.

Prostat Kanseri Hastalarında Androjen Reseptör Yolağını Hedefleyen Ajanlar ile İlişkili Kardiyovasküler Toksisite: Randomize Kontrollü Çalışmaların Bir Meta-Analizi

Dr. Furkan Karahan

Prostat Kanseri Hastalarında Androjen Reseptör Yolağını Hedefleyen Ajanlar ile İlişkili Kardiyovasküler Toksisite: Randomize Kontrollü Çalışmaların Bir Meta-Analizi

Cardiovascular Toxicity Associated With Androgen Receptor Axis-Targeted Agents in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Zhou et al. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2024)

Dr. Furkan Karahan
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş:
Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), başlangıçta metastatik prostat kanserini (PK) kontrol etmede etkili olsa da, çoğu olgu zamanla direnç geliştirerek hormona duyarlı prostat kanserinden kastrasyona dirençli PK fenotipine geçebilmektedir. İkinci nesil androjen reseptör yolağı hedefli (ARAT) ajanlar—androjen sentez inhibitörü abirateron ile androjen reseptör blokerleri enzalutamid, apalutamid ve darolutamid—monoterapi olarak ya da dosetaksel ve ADT ile kombinasyon halinde bu hasta grubunun tedavisinde temel rol oynamaktadır. Ancak bu ajanların kardiyovasküler (KV) açıdan güvenliliği ve potansiyel yan etkilerine dair veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, ARAT tedavisinin kardiyovasküler güvenliliği; ARAT kullanımı ile KV olaylar arasındaki ilişkiyi inceleyen randomize kontrollü çalışmaların meta-analiziyle araştırılmıştır.

Yöntem:
PRISMA kılavuzu kriterlerine uygun olarak sistematik inceleme ve meta-analiz yapılmıştır. PubMed, EMBASE, Web of Science ve Cochrane Library veri tabanlarında başlangıçtan 25 Mart 2023 tarihine kadar sistematik arama gerçekleştirilmiştir.

Dahil edilme kriterleri şunlardır: çalışmanın hakemli bir dergide yayımlanmış olması, faz 3 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) tasarımında olması, ARAT ajanlarıyla tedavi edilen PK hastalarının en az bir deneysel kolda yer alması, ARAT eklenmesinin etkisini değerlendirmesi ve ClinicalTrials.gov'da son rapor olarak majör advers kardiyovasküler olaylara (MACE) ilişkin kapsamlı profillere sahip olması. Meta-analize, advers etki olarak KV toksisite sonlanım noktaları bildirilen en az 5 RKÇ dahil edilmiştir. Metastatik PK'lı erkeklerde yayımlanmış prospektif RKÇ'lerde ARAT tedavisi ile ilişkili 6 ayrı MACE (yüksek dereceli hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü, anjina pektoris ve koroner arter hastalığı) değerlendirilmiştir.

Bulgular:
Literatür taramasında 5.945 makale tespit edilmiş, nicel analiz için toplam 15.842 hastayı kapsayan 15 RKÇ meta-analize dahil edilmiştir. Bu çalışmaların 9'unda ARAT ajanları plasebo ile, 6'sında ise ARAT + ADT ve/veya dosetaksel; plasebo + ADT ve/veya dosetaksel ile karşılaştırılmıştır.
ARAT eklenmesi, akut miyokard enfarktüsü (OR: 1,96; %95 CI: 1,05–3,68; p = 0,04), miyokard enfarktüsü (OR: 2,44; %95 CI: 1,27–4,66; p = 0,007) ve anjina pektoris (OR: 2,00; %95 CI: 1,00–4,02; p = 0,05) riskinde anlamlı artış ile ilişkilendirilmiştir. Enzalutamid, akut miyokard enfarktüsü (OR: 3,11; %95 CI: 1,17–8,28; p = 0,02), koroner arter hastalığı (OR: 8,33; %95 CI: 1,54–44,95; p = 0,01) ve yüksek dereceli hipertansiyon (OR: 4,94; %95 CI: 1,11–22,06; p = 0,04) riskinde anlamlı artışla ilişkili bulunmuştur. Abirateron, anjina pektoris (OR: 5,48; %95 CI: 1,23–24,33; p = 0,03), apalutamid ise miyokard enfarktüsü (OR: 7,00; %95 CI: 1,60–30,62; p = 0,01) riskinde belirgin artışla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç:
ARAT ikili veya üçlü tedavisinin PK yönetimindeki yerleşik rolü göz önüne alındığında, klinisyenlerin klinik karar sürecinde bu ajanların KV toksisiteye yönelik ek etkilerini dikkate almaları gerekmektedir. Enzalutamid kullanımı akut miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığı riskinde anlamlı artışla, abirateron ve apalutamid ise sırasıyla anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.
Sonuç olarak, analiz ARAT tedavisinin; akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, anjina pektoris ve hipertansiyon gibi çeşitli MACE türlerinde anlamlı risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ADT ile birlikte ARAT ajanları, metastatik PK hastaları için birinci basamak tedavi haline geldiğinden, bu tedaviye başlanmadan önce tüm hastalarda temel KV risk değerlendirmesi yapılması önerilir. Ayrıca tedavi başladıktan sonra risk faktörlerinin optimal kontrolünü sağlamak amacıyla düzenli takiplerin sürdürülmesi önemlidir. KV hastalık geliştirme riski en yüksek olan hastalarda (örn. Önceden mevcut kardiyak risk faktörleri, ilgili semptom veya bulgular) kardiyo-onkoloji takibi önerilmektedir.