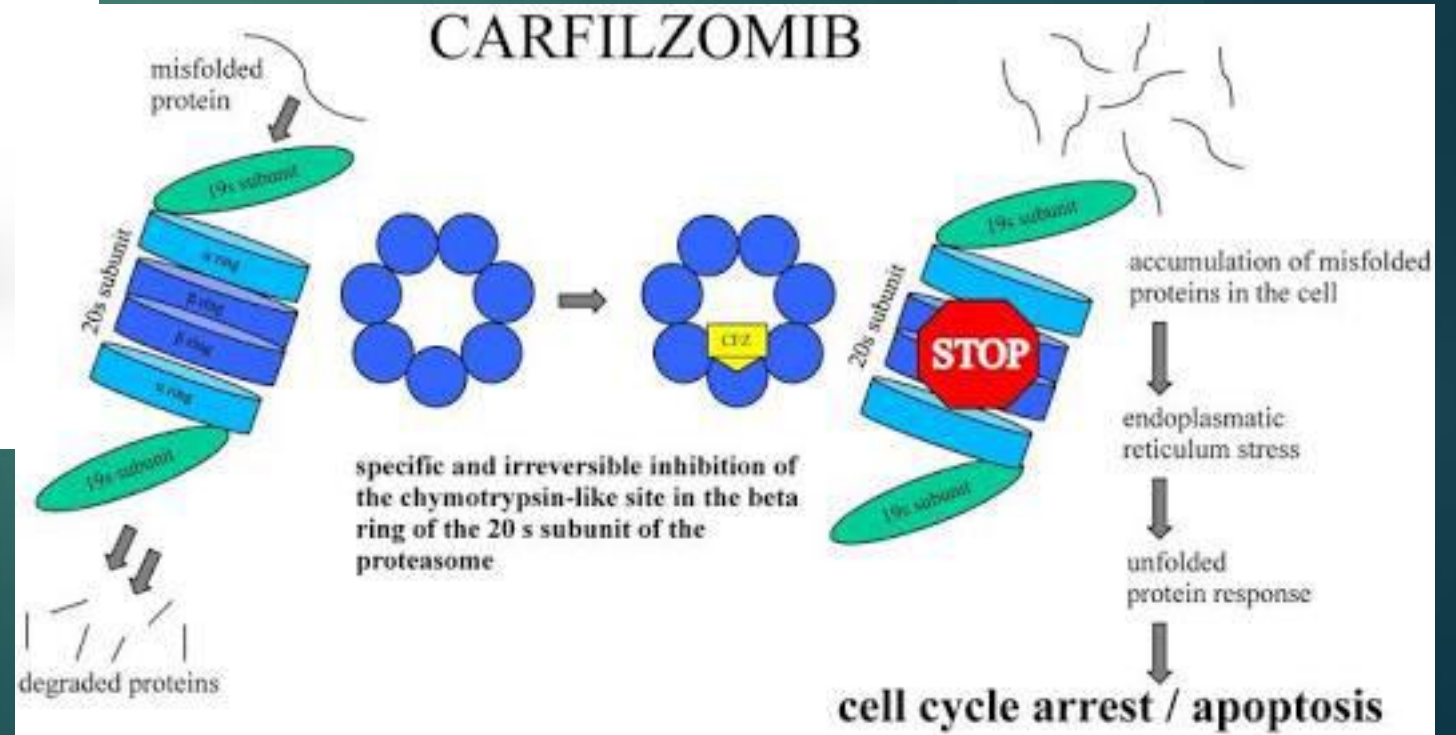
THALOMID<sup>®</sup> (thalidomide) is supplied in tan and blue 150 mg capsules in boxes of 112 capsules (4 blister packs of 28 capsules each). Each capsule is imprinted with "Celgene/150 mg" and a "Do Not Get Pregnant" logo.

# İmmünomodülatör ilaçlar

Sınıf	ilaç	Hücresel Hedef	Kardiyak yan etki
İmmünomodülatör ilaçlar	Thalidomide Lenalidomide Pomalidomide	Lenfoid transkripsiyon faktörü IKZF1 ve 3	Venöz ve arteriyel trombotik olaylar



# Irreversible proteasome inhibitörü

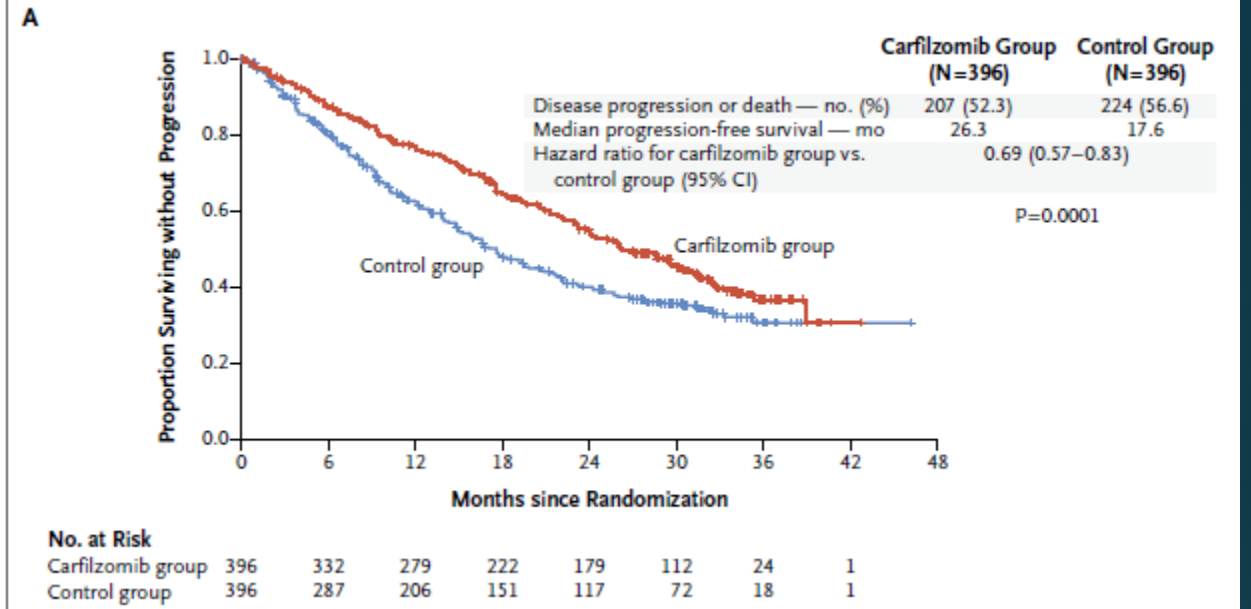


ORIGINAL ARTICLE

## Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma

A. Keith Stewart, M.B., Ch.B., S. Vincent Rajkumar, M.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D., Tamás Masszi, M.D., Ph.D., Ivan Špička, M.D., Ph.D., Albert Oriol, M.D., Roman Hájek, M.D., Ph.D., Laura Rosiñol, M.D., Ph.D., David S. Siegel, M.D., Ph.D., Georgi G. Mihaylov, M.D., Ph.D., Vesselina Goranova-Marinova, M.D., Ph.D., Péter Rajnics, M.D., Ph.D., Aleksandr Suvorov, M.D., Ruben Niesvizky, M.D., Andrzej J. Jakubowiak, M.D., Ph.D., Jesus F. San-Miguel, M.D., Ph.D., Heinz Ludwig, M.D., Michael Wang, M.D., Vladimír Maisnar, M.D., Ph.D., Jiri Minarik, M.D., Ph.D., William I. Bensinger, M.D., Maria-Victoria Mateos, M.D., Ph.D., Dina Ben-Yehuda, M.D., Vishal Kukreti, M.D., Naseem Zojwalla, M.D., Margaret E. Tonda, Pharm.D., Xinqun Yang, Ph.D., Biao Xing, Ph.D., Philippe Moreau, M.D., and Antonio Palumbo, M.D., for the ASPIRE Investigators\*

N Engl J Med 2015;372:142-52.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1411321  
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.



- ▶ İrreversible proteasome inhibitörü Carfilzomid Multiple myeloma da belirgin etkili olduğu gösterilmiş
- ▶ Kardiyovasküler risklere artış görülmüştür

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.<sup>a</sup>

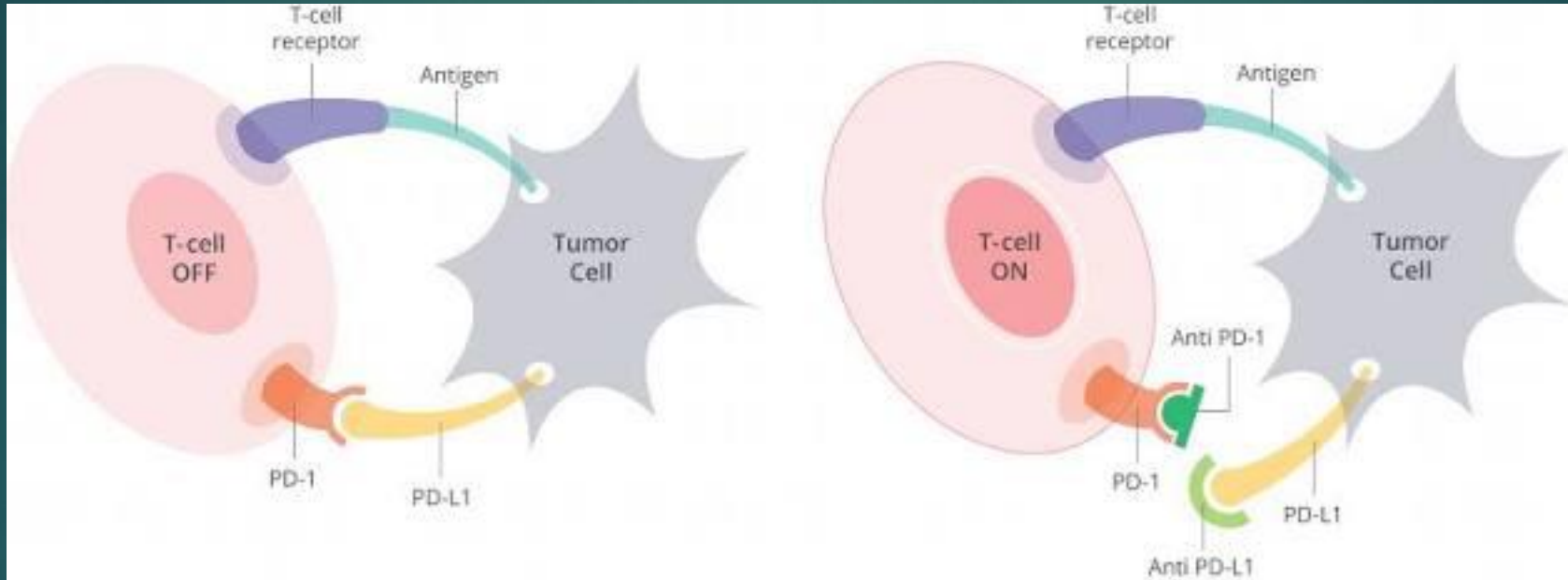
Event	Carfilzomib Group (N = 392)		Control Group (N = 389)	
	All Grades	Grade 3 or Higher	All Grades	Grade 3 or Higher
Most common nonhematologic adverse events				
Diarrhea	166 (42.3)	15 (3.8)	131 (33.7)	16 (4.1)
Fatigue	129 (32.9)	30 (7.7)	119 (30.6)	25 (6.4)
Cough	113 (28.8)	1 (0.3)	67 (17.2)	0
Pyrexia	112 (28.6)	7 (1.8)	81 (20.8)	2 (0.5)
Upper respiratory tract infection	112 (28.6)	7 (1.8)	75 (19.3)	4 (1.0)
Hypokalemia	108 (27.6)	37 (9.4)	52 (13.4)	19 (4.9)
Muscle spasms	104 (26.5)	4 (1.0)	82 (21.1)	3 (0.8)
Other adverse events of interest				
Dyspnea	76 (19.4)	11 (2.8)	58 (14.9)	7 (1.8)
Hypertension	56 (14.3)	17 (4.3)	27 (6.9)	7 (1.8)
Acute renal failure <sup>†</sup>	33 (8.4)	13 (3.3)	28 (7.2)	12 (3.1)
Cardiac failure <sup>‡</sup>	25 (6.4)	15 (3.8)	16 (4.1)	7 (1.8)
Ischemic heart disease <sup>§</sup>	23 (5.9)	13 (3.3)	18 (4.6)	8 (2.1)

- ▶ Carfilzomid, lenalidomide, deksametazon kombinasyonunu sadece lenalidomide, deksametazon kombinasyonu ile karşılaştıran çalışmada Carfilzomid alan grupta kardiyovasküler yan etkiler belirgin daha fazla idi.
- ▶ Kalp yetmezliği % 6.4 vs %4.1
- ▶ İskemik kalp hastalığı % 5.9 vs % 4.6
- ▶ Venöz tromboemboli % 10.2 vs % 6.2
- ▶ Hipertansiyon % 14.3 vs % 6.9

# Proteasome inhibitörleri

Sınıf	ilaç	Hücresel Hedef	Kardiyak yan etki
Proteasome inhibitörleri	Bortezomib Carfilzomib	Ubiquitin- proteasome sistemi	Kardiyomiyopati Hipertansiyon Venöz ve arteriel thromboz Aritmi

# Programlı hücre ölüm inhibitörü 1 (PD-1)



# Programlı hücre ölüm inhibitörü 1 (PD-1)

- ▶ Özellikle metastatik melanomlarda immün kontrol nokta inhibitörleri (ör; Programlı hücre ölüm inhibitörü 1 (PD-1) belirgin remisyon sağladı
- ▶ Kardiyovasküler yan etkiler şu an için bilinmiyor
- ▶ Farede kardiyomiyopati ve ani ölüm yapmış

# İmmün kontrol nokta inhibitörleri (checkpoint)

Sınıf	ilaç	Hücresel Hedef	Kardiyak yan etki
İmmün kontrol nokta inhibitörleri (checkpoint)	Pembrolizumab, Nivolumab, İpilimumab	Programlı hücre ölümü 1 CTLA4	Miyokardit Miyokardit

Genel Özellikler;



# Kardiyotoksite ölçümünde önerilen tanı yöntemleri (ESC 2016)

Yöntem	Tanı kriteri	Avantaj	Limitasyon
*EKO 3 Boyutlu 2 Boyutlu	*EF > 10 puan düşüş ile normal altına düşüş	*Her merkezde olması  *Radyasyon olmaması	*Yapan kişiye göre farklılık  *Görüntü kalitesi
**Global longith strain	**> Bazale göre 15 puan düşüş	*Hemodinamik ve diğer parametrelerin ölçümü	* *Cihaz farklılıkları, teknik gereksinimler

# Kardiyotoksite ölçümünde önerilen tanı yöntemleri (ESC 2016)

Yöntem	Tanı kriteri	Avantaj	Limitasyon
Nükleer Tıp MUGA	LVEF > %10 düşmesi ile % 50 altına inmesi	Tekrarlanabilir olması	*Kümülatif radyasyon *Kardiak diğer yapıları göstermekte limitasyon

# Kardiyotoksite ölçümünde önerilen tanı yöntemleri (ESC 2016)

Yöntem	Tanı kriteri	Avantaj	Limitasyon
MR	*Diğer yöntemler ile tanı yetersiz ise  * EF doğrulamak amacı ile	*Tekrarlanabilir olması  *T1/T2 haritalama ile miyokartda fibrozis in gösterilmesi	*Klostrofobi  * Hasta uyumu (Nefes tutma, çekim süresi)

# Kardiyotoksite ölçümünde önerilen tanı yöntemleri (ESC 2016)

Yöntem	Tanı kriteri	Avantaj	Limitasyon
<b><u>Biyomarkerlar</u></b> *Troponin I *Hs- Troponin I **BNP **NT-Pro BNP	*Özellikle antrasiklin alanlarda ACEI den fayda göreceklere belirler  ** Yüksek olanlar ileri araştırmalar için yüksek riskli hastaları belirler	*Tanı koyduruculuğu  * Tekrarlanabilir olması  * Her merkezde olması  *Sensitif olması	* Ufak artışlar anlamlı sayılmalı mı?  * Yöntemler arası farklılık

# ESC 2016 Anımsatıcı notlar; Kalp Yetersizliği; Kardiyotoksik ilaç

- ▶ Kardiyovasküler risk faktörlerini azalt
- ▶ Tedavi öncesi ve sonrası EF en iyi görüntü aldığıın yöntem ile belirle ve aynı yöntem ile tedavi sırasında takip et
- ▶ Gurup EF normalini % 50 kabul etti
- ▶ EF % 10 dan fazla düşer ancak % 50 altına düşmez ise takip sıklığını arttır.
- ▶ EF % 10 dan fazla düşer ancak % 50 altına düşer ise k.i yok ise ACE ve B-blokör başla

EKO sıklığı ?,Riski olmayanda her 200mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin sonrası veya 4 siklus HER-2 tdv sonrası ?  
HER-2 3 ayda bir, VEGF inh ilk 2-3 hft sonra 2-3 ayda bir diyenler var

**Table 1** Incidence of left ventricular dysfunction associated with chemotherapy drugs<sup>10–21</sup>

Chemotherapy agents	Incidence (%)
<b>Anthracyclines (dose dependent)</b>	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3–5
550 mg/m <sup>2</sup>	7–26
700 mg/m <sup>2</sup>	18–48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9–11.4
Mitoxantrone >120 mg/m <sup>2</sup>	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkylating agents</b>	
Cyclophosphamide	7–28
Ifosfamide	
<10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5–16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>Antimetabolites</b>	
Clofarabine	27
<b>Antimicrotubule agents</b>	
Docetaxel	2.3–13
Paclitaxel	<1

<b>Monoclonal antibodies</b>	
Trastuzumab	1.7–20.1 <sup>28a</sup>
Bevacizumab	1.6–4 <sup>14b</sup>
Pertuzumab	0.7–1.2
<b>Small molecule tyrosine kinase inhibitors</b>	
Sunitinib	2.7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylate	0.2–2.7
Lapatinib	0.2–1.5
Nilotinib	1
<b>Proteasome inhibitors</b>	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
<b>Miscellaneous</b>	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

# ESC 2016 Animsatıcı notlar; KAH; Kardiyotoksik ilaç

- ▶ Tedavi öncesi koroner arter hastalığı (iskemi) yönünden araştırmak kemoterapödik ajan seçiminde önemli
- ▶ Pirimidine analogu alanlarda EKG ile yakın takip yapılmalı İskemi belirtileri varsa kemoterapi kesilmeli
- ▶ Koroner spazmın etkili olduğu düşünülüyorsa başka alternatif ilaçlar verilmeli, seçenek yok ise KKB ve nitrat eşliğinde yakın takip
- ▶ Uzun dönemde KT ve RT bağlı KAH için hastalar takip edilmeli.

**Table 7** Pathophysiological mechanisms of coronary artery disease in cancer treatment<sup>7,60,81,99,117–123</sup>

Agent	Pathophysiological mechanism	Risk of coronary artery disease and acute coronary syndrome
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemcitabine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endothelial injury</li> <li>• Vasospasm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up to 18% manifest myocardial ischaemia</li> <li>• Up to 7–10%: silent myocardial ischaemia</li> </ul>
Platinum compounds (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procoagulant status</li> <li>• Arterial thrombosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-year absolute risk of up to 8% after testicular cancer</li> <li>• 2% risk of arterial thrombosis</li> </ul>
VEGF inhibitors (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procoagulant status</li> <li>• Arterial thrombosis</li> <li>• Endothelial injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of arterial thrombosis: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%</li> </ul>
Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endothelial injury</li> <li>• Plaque rupture</li> <li>• Thrombosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–7-fold increased relative risk of myocardial infarction</li> <li>• Cumulative 30-year coronary events incidence of 10% in Hodgkin lymphoma survivors</li> <li>• Risk proportional to irradiation dose</li> </ul>

5-FU = 5-fluorouracil; VEGF = vascular endothelial growth factor.



# Aritmi

**Table 8** Cancer drug agents associated with cardiac arrhythmias

Type of arrhythmia	Causative drug
<b>Bradycardia</b>	Arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicine, epirubicine, 5-FU, ifosfamide, IL-2, methotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, rituximab, thalidomide.
<b>Sinus tachycardia</b>	Anthracyclines, carmustine.
<b>Atrioventricular block</b>	Anthracyclines, arsenic trioxide, bortezomib, cyclophosphamide, 5-FU, mitoxantrone, rituximab, taxanes, thalidomide.
<b>Conduction disturbances</b>	Anthracyclines, cisplatin, 5-FU, imatinib, taxanes.
<b>Atrial fibrillation</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), IL-2, interferons, rituximab, romidepsin, small molecule TKIs (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoisomerase II inhibitors (amsacrine, etoposide), taxanes, vinca alkaloids.
<b>Supraventricular tachycardias</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), amsacrine, anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, methotrexate), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferons, paclitaxel, ponatinib, romidepsin.
<b>Ventricular tachycardia/fibrillation</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide), amsacrine, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), arsenic trioxide, doxorubicin, interferons, IL-2, methothrexate, paclitaxel, proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin.
<b>Sudden cardiac death</b>	Anthracyclines (reported as very rare), arsenic trioxide (secondary to torsade de pointes), 5-FU (probably related to ischaemia and coronary spasm), interferons, nilotinib, romidepsin.

5-FU = 5-fluorouracil; IL-2 = interleukin 2; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

# QT uzamasi

**Table 9** Cancer drug agents associated with QT prolongation and Torsade de Pointes<sup>151,153,154</sup>

Cancer drug agents	Average QT prolongation (ms)	Increase in QTc >60 ms (%)	QTc >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
<b>Anthracyclines</b>				
Doxorubicin	14	11–14	NA	NA
<b>Histone deacetylase inhibitors</b>				
Depsipeptide	14	20–23.8	NA	NA
Vorinostat	<10	2.7–6	<1	NA
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>				
Axitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0.34	0.2	NA
Cabozantinib	10–15	NA	NA	NA
Crizotinib	9–13	3.5	1.3	NA
Dasatinib	3–13	0.6–3	<1.4	NA
Lapatinib	6–13	11	6.1	NA
Nilotinib	5–15	1.9–4.7	<1.2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0.3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8–13	NA	NA	NA
Sunitinib	9.6–15.4	1–4	0.5	<0.1
Vandetanib	36	12–15	4.3–8	Described, % NA
Vemurafenib	13–15	1.6	1.6	Described, % NA
<b>Others</b>				
Arsenic trioxide	35.4	35	25–60	2.5

NA = not available.

# QT uzatan düzeltilebilir risk faktörleri

## Elektrolit inbalansı;

- ▶ Bulantı,kusma
- ▶ Diare
- ▶ Loop diüretik tedavisi
- ▶ Hipokalemi (<3.5 mEq/L)
- ▶ Hipomagnezemi (<1.6 mEq/L)
- ▶ Hipokalsemi (<8.5 mg/dL)

## Hipotiroidi

## QT uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanılması

- ▶ Antiaritmik
- ▶ Anti infektif
- ▶ Antibiyotik
- ▶ Antifungal
- ▶ Psikotropik
- ▶ Antidepresan
- ▶ Antipsikotik
- ▶ Antiemetik
- ▶ Antihistaminik

# QT uzatan düzeltilemez risk faktörleri

- ▶ Aile ani ölüm hikayesi
- ▶ LQTS
- ▶ Senkop hikayesi
- ▶ Bazalde QT uzunluğu
- ▶ Kadın hasta
- ▶ İleri yaş
- ▶ Kalp hastalığı
- ▶ Geçirilmiş MI
- ▶ Böb fonk. Bozukluğu
- ▶ K.C ilaç metab azalmış olması

# ESC 2016 Animsatıcı notlar; Uzun QT; Kardiyotoksik ilaç

- ▶ Tedavi öncesi EKG QT hesaplanması
- ▶ QT uzama hikayesi olan, buna sebep olan diğer ilaçları alanlar yakın takip edilmeli
- ▶ QTc >500 ms, tedavis sonrası QTc >60 ms artış veya aritmi ortaya çıkması durumunda KT kesmeyi veya değiştirmeyi düşün.
- ▶ Hipokalemi, ileri bradikardi gibi QT uzatan durumlardan kaçın
- ▶ QT uzatan diğer ilaçlardan kaçın

# Kanserle birlikte venöz tromboembolinin sık görüldüğü durumlar

## Kansere bağlı faktörler

Primer yeri( Pankreas, beyin, mide, böbrek, akciğer, lenfoma, myeloma)

Histoloji (Özellikle adeno Ca)

İleri evre (Metastaz)

Kanser tanı sonrası geçen süre

## Hastaya bağlı faktörler

Yaş, Kadın, Afrikalı

Komorbidite; Enfeksiyon, KBY,KOAH, Obesite, KAH

Tromboemboli hikayesi

Hareket kısıtlılığı

## Tedaviye bağlı faktörler

Cerrahi

Hospitalizasyon

Antiangiyojenik faktörler

Hormonal tedavi

Transfüzyon tedavisi

Santral venöz kateterler

# Kemoterapiye bağlı kardiyotoksiteyi azaltma stratejileri (ESC 2016)

## Tüm kemoteropetik ilaçlar

- ▶ Kardiyovasküler risk faktörleri belirlenip tedavi edilmeli
- ▶ Komorbiditeler tedavi edilmeli
- ▶ QT uzatan diğer ilaçlar kullanılmamalı
- ▶ Elektrolit inbalansından kaçın
- ▶ Kalp bölgesi radyasyon tedavisinden kaçın

# Kemoterapiye bağlı kardiyotoksiteyi azaltma stratejileri (ESC 2016)

## Antrasiklin ve analogları

- ▶ Kümülatif dozu azalt
- ▶ Farklı veriliş sistemleri (Lipozomal doxorubicin veya sürekli infzyon)
- ▶ Alternatif olarak Dexrazoxane
- ▶ ACE veya ARB
- ▶ B-Blokör
- ▶ Statin
- ▶ Aerobik egzersiz

## Kümülatif doz azaltımı (mg/m<sup>2</sup>)

- ▶ Daunorubicin < 800
- ▶ Doxorubicin < 360
- ▶ Epirubicin < 720
- ▶ Mitoxantrone < 160
- ▶ Idarubicin < 150



# Kemoterapiye bağlı kardiyotoksiteyi azaltma stratejileri (ESC 2016)

## Trastuzumab

- ▶ ACE
- ▶ B-Blokör

- ▶ Kalp yetersizliği kılavuzunda kanser tedavileri takibi için halen bir öneri yok
- ▶ Kanser tedavilerinde kardiyotoksiteinin sık görölmesi gelecekteki onkoloji klinik çalışmalarında bu konuyu ön planda tutulması gerektiğini bizlere gösterdi
- ▶ Toplumda kardiyovasküler hastalıklarında sık olması sebebi ile bu yan etkilerin hangilerinin ilaca bağlı, hangilerinin eskiden var olduğunun klinisyence tedavi öncesi gösterilmesi gerekir
- ▶ Kanser prognozu, tedavi edecek başka seçeneklerin bulunup bulunmaması, kardiyotoksik hedef ilaç tedavisinin kullanılıp kullanılmayacağında karar verdirici olabilir.
- ▶ Kanser çalışmalarını kardiyovasküler hastalık hikayesi olan hastaları dışlamakta

- ▶ Çoğu çalışmada tedavi öncesi sol ventrikül özellikleri ölçülmemiş
- ▶ Kardiyovasküler toksitenin mekanizması açıklanmalı
- ▶ Hangi hastaların bu toksiteye yatkın olabilecekleri yine açıklanmalı
- ▶ Kardiyo onkoloji son on yılda kanser tedavisindeki ilerleme ve kardiyo toksitede ki artış ile gündeme geldi
- ▶ ACE inhibitörleri ve yoğun betablokör tedavi özellikle EF düşük hastalarda bugün için tek tedavi gibi gözüküyor.

# Kanser ile kalp ilişkisi sadece ilaç toksitesi değil

Kardiyovasküler risk azaltılması kanser sıklığında azaltabilir.

Kolesterol metabolitinin estrogen reseptörünü stimüle ederek tümör hücrelerini aktive etmesi

*Science*. 2013 November 29; 342(6162): 1094–1098. doi:10.1126/science.1241908.

## 27-Hydroxycholesterol Links Hypercholesterolemia and Breast Cancer Pathophysiology

Erik R. Nelson<sup>1</sup>, Suzanne E. Wardell<sup>1</sup>, Jeff S. Jasper<sup>1</sup>, Sunghee Park<sup>1</sup>, Sunil Suchindran<sup>2</sup>, Matthew K. Howe<sup>1</sup>, Nicole J. Carver<sup>1</sup>, Ruchita V. Pillai<sup>1</sup>, Patrick M. Sullivan<sup>3</sup>, Varun Sondhi<sup>4</sup>, Michihisa Umetani<sup>4</sup>, Joseph Geradts<sup>5</sup>, and Donald P. McDonnell<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>) Pharmacology and Cancer Biology, Duke University School of Medicine, Durham, NC, 27710.

<sup>2</sup>) Duke Institute for Genome Sciences and Policy, Duke University, Durham, NC, 27708.

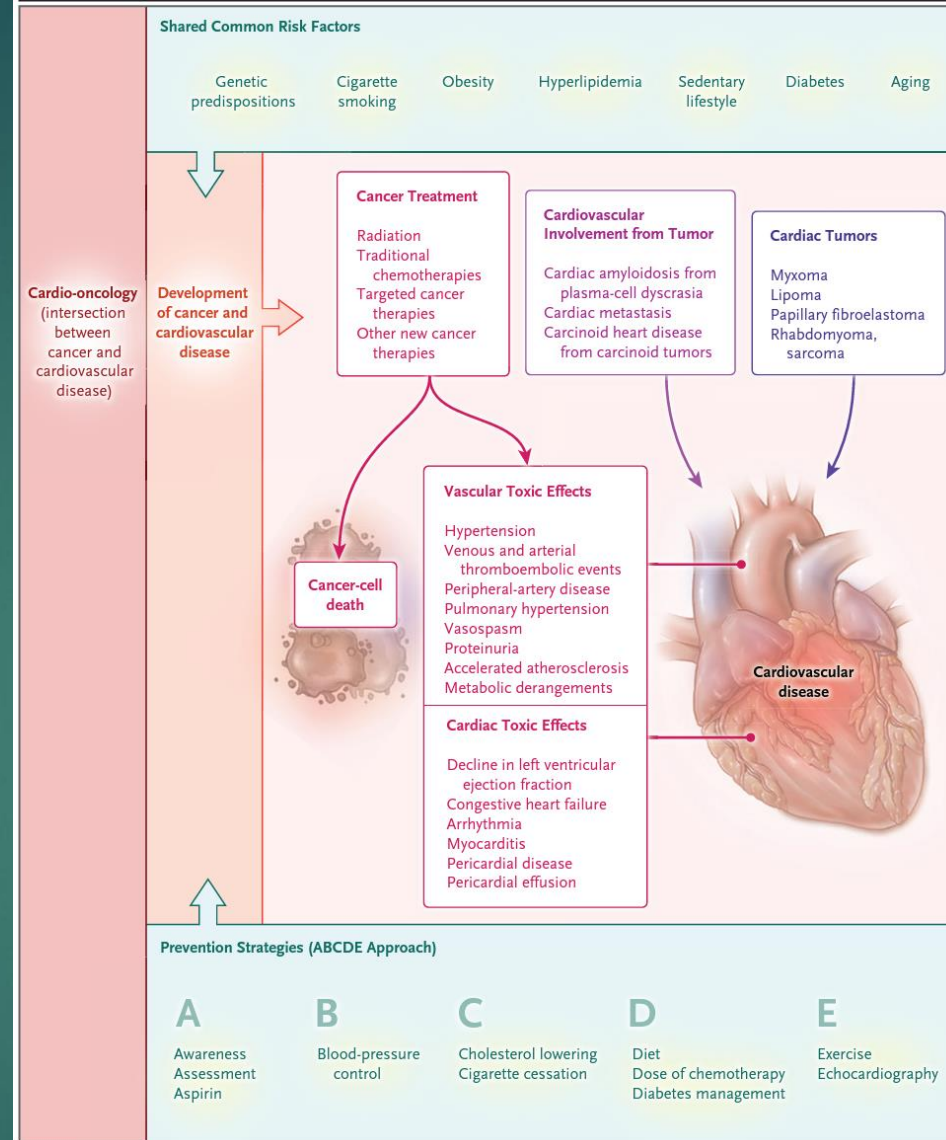
<sup>3</sup>) Division of Geriatrics, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC, 27710.

<sup>4</sup>) Departments of Pediatrics and Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390

<sup>5</sup>) Department of Pathology, Duke University School of Medicine, Durham, NC, 27710.

- ▶ Kolesterol düşürülmesi,
- ▶ Hayat tarzı değişiklikleri
- ▶ ilaç tedavisi ve egzersiz

kardiyoprotektif olduğu gibi memeCa önleme veya tümör hızını azaltmada etkili olabilir.



**Figure 2. The World of Cardio-oncology — Where Cancer and Cardiovascular Disease Meet.**

The intersection between cancer and cardiovascular disease extends beyond cardiovascular and cardiometabolic toxic effects that are associated with cancer treatment. Cancers themselves may arise from cardiac tissue or directly cause cardiovascular diseases. In addition, there is a growing appreciation of common risk factors that predispose patients to both cancer and cardiovascular disease, which are by far the two most common causes of death and complications in industrialized countries. This latter concept may have major implications for public health, including the health of more than 15 million cancer survivors in the United States alone. A simple “ABCDE” approach, which has been proposed to prevent cardiovascular disease in cancer survivors, may have the added benefit of protecting patients from the recurrence of cancer.