

Kemoradyoterapi Alan Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında Kardiyovasküler Komorbiditeler ve Bunların Prognostik Değeri

Dr. Aytuğ AL

Cardiovascular Comorbidities and Their Prognostic value in Small Cell Lung Cancer Patients with Chemoradiotherapy

Kemoradyoterapi Alan Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarında Kardiyovasküler Komorbiditeler ve Bunların Prognostik Değeri

Liang H, Wang T, Liu D, et al. Cardiovascular comorbidities and their prognostic value in small cell lung cancer patients with chemoradiotherapy. Clin Transl Oncol. 2024 Jun;26(6):1348-1356. doi: 10.1007/s12094-023-03359-3. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38103121.

Dr. Aytuğ AL

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) akciğer kanserleri vakalarının %15'ini oluşturur. Hızlı büyüme ve erken metastaz eğilimine sahiptir. Hastalar genellikle ileri evrelerde tanı alır ve hastalık kötü prognozludur. Ortalama iki yıldan daha az sağkalım süresi ile yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Bu hastalarda başlıca kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere komorbiditeler yaygındır ve KVH'lar genel sağ kalımı olumsuz etkilemektedir. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %20'sinde bir veya daha fazla KVH bulunmaktadır. Sigara kullanımı hem KHAK hem KVH için bir risk faktörü olduğu gibi, kötü prognozla da bağımsız olarak ilişkilidir.

Ayrıca, yüksek riskli bireylerin taranmasında bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygın olarak kullanılmasıyla komorbiditelerin tespiti giderek kolaylaşmaktadır. Akciğer kanseri tarama BT görüntüleri, derin öğrenmenin yardımıyla kardiyovasküler riski tahmin etmek için de kullanılabilir. Akciğer kanserinde tedavi sonuçları ümit vericidir ve tedaviyle ilişkili ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar çok yaygın değildir. Ancak, hastaların birden fazla komorbiditesinin olması tedavi kararını etkileyebilir. Örneğin, trombositopeni kemoterapi gecikmesine ve doz azaltımına yol açabilir ve hatta KHAK hastalarının sağ kalım süresini etkileyebilir. Karmaşık ve dirençli komorbiditeleri olan hastalara düşük doz kemoradyoterapi ve hatta palyatif bakım kararı alınabilir.

Bu alanda önceki çalışmalar Avrupa ve Amerika'da beyaz hasta popülasyonuna odaklanmıştır. Kansere insidansında ve tedavilerinde bölgesel farklılık bulunmaktadır. Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, Asya'da KHAK hastalarında KVH yaygınlığının ve prognostik öneminin değerlendirilmesi, bu hastalarda ölüme yol açabilecek komorbiditelerin önlenmesindeki bilgi boşluğunun doldurulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2011-2018 yılları arasında Çin'deki 4 kanser hastanesinde sadece histolojik veya sitolojik olarak yeni tanı almış, tümör evresi ve tedavisine yönelik tam veriye sahip olunan 772 primer KHAK kanser hastası dâhil edilmiştir. Eşlik eden hastalıkları kayıtlardan elde edilerek KVH tanısı doğrulanmıştır. KVH komorbiditeleri; KHAK tanısı konmadan önce hipertansiyon (HT), inme, diabetes mellitus (DM), kalp yetersizliği (KY), hiperlipidemi, perikardiyal efüzyon, venöz tromboemboli (VTE), kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü ve kalp kapak hastalığı dâhil olmak üzere önceden var olan kardiyovasküler hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Hastalar klinik başvuru sırasında, hastaneye yatış veya telefon görüşmeleri ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası herhangi bir nedene bağlı ölüm olarak belirlenmiştir. Çalışmadaki hastaların %82,6'sı erkek ve %17,4'ü kadındı. 267 (%34,6) kişide KVH ilişkili komorbiditeleri mevcuttu ve bunların yaklaşık %40'ı çoklu komorbiditelere sahipti. KVH ilişkili komorbiditeler, cinsiyete göre farklılık göstermedi. KVH ilişkili komorbiditeleri olanların ortalama yaşı $63,43 \pm 9,01$ idi ve kontrol grubundan anlamlı derecede daha yaşlıydı ($57,75 \pm 9,52$, $p < 0,001$).

Evre IV hastaların KVH ilişkili bir komorbiditeye sahip olma olasılığı daha yüksekti ($p < 0,001$). KVH ilişkili komorbiditeler; radyoterapi ($p = 0,043$) ve kemoradyoterapi ($p = 0,040$) alan hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti. Evre IV hastalarda KY ($p < 0,001$) ve HT ($p = 0,020$) daha fazla bulunmaktaydı. KHAK hastalarında en sık görülen KVH'lar HT (%14,4), DM (%10,4), KY (%7,5) ve inme (%7,5) idi. Perikardiyal efüzyon sadece kemoterapi alan hastalarda %7,1 oranında görülmüş olup sadece radyoterapi (%1,8) veya kemoradyoterapi (%1,9) alanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,019$). Kemoradyoterapi alan hastalarda diğer tedavilere kıyasla DM ($p = 0,026$) ve KY ($p = 0,017$) komplikasyonları daha sık görüldü.

Ortalama 12 ay takip süresince, KVH ilişkili komorbiditesi olmayan hastaların ortalama sağkalımı 15 ay ve KVH ilişkili komorbiditesi olan hastaların ise 9 aydı ($P = 0,005$). Sadece kemoterapi alan ve KVH ilişkili komorbiditesi bulunan hastaların ortalama sağkalım süresi (12 ay) KVH bulunmayanlardan (18 ay) daha kısaydı ($P = 0,048$). Ancak KVH ilişkili komorbiditesi olan ve olmayan hastalardaki ortalama sağkalım süresinde sadece radyoterapi ($p = 0,241$) veya kemoradyoterapi ($p = 0,131$) alanlarda anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm hastalarda ileri yaş ve evre IV hastalık artmış ölüm riski ile ilişkiliydi ($p = 0,001$). Kadın cinsiyet daha iyi prognozla ilişkiliydi ($p = 0,047$). VTE ($p = 0,038$) ve KY ($p < 0,001$) daha kötü prognozla ilişkiliydi. Çok değişkenli analizler; perikardiyal

effüzyon (HR 1.671, %95 GA 1.082-2.580, P=0.021) ve KY'nin (HR 1.752, %95 GA 1.290-2.379, P<0.001) herhangi bir nedene bağlı ölümün bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi. Tek değişkenli analizlerde sadece kemoterapi alanlarda ileri yaş (p=0,008) ve evre (p=0,001) daha kötü prognoz ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analizlerde yine, kemoradyoterapi alan hastalarda VTE daha kötü prognozla ilişkiliydi (P=0.013). Ancak, sadece radyoterapi alanlarda, KVH komorbiditesinin varlığı mortalite için istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Uzamış sağ kalım süresi ve eşlik eden hastalıkların taranmasında farkındalığın artmasıyla KVH komorbiditelerinin akciğer kanseri hastaları üzerindeki etkisi ilgi çekmektedir. Bu çalışma Asyalı KHAK hastalarında KVH komorbiditelerinin prognostik önemini gösteren ilk çalışmadır. Önceki araştırmalar çoklu komorbiditelerin prognostik etkilerinin ileri evre KHAK hastalarında uygulanan tedavilerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma KVH ilişkili komorbidite prevalansının farklı KHAK tedavi modalitelerinde değiştiğini ilk kez bildirmektedir. KVH komorbiditeleri, tedaviden önce meydana gelmiş olsa da, kemoradyoterapiyle ilişkili kardiyotoksosite mutlaka dikkate alınmalıdır.

Bu çalışmada KY görülme sıklığı kemoradyoterapi gören hastalarda, sadece kemoterapi veya radyoterapi görenlere göre daha yüksek izlendi. Bu kemoterapi ve radyoterapinin KHAK hastalarının kardiyak fonksiyonu üzerindeki üst üste binen etkisine dikkat çekmektedir. KY ile kemoradyoterapi arasındaki ilişki hala tartışma konusudur. Ayrıca KHAK hastalarında immünoterapötik ajan kullanımı artmıştır ve bunların kardiyak yan etkileri dikkatlice değerlendirilmelidir. Daha ileri çalışmalar, kardiyak fonksiyon belirteçlerinin analizine ve KHAK hastalarının sağ kalımı üzerindeki prognostik etkilerine odaklanmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları veritabanında belirli ölüm nedenlerinin kaydedilmemesi ve ölümün KVH'ya spesifik olup olmadığının belirlenememesi; kanser tedavilerinden sonra yeni başlayan ve kötüleşen KVH durumları saptanamaması; KHAK'nin ayrıntılı tedavilerinin net belirtilmemesidir. Bu sebeple belirli tedaviler ile KVH komorbiditeleri arasındaki nedensel ilişkiyi doğru değerlendirmekte zorlanılmıştır.

Bu çalışma ilk kez Asyalı KHAK hastalarında KVH komorbiditelerinin yaygınlığını ve prognostik değerini ortaya koymuştur. Bu hastalarında optimal tedaviyi seçerken KVH'ların prognoz üzerindeki etkisi iyi düşünülmelidir. Farklı tedavilerin prognostik etkisini değerlendirmek için daha güvenilir prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha iyi prognoz için onkologlar ve kardiyologlar iş birliği içinde kanserin ve komorbiditelerin kapsamlı yönetimini planlamalıdır.