.

Prostat Kanseri Hastalarında Androjen Deprivasyon Tedavisi Sırasında Kardiyovasküler Riski Değerlendirme ve Yönetme İçin Pratik Bir Rehber

Dr. Hakan Gedik

Prostat Kanseri Hastalarında Androjen Deprivasyon Tedavisi Sırasında Kardiyovasküler Riski Değerlendirme ve Yönetme İçin Pratik Bir Rehber

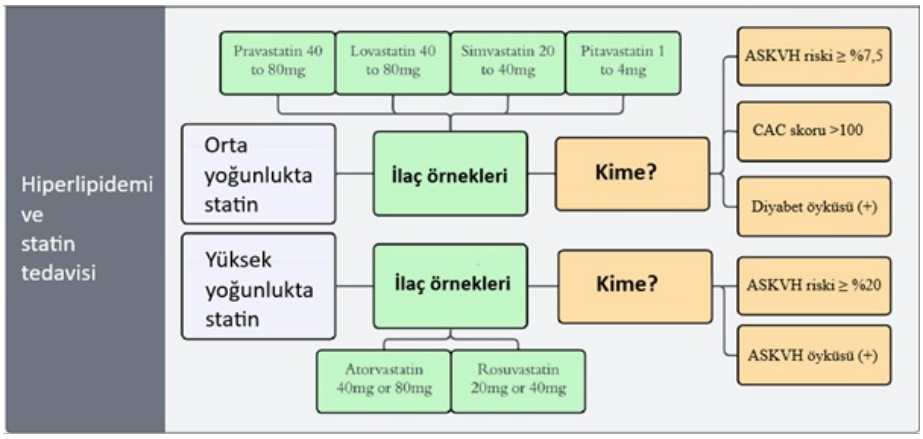
A Practical Guide for Assessing and Managing Cardiovascular Risk During Androgen-Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer (Solanki et al. *Cancer.* 2024)

Dr. Hakan Gedik
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş
Prostat kanseri (PK), dünya genelinde erkeklerde en yaygın malignite olup, özellikle ileri yaş ve Afrikalı Amerikalılar arasında önemli bir kanser kaynaklı ölüm nedenidir. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), yüksek riskli, nüks eden veya metastatik hastalıkta sistemik tedavinin temelini oluşturur ve GnRH agonistleri veya antagonistleri ile testosteron baskılanmasını sağlar. Androjen reseptör antagonisti ve CYP17A1 inhibitörleri gibi ek antiandrojen tedaviler androjen aktivitesini daha da azaltır ve genellikle ADT ile birlikte kullanılır; ajan seçimi kanser riski, eşlik eden hastalıklar, maliyet ve uygulama şekli göz önünde bulundurularak yapılır. ADT başlamadan önce hastalarda kardiyovasküler (KV) risk değerlendirmesi yapılmalıdır ve KV risk düşürücü önlemler alınmalıdır.

Kardiyovasküler Risk Değerlendirme
Tüm hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) başlamadan önce standart bir KV risk değerlendirmesi yapılmalı ve ADT ile ilişkili KV riskleri hakkında bilgilendirici danışmanlık sağlanmalıdır. İlk değerlendirme, angina, klaudikasyon veya efor dispnesi gibi klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) semptomlarını taramalı ve gerektiğinde tanısal testler ve uzman değerlendirmesi için hızlı yönlendirme yapılmalıdır. Önceden ASKVH öyküsü olmayan hastalarda, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite, nikotin kullanmama, uyku, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi sekiz temel KV sağlık bileşeni taranmalı ve 65 yaş altı hastalarda erken KVH aile öyküsü dikkate alınmalıdır. Mevcut aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ASKVH risk hesaplayıcıları, kanser veya androjen deprivasyon ADT ile ilişkili kardiyovasküler riskleri dikkate almamaktadır. ABD'de yaygın olarak kullanılan yöntem 40-79 yaş arası hastalara uygulanabilen ve 10 yıllık ASKVH riski hesaplayan pooled cohort equation (PCE) olup, kanser hastalarında risk tahminini genellikle yüksek göstermektedir. Bu nedenle multidisipliner kanser ekipleri, ileri değerlendirme ve biyobelirteçleri dikkate almalı ve ADT başlamadan veya eş zamanlı olarak KV risk yönetimini optimize etmek için hastanın birincil bakım sağlayıcısı veya kardiyoloğuyla koordineli çalışmalıdır.

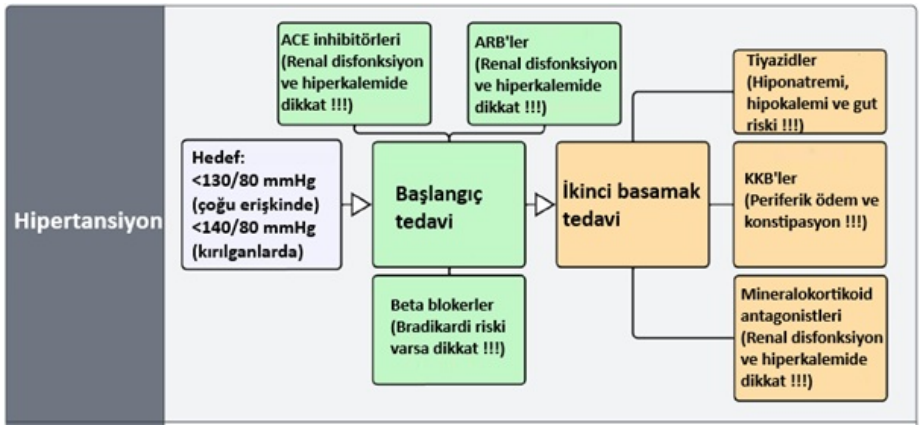
Risk Düşürücü Stratejiler
Hiperlipidemi Yönetimi
On yıllık ASKVH riski ≥%7,5 olanlarda, 55 yaş üzerindekilerde koroner kalsiyum skoru (CAC) 1–99 arasında olanlarda ve herhangi bir yaşta CAC ≥100 veya ≥%75 persentilde bulunanlarda statin tedavisi önerilmektedir. Diyabeti veya mevcut ASKVH'si olan hastalarda ise maksimum tolere edilen dozda statin kullanımı gereklidir. Amerikan kılavuzları LDL hedefleri belirtmezken, Avrupa Kardiyoloji Derneği 70–100 mg/dL arasında LDL seviyelerinin hedeflenmesini önermektedir. ADT ilaç sınıflarının statinlerle anlamlı etkileşimi bulunmamaktadır ve bu hasta grubunda güvenle başlanabilir. Ayrıca, in vitro bir çalışmada statin eklenmesinin, hormon duyarlı prostat kanseri olan erkeklerde hastalık progresyon süresini uzatabileceği gösterilmiş, ancak bu bulgu prospektif çalışmalarla doğrulanmayı beklemektedir. PK hastalarında hiperlipidemi yönetimi Şekil-1'de özetlenmiştir.
Şekil-1. Prostat kanseri hastalarında hiperlipidemi yönetimi



Hipertansiyon Yönetimi

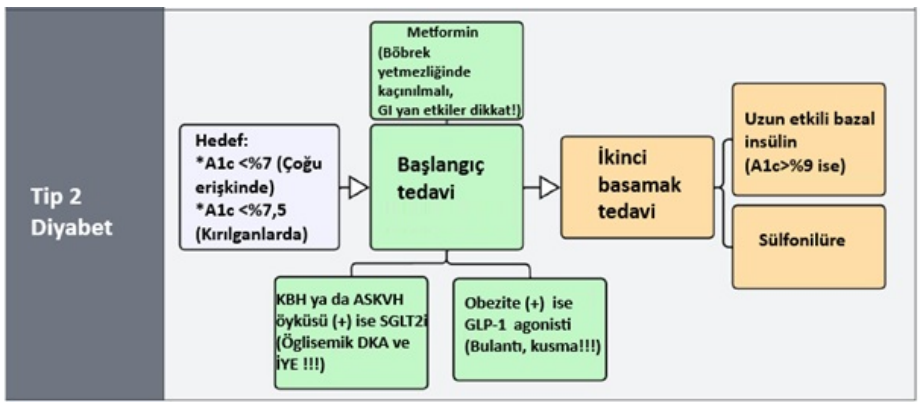
Hipertansiyon (HTN), en yaygın kardiyovasküler risk faktörüdür ve en fazla kardiyovasküler olaya yol açan değiştirilebilir faktör olarak öne çıkmaktadır. ADT tedavileri, HTN riskini artırmakta ve prostat kanserli erkeklerde HTN yükünün yüksek olduğu defalarca gösterilmiştir. HTN tanısı için en az iki farklı zamanda alınan iki veya daha fazla ölçümün ortalamasına göre değerlendirme yapılması gerekmektedir. SPRINT çalışması, yoğun kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler riski azaltabileceğini göstermiştir; ancak uzun dönem takip analizleri, yoğun ve standart tedavi hedefleri arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuş, bu nedenle <130/80 mmHg hedefi önerilmiştir. Farmakolojik olmayan yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte ACE inhibitörleri, ARB'ler, tiyazid diüretikleri ve kalsiyum kanal blokerleri ilk basamakta tercih edilmektedir. Beta blokerler ise Avrupa kılavuzlarında ilk basamak için opsiyonel olarak önerilse de Amerikan kılavuzları bu sınıfı dışlamakta, ancak iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon gibi ek endikasyonlarda önermektedir. PK hastalarında HTN yönetimi Şekil-2'de özetlenmiştir.

Şekil-2. Prostat kanseri hastalarında hipertansiyon yönetimi (ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)



Diyabet Yönetimi

Tip 2 diyabetin sistemik etkileri nedeniyle bu hastalar birinci basamak hekimleri ve/veya endokrinologlar tarafından yönetilmelidir; tip 1 diyabet ise genellikle genç yaşta tanı aldığı ve esasen endokrinoloji uzmanlarınca takip edildiği için bu rehberin kapsamı dışında bırakılmıştır. Diyabetin agresif yönetimi, özellikle prostat kanseri tedavisi gören hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir. Metformin uzun yıllardır tip 2 diyabet tedavisinin temel taşını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, ASKVH bulunan veya yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri gerekmektedir. Bu bağlamda, kardiyovasküler faydaları kanıtlanmış olan GLP-1 reseptör agonistlerinin ve SGLT-2 inhibitörlerinin erken dönemde tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Böylece diyabet yönetimi sadece glisemik kontrolü değil, aynı zamanda kardiyovasküler riskin azaltılmasını da hedeflemelidir. PK hastalarında diyabet yönetimi Şekil-3'te özetlenmiştir.



Şekil-3. Prostat kanseri hastalarında diyabet yönetimi (ASKVH: Ateroskleritoik kardiyovasküler hastalık, GI: Gastrointestinal,

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GLP-1: Glukagon benzeri peptid, SGLT2i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri)

Sonuç:
Prostat kanseri tedavisi ve taramasındaki ilerlemeler, hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Bunun sonucunda, prostat kanseri olan hastalarda ölüm nedeni çoğunlukla diğer komorbiditelere bağlı olmakta ve KVH bunların başında gelmektedir. Bu nedenle PK tanılı hastalarda tanı anında, ADT öncesinde ve tedavi sürecinde KV risk değerlendirilmeli ve risk düşürücü stratejiler uygulanmalıdır.