

## Kemoterapiye bağı gelişen DEF-KY'de sakubitri/valsartan'ın faydası olabilir mi?

 Dr. Cafer Zorkun

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kardiyolojik Onkoloji Birimi, İstanbul

Kanser kemoterapisi (KT) tümüyle, radyoterapi (RT) ise uygulama yeri, süresi ve dozuna göre artan oranda kardiyotoksiktir. Sebep oldukları kardiyotoksisiteye yaklaşımın esası, olası kardiyak hasara rağmen hayati önem taşıyan kanser tedavisinin mümkün olan ölçüde devamı ve tamamlanması olmalıdır.<sup>[1]</sup> KT'de kullanılan ilaçların en sık görülen yan etkileri uygulamadan hemen sonra ya da uzun yıllar içerisinde ortaya çıkabilen kalp yetersizliğidir (KY).<sup>[2]</sup>

Kardiyotoksisite ve KY tanımı, tanısı ve sınıflamasında ESC (European Society of Cardiology), AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology), ESMO (European Society of Medical Oncology) ve ASCO (American Society of Clinical Oncology) arasında tümüyle görüş birliği olmaması, bu hastaların tanı ve tedavisini olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>[2]</sup> Bu makalede, yaygın kullanım haliyle ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri temel alınarak yapılan KY tanımı ve sınıflamasına göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) bulunan kanser hastalarında sakubitri/valsartan kullanımını değerlendirilecektir.

Sadece sol ventrikül EF değerlerine göre yapılan tanımlamalar, KY tanısı ve tedavisine başlama kriteri olmaktan uzak ve yanıltıcıdır. Günümüzde KT, RT ve immunoterapi'den (IT) uzun yıllar sonra ortaya çıkan ya da geç dönemde farkedilen kardiyak yan etkileri tamamen ortadan kaldıracak kadar etkin bir tedavi yöntemi yoktur.<sup>[3,4]</sup> Modern görüntüleme yöntemleri (Strain eko, 3D eko veya kardiyak MR), hassas biyobelirteçler (hs-Troponinler ve NT-proBNP) ve yakın takip sayesinde erken tanı, müdahale edilebilen hastaların klinik olarak daha iyi durumda olmaları, kanser tedavisi başlangıcından KY tedavisine kadar geçen sürenin, kardiyak fonksiyonların korunabilmesi açısından önemli ve belirleyici olduğunu göstermektedir.<sup>[1,5]</sup>

Kanser tedavisi gören hastalarda, tanımı üzerinde tam bir uzlaşmaya varılamayan kardiyotoksisitenin tespit edilmesinde duyarlılığı düşük biyobelirteçlerin,

homojen olmayan zaman dilimlerinde kullanılması tablonun görülme sıklığının daha az rapor edilmesiyle sonuçlanabilmektedir.

KT sonrası yapılan üç boyutlu eko ve strain görüntüleme gibi ileri tetkikler sayesinde, antrasiklinlerin sağ ventrikülü sıklıkla ve izole olarak etkileyebildiği, aynı bulguların kardiyotoksisitenin erken tanısı için sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametrelerden daha faydalı olduğu belirlenmiştir.<sup>[6]</sup> Üç boyutlu TTE ile yapılan incelemelerde, antrasiklin alan meme kanserli hastalarda sağ ventrikül EF'nin önemli derecede azaldığı ve strain parametrelerinin bozulduğu, aynı dönemde sol ventrikül EF ve strain parametrelerinin normal olduğu saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Sağ ventrikül yetersizliği mevcut iken, korunmuş sol ventrikül EF varlığından söz etmek, belki de sağ ventrikülü yeterince değerlendirmeden tamamlanan incelemeler sebebiyle maskelenen KY'ye müdahale etmemize engel olmaktadır. Aynı hastada hem DEF-KY hem de KEF-KY varlığı anlamına gelen bu anlatım dikkatle irdelenmelidir. Her iki ventrikül arasındaki anatomik yapı ve fonksiyonel farklılıklar ile interventriküler septumun kompensasyonu, sol ventrikülün neden daha geç etkilendiğini açıklamak için yeterli değildir. Bugüne kadar yayınlanan makaleler arasında sağ ventrikül kardiyotoksitesinin klinik önemini vurgulayan çalışmalar mevcut değildir. Oldukça önemli ama bir o kadar da dikkat gerektiren bu bulgunun volüm ilişkisinden (sağ ventrikül ön yükü) arındırılarak değerlendirilmesine fırsat verecek takip muayeneleri de gereklidir.

İlk doz antrasiklin veya göğüs bölgesine uygulanan ilk RT sırasında atriyal fibrilasyon ve çeşitli derecelerde dal blokları görülmesi yıllardır bilinen ve kardiyotoksisitenin ne kadar erken başlayabildiğini gösteren bulgulardır. Antrasiklin verilen hastalarda kardiyolojik tanı ve takip yöntemlerinin daha kısıtlı olduğu yıllarda yapılan çalışmaların retrospektif analizinde, doza bağlı KY oranının %65'e ulaştığı bildi-



rilmiştir.<sup>[7]</sup> Unutulmamalıdır ki miyokard fonksiyon bozukluğu ve KMP görülme sıklığı; kanser tedavisinin kardiyak yan etkileri konusundaki bilgi, komorbiditelerin varlığı, uygulanan RT tekniği ve dozu, eş zamanlı antrasiklin kullanımı, hasta takip süresi ve kullanılan tarama yöntemine bağlı olarak değişebilir.<sup>[2]</sup> Günümüzdeki yayınlar; çalışmaların yapıldığı yıllara, incelemeye alınan hasta gruplarına, uygulanan tedavi-tanı yöntemi zamanına göre ve bu bilgiler ışığında değerlendirilmelidir.

KT'nin sebep olduğu KY'de; kardiyomiyositler, kardiyak progenitor hücreler, kardiyak fibroblastlar ve endotel hücrelerinin hasarı önemli rol oynar. Yeterince hassas bir tanı yöntemi kullanılmadığında; kardiyomiyosit hasarıyla başlayan toksik etkinin klinik belirtiler ortaya çıkıncaya kadar sessiz kalacağı aşikardır. Bu yan etkiler, uzayan yaşam süresine bağlı olarak, tedavinin tamamlanmasından sonra (kimi zaman on yıllar sonra) görülebilir.<sup>[2]</sup> Klinisyen bu tedaviler sırasında hem yeni kalp hastalığı belirtilerinin ortaya çıkması hem de alta yatan kalp hastalığının alevlenme ihtimaline karşı dikkatli olmalıdır. Kardiyotoksik yan etkilerin akut dönemde ya da çok uzun yıllar sonra ortaya çıkabildiği bu hastalarda, uygun risk analizi yapılmalı, etkinliği bilinen ilaç tedavilerine olabildiğince erken başlanmalıdır (Primordiyal ve primer korunma).<sup>[1,5,8]</sup>

Domuzlarda antrasiklin verilerek yapılan kardiyak MR incelemelerde; kardiyotoksitenin en erken belirtisi olan kardiyomiyosit vakualizasyonu saptanmış, antrasiklin uygulamasına son verilenlerde vakuolizasyonun gerilediği, devam edilenlerde ise sol ventrikül duvar hareket bozukluğunun ilerlemesiyle kalıcı hasar oluştuğu belirtilmiştir.<sup>[9]</sup> Sarkoma sebebiyle yüksek doz antrasiklin kullanan hastalarda ilk doz antrasiklin tedavisinden 48 saat sonra kardiyak MR ile miyokard hasarı oluştuğu gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> KT gibi RT de kardiyak dokuda hem akut hem de kronik değişikliklere yol açar. En önemli yan etkilerinden biri, sebep olduğu miyokard fibrozu ile ortaya çıkan restriktif tipte KMP'dir. RT'nin sebep olduğu KMP; miyokardın yakınındaki anatomik bölgelere tedavi amacıyla uygulanan radyasyona doğrudan maruz kalması, abskopal etki ya da radyasyonun sebep olduğu koroner hastalık ve/veya kalp kapak patolojilerine bağlı olarak ortaya çıkabilir. İyonize radyasyon uygulanmasından dakikalar sonra endotel hücrelerinde hasar oluşur. Salgılanan adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri akut inflamatuvar cevabı uyarır ve miyokardda kollajen sentezi artar. Bu artış kollajen tip I ve tip III'te orantılı olarak gerçekleşir. Ortaya çıkan kardiyak stres veya hasarın etkisiyle kardiyak fibroblastlar, miyofibroblastlara dö-

nüşür. Fibroz yapı artışı en sık perivasküler ve perisellüler alanda görülür. Bu şekilde oluşan miyokard hücrelerinin dejenerasyonu ve kaybı genellikle ilerleyicidir ve renin-anjiyotensin-aldosteron ile adrenerjik sistem güdümlü miyokardiyal yeniden şekillenme ile sonuçlanır.<sup>[3,4]</sup> RT etkisiyle ortaya çıkan akut miyokard hasarı hafif olsa bile, yeniden şekillenme süreci yıllar içinde ilerleyen miyokard disfonksiyonuna yol açabilir. Sonuç olarak ventrikül hipertrofisi, relaksasyonda azalma ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Sistolik fonksiyonlar nispeten korunmuştur. Kontraktıl fonksiyonların bozulması ancak egzersiz sırasında görülebilir, yani KY semptom ve bulguları RT uygulamasından yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bu yönüyle RT'nin sebep olduğu miyokard hasarı, uzun yıllar boyunca KEF-KY halinde kalabilir.<sup>[2,11]</sup> Bu hastalarda yapılan endomiyokardiyal biyopsilerde; KEF-KY'de, iskemik olmayan DEF-KY'ne benzer yapıda kollajen hücreler gösterilmiştir.<sup>[4]</sup>

Kollajen; oksidatif ve mekanik stres, iskemik ve inflamasyon gibi çok sayıda birbirinden farklı patolojik uyara cevaben özellikle fibroblastlarda ve vasküler düz kas hücrelerinde sentezlenir. Fibroblast uyarısı, ventriküllerin hem hasar gören hem de normal kısımlarında kollajen sentezi artışına ve fibrozise yol açar. Apoptoz ya da nekroz sayesinde kardiyomiyositler yok olur ve yerleri fibroblastlar ve ekstrasellüler kollajen tarafından doldurulur. Fibrozis, miyokard elastikiyetini azaltarak ventriküler doluşu bozar ve KY gelişmesinde önemli bir rol oynar. Apoptoz, kardiyomiyositlerin kontraksiyon gücünü azaltarak, miyokard kalınlığını bozar ve dilate KMP'ye sebep olur. Artmış basınç yüküne maruz kaldığında, miyokard hipertrofisinin gerçekleşmemesi de dilatasyona yol açar. Miyokard elastikiyetinde azalma ve bozulmuş kontraksiyon ise patolojik yeniden şekillenme ve KY ile sonuçlanır.<sup>[12]</sup>

Alta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da, KEF-KY'de görülen diyastolik fonksiyon bozukluğunda; miyokard hipertrofisi ve fibrozise bağlı kardiyak yeniden şekillenme, sol ventrikül relaksasyonunda azalma ve vasküler elastikiyet kaybının önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre DEF-KY tedavisinde kullanılan ilaçların hiç biri, KEF-KY'li hastalarda önemli bir yaşam beklentisi artışı sağlayabilmiş değildir.<sup>[13,14]</sup>

ARNİ grubunun ilk örneği olan sakubitril/valsartan miyofibroblast aktivasyonu ve pro-fibrotik genlerin indüksiyonunu bloke eder.<sup>[1]</sup> Doksorubisin kullanılan farelere LCZ696 (sakubitril/valsartan) verilmesinin,

DRP1 modülasyonu (dynamine-related protein 1) sayesinde kardiyomiyosit apoptozunu azaltıp, kardiyak fonksiyonda iyileşme sağlayarak KMP'yi engellediği gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Vazodilatatör etkisi sayesinde fibrozis gelişimi üzerinde doğrudan ya da dolaylı etkiye sahip olabildiği de düşünülmektedir. Patolojik seviyede kardiyak fibroblast oluşumunu in vitro ve in-vivo olarak doğrudan azalttığı gösterilmiştir.

Kemoterapi alan ve ortalama 31 ay izlenen 10 hasta, sakubitritil/valsartan tedavisi öncesi ve 3 ay sonrasında kardiyak MR ile değerlendirilmiş, hastaların tamamında sol ventrikül volümünde azalma ve EF'de belirgin düzelme saptanmıştır.<sup>[5]</sup> Sakubitritil/valsartan, kemoterapinin sebep olduğu KY'de iyi tolere edilmiş, ekokardiyografik olarak değerlendirilebilen fonksiyonel ve yapısal parametreleri düzeltilmiş, NT-proBNP düzeyini düşürmüş ve semptomlarda belirgin iyileşme sağlamıştır.<sup>[1,5]</sup> Kullanımı ve doz ayarlaması kanser tanısı almayan hastalardan farklı değildir. Sakubitritil/valsartan tedavisine başlarken mutlaka doz titrasyonu yapılmalı, KT'de kullanılan ilaçların nefrotoksik olabileceği göz önünde tutularak böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit değerleri sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Ayrıca birlikte uygulanacak antikanser ilaçların hipotansiyona yol açabileceği, bevacizumab gibi ilaçların infüzyonu esnasında da hipertansiyon atakları görülebileceği beklenmeli ve yakın takip yapılmalıdır. Sakubitritil/valsartan tedavi dozu hastanın tolere edebildiği seviyede tutulmalıdır.

Yayınlanan çalışmalar ışığında kardiyak yeniden şekillenmeyi önlediği, kardiyomiyosit yıkımını ve kardiyofibroblast oluşumunu engellediği, DEFKY'li hastalarda mortalite üzerinde ACEi'ne kıyasla önemli azalma sağladığı gösterilen Sakubitritil/Valsartan, kanserli hastalarda da ortaya çıkan KY tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerinden biridir.<sup>[8]</sup> Kontrendikasyonu olmadıkça, kanser tedavisinin sebep olduğu tüm KY hastalarında sakubitritil/valsartan kullanılması önerilebilir.<sup>[5]</sup> DEF-KY'li hastalarda sakubitritil/valsartan kullanımının mortalite üzerindeki olumlu etkisi hem ESC hem de ACC/AHA KY kılavuzlarında yer almaktadır. Ancak kanser tedavisi gören hastalar, bu kılavuzların referans gösterdiği çalışmaların neredeyse tamamında dışlanmıştır. Benzer şekilde, sakubitritil/valsartan kullanan hastaların değerlendirildiği PARADIGM-HF çalışmasına da antrasiklin ve RT uygulamasına bağlı kardiyotoksiste gelişen hastalar alınmamıştır.<sup>[14]</sup> Buna rağmen, bu çalışmanın sonuçları her yaştaki kanserli hastaya uyarlanabilir ve mortalite açısından yüz güldürücü sonuçlar alınabilir.

Hayati önem taşıyan, miyokard fibrozu ve KY gibi yan etkileri erken dönemde veya onlarca yıl sonra ortaya çıkabilen kanser tedavisi gören hastalarda sakubitritil/valsartan kullanımı yıllar sürecek (belki de yapılamayacak) randomize çalışmaların yokluğu sebebiyle geri planda kalmakta, çok sayıda sağlık sisteminde geri ödeme alamamaktadır. Yukarıda da değinildiği gibi randomize çalışma olmasa da sakubitritil/valsartan kullanımının kanserli hastalarda anti-kanser tedavilerin tamamlanabilmesine, mortaliteye ve yaşam kalitesine faydalı olacağına dair yeterince çalışma ve vaka serisi mevcuttur.

### Kaynaklar

1. Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitritil/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: A mini case series. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1231-34.
2. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90.
3. Gonzalez A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *Biological and Translational Perspectives. J Am Coll Cardiol* 2018;71:1696-706.
4. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. -Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure.-. *Circ J* 2011;75:2605-13.
5. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martín-García AC, et al. Effectiveness of sacubitritil-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:763-7.
6. Zhao R, Shu F, Zhang C, Song F, Xu Y, Guo Y, et al. Early detection and prediction of anthracycline-induced right ventricular cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc* 2020;2:13-22.
7. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
8. Almueh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitritil/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7:108-13.
9. Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:779-91.
10. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1150-72.
11. Brown SA, Ray JC, Herrmann J. Precision Cardio-Oncology: a Systems-Based Perspective on Cardiotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s12265-020-09992-5. Epub ahead of print.
12. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015;5:39.
13. Xia Y, Chen Z, Chen A, Fu M, Dong Z, Hu K, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2017;108:138-48.
14. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitritil/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020;141:352-61.