.

Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) Kullanan Kanser Hastalarında QTc Uzamasının Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi

Dr. Emre Karakuş

The Association of QTc Prolongation with Cardiovascular Events in Cancer Patients Taking Tyrosine Kinase Inhibitors (Tkıs)

Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) Kullanan Kanser Hastalarında QTc Uzamasının Kardiyovasküler Olaylarla İlişkisi

(Ghafary I, et al. Cardiooncology. 2023 May 19;9(1):25. doi: 10.1186/s40959-023-00178-x)

Dr. Emre Karakuş
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

İnsülin stimülasyonuna yanıt olarak aktive olan tirozin kinaz (TK) daha sonra fosfatidilinositol-3 kinaz sinyalini (PI3K) aktive eder. PI3K sinyal aktivitesi tümör oluşumu ve progresyonunda önemli rol oynar. Spesifik TK inhibitörleri (TKİ) ise, TK'nın katalitik aktivitesini ve TK/PI3K sinyal aktivitesini doğrudan inhibe ederek tümör büyümesi için kritik olan ve tümör hücrelerinde anormal şekilde aktive olan TK enzimlerini etkilemektedir. İlk kez 2001 yılında kronik miyeloid lösemi hastalarında imatinib'in başarılı olmasından bu yana, 50'den fazla TKİ çeşitli kanserler için FDA tarafından onaylanmıştır. TKİ ilişkili olarak bildirilen yaygın advers kardiyak olaylar; hipertansiyon, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kalp yetersizliği ve QT uzamasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda TKİ'lerin kardiyomiyositlerde PI3K sinyal yolunun inhibisyonu ve ardından çoklu iyonik kanallardaki değişim sonucu QT uzaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma; TKİ kullanan kanser hastalarında, TKİ kullanımına bağlı ortaya çıkan düzeltilmiş QT (QTc) mesafesinin kardiyovasküler (KV) olaylarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmaya 2009 – 2019 tarihleri arasında EKG kaydı olan ve %41,2'si TKİ kullanan toplam 451 kanser hastası retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastalar ayrıca diyabeti olanlar ve olmayanlar şeklinde ve QTc mesafesindeki uzunluğa göre alt grup analizleri yapılarak da değerlendirilmiştir. TKİ kullanan hastalar tedaviyi en az bir ay süre ile kullanmıştır. QTc mesafesinin >450 msn olması ise uzamış QTc olarak kabul edilmiştir. Hastaların izlemlerinde de çekilen EKG'lerden QTc değerleri hesaplanarak karşılaştırmalar yapılmıştır.

TKİ kullanan hastalarda (n = 265) ortalama QTc mesafesi sırasıyla ilk izlemde 441,0 msn ve ikinci izlemde 473,9 msn idi. TKİ kullanmayan hastalar (n = 186) için ortalama QTc süresi sırasıyla ilk izlem için 436,7 msn ve ikinci izlem için 474,8 msn idi. TKİ kullanan ve kullanmayan hastalarda, ikinci izlemde QTc mesafesinde anlamlı bir artış gözlendi. Ayrıca diyabet varlığının, TKİ kullanan ve kullanmayan kanser hastalarında QTc'yi istatistiksel anlamlı olarak etkilemediği görüldü.

TKİ kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, TKİ kullanan hastalarda kardiyak olay prevelansı, kümülatif kardiyak olaylar, mortalite ve kardiyak mortalite açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca; TKİ kullanan diyabetik hastalarda kardiyak advers olaylar açısından diyabetik olmayan hastalara kıyasla da anlamlı bir fark izlenmedi. Ortalama 3,1 yıllık takip süresi boyunca, TKİ kullanan hastaların (n=186) %49,5'inde KV olay gelişmiş ve %5,4'ünde kardiyak nedenli ölüm gözlenmiştir. Buna karşın TKİ kullanmayan hastalar için (n = 265) KV olay sıklığı %64,2 ve kardiyak ölüm oranı %1,2'dir. TKİ kullanan hastaların %20,4'ünde kalp yetersizliği, %24,2'sinde miyokard infarktüsü görülürken, TKİ kullanmayanlarda kalp yetersizliği oranı %26,8 ve miyokard infarktüsü ise %30,6 idi.

TKİ hastalarındaki kardiyak olaylar, QTc mesafesinin uzunluğuna göre (< 450 ms, 450-479 ms, 480 – 500 ms, > 500 ms) gruplara ayrılarak da ileri analiz yapılmıştır. Birinci ve ikinci izlemdeki kümülatif kardiyak olaylar QTc süresine göre sınıflandırılan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. QTc mesafesinin uzamasıyla kardiyak olayların artması yönünde bir eğilim vardır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm QTc kategorileri arasındaki olumsuz olaylar karşılaştırıldığında, QTc > 450 ms olan hastalarda kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü, inme, kardiyak mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca QTc mesafesinin uzaması ile kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü insidansındaki artış dikkat çekmektedir. Özellikle QTc > 500 msn (HR: 2,89; %95 GA:1,67-5,0) olduğunda kalp yetersizliği riskinde önemli bir artış olduğu görülmüştür.

Bu çalışma TKİ kullanımının, diyabetik ve non-diyabetik kanser hastalarında QTc mesafesinde uzama ve KV olay riskinde belirgin bir artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. TKİ kullanımı ile kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü olaylarında belirgin bir risk artışı vardır. Ayrıca QTc > 450 msn olan hastalarda kalp yetersizliği insidansı belirgin şekilde artmaktadır. TKİ'lerin neden olduğu daha fazla QTc uzaması daha fazla KV olay sıklığı ile ilişkilidir. Bu bulgular QTc mesafesinin (veya değişiminin) TKİ'lerin neden olduğu KV yan etkileri takip etmek ve predikte etmek ve öngörmek için yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.