.

Osimertinib ile Tedavi Edilen EGFR-Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Kardiyak Olaylar ve Sağkalım

Dr. Aytuğ AL

Cardiac Events and Survival in Patients with *EGFR*-Mutant Non–Small Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib

Osimertinib ile Tedavi Edilen EGFR-Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Kardiyak Olaylar ve Sağkalım

Lin CY, Chang WT, Su PL, Kuo CW, Yang J, Lin CC, Lin SH. Cardiac Events and Survival in Patients With EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Osimertinib. JAMA Netw Open. 2024 Dec 2;7(12):e2448364. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.48364.

Dr. Aytuğ AL

Akciğer kanseri, dünya çapında kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında 5 yıllık sağkalım %10'un altındadır. Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR), KHDAK mekanizmasında temel rol oynar. Tedavi, EGFR mutant hastalarda ağırlıklı olarak tirozin kinaz inhibitörlerini (TKİ) içerir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın kılavuzlarına göre (National Comprehensive Cancer Network), üçüncü nesil EGFR TKİ olan osimertinib, başlangıç tedavisinde tercih edilen ilaçlardan biridir. Bu, FLAURA çalışmasında erlotinib veya gefitinib ile karşılaştırıldığında, osimertinibin sağkalıma faydasından kaynaklanmaktadır. Son çalışmalar, osimertinibin adjuvan kemoterapi ile veya tek başına; tam tümör rezeksiyonu sonrasında EGFR mutant evre IB ve IIIA KHDAK hastalarında sağkalımı plaseboya kıyasla iyileştirdiğini göstermiştir. Osimertinibin diğer EGFR TKİ'ne kıyasla daha yüksek kardiyotoksik etki taşıyıp taşımadığı tartışma konusudur. Önceki çalışmalar hastaların altta yatan kardiyovasküler risklerini ve bu durumun bir risk faktörü olarak sağkalıma etkisini göz ardı etmiştir. Bu çalışmanın amacı, osimertinibin önceki nesil EGFR TKİ'ne kıyasla daha yüksek kardiyotoksik etkiyle ilişkili olup olmadığını ve osimertinibin kardiyotoksik etkilerinin sağkalım ile potansiyel ilişkisini araştırmaktır.

Çalışma iki merkezli retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Histolojik ve sitolojik olarak EGFR mutant KHDAK tanısı alan ve EGFR TKİ ile tedaviye başlanan 20 yaş ve üzeri hastaların elektronik tıbbi kayıtları incelenmiştir. Birinci veya ikinci nesil ilaç (erlotinib, gefitinib, afatinib, dakomitinib) alan EGFR mutant KHDAK hastalarından oluşan kontrol grubu birçok parametre ile osimertinib alan grupla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak olay (KTİKO) meydana gelmesidir. Tanımlanan KTİKO'lar; semptomatik supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, semptomatik ventriküler aritmiler [semptomatik ventriküler prematüre kompleksler dahil], non-sustained ventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ve ventriküler fibrilasyon ve atrioventriküler blok), kapak kalp hastalıkları (orta ve daha şiddetli), miyokard enfarktüsü ve 2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği kardiyo-onkoloji kılavuzu tarafından tanımlanan kalp yetersizliği, EGFR TKI'lerinin kullanımından 2 ay sonra ortaya çıkan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) başlangıç değerine göre %10'dan fazla düşüş veya LVEF'nin %50'nin altına düşmesi.
İkincil sonlanım noktası, EGFR TKİ'nin birinci basamak tedavi olarak başlanmasından, herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan sağkalımdı.

Çalışmaya, EGFR TKİ ile tedaviye başlanan 401 KHDAK hastası dâhil edildi ve hastalar ortalama 23,2 ay takip edildi. Osimertinib tedavisi alan 195 hasta (%48,6), diğer EGFR TKİ alan 206 hasta (%51,4) ile karşılaştırıldı. Ortalama yaş 69,2 olup 253 kadın (%63,1), 148 erkek (%36,9) hasta vardı. 331 hasta (82,5%) sigara içmiyordu. 169 hastada (%42,4) hipertansiyon, 80 hastada (%20) ise diyabet veya hiperlipidemi mevcuttu.

Osimertinib ile tedavi edilen grupta KTİKO görülme riski, diğer EGFR TKİ ile tedavi edilen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (29 [14,9%] - 9[4,4%]; HR, 3,37; %95 GA, 1,56-7,26; P=0,002). Benzer şekilde, diğer EGFR TKİ alanlara kıyasla osimertinib alanlarda ciddi oranda artmış KTİKO riski saptandı (P<0,001). Osimertinib grubunda, kalp yetersizliği görülme olasılığı ve diğer EGFR TKİ alan gruba kıyasla yeni gelişen aritmi olasılığı da ciddi oranda daha yüksekti.

Kardiyovasküler hastalık veya kardiyovasküler risk faktörleri olmayan hastalarda yapılan alt analizde, yine, KTİKO görülme riski osimertinib kullananlarda diğer EGFR TKİ kullananlara kıyasla önemli ölçüde artmıştı. Ayrıca hastalar kardiyovasküler risk faktörüne göre sınıflandırıldığında, osimertinib alan düşük kardiyovasküler risk grubunda dahi KTİKO'ların kümülatif görülme riski, diğer EGFR TKİ alan gruba kıyasla önemli ölçüde yüksekti (P<0.001).

Çok değişkenli analiz KTİKO'ların sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koydu (HR, 4.02; %95 GA, 2.44–6.63; P<0.001). Sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili diğer değişkenler arasında yaş, evre, beyin metastazı ve performans durumu puanı yer aldı.

Osimertinib ile tedavi edilen EGFR mutant hastalarda gefitinib veya erlotinibe kıyasla daha uzun sağkalım gözlenmesine

rağmen bu hastalar ileri dönemde önemli kardiyak riskler taşımaktadır. Mevcut çalışmada, yeni ortaya çıkan aritmiler, kalp kapak hastalıkları, miyokard enfarktüsü ve kalp yetersizliği dâhil olmak üzere %14,9 oranında yüksek kardiyotoksik etki insidansı saptandı. Ayrıca mortaliteyi rekabet eden bir risk olarak ele aldığımızda da, bu çalışma osimertinibin diğer EGFR TKİ'lerine kıyasla daha yüksek KTİKO görülme riski ile ilişkili olduğunu ve osimertinib grubunda anlamlı derecede daha yüksek kümülatif KTİKO insidansı olduğunu saptadı.

Analizler osimertinibi kalp yetersizliğiyle ilişkilendirmemektedir, ancak kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda azalmış LVEF dikkat çekmektedir. Diğer çalışmalar osimertinibin yüksek oranda, potansiyel olarak doz bağımlı olmayan kardiyotoksik etkisi olduğunu öne sürmektedir. 862 hastayı kapsayan bir çalışma, %70,6 ölüm oranına sahip 17 kardiyomiyopati vakası tespit etmiştir. Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, osimertinib alan hastalarda kardiyak olaylarla ilişkilendirilmiştir ve risk faktörleri olmayanlarda bile akut kalp yetersizliği raporlanmıştır.

KTKİO'lar sağkalımı etkileyebilmesine rağmen, osimertinib tarafından indüklenen kardiyotoksik etkiler genellikle dozdan bağımsız ve geri dönüşümlü kabul edilen tip II kanser tedavisiyle ilişkili kardiyak disfonksiyon olarak sınıflandırılır. Bu, osimertinibin sağkalım üzerinde oluşturduğu kardiyotoksik etkilerin erken tespitinin zamanında doz azaltımı veya kesilmesi yoluyla azaltılabileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca osimertinibin potasyum kanallarını bloke ettiği bildirilmiştir; bu bazı KHDAK hastalarında QT uzamasına sebep olabilir. Çalışmanın retrospektif olması, tüm hastalara rutin ekokardiyografi uygulanmaması, osimertinibin kardiyotoksisitesinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin bilgi eksikliği olması çalışmayı sınırlamıştır.

Osimertinib grubunda diğer EGFR TKİ grubuna kıyasla daha yüksek kümülatif KTKİO insidansı saptanmıştır. Dahası osimertinib alan düşük kardiyovasküler riskli hastalarda bile yüksek KTKİO görülme riski mevcuttur. Mevcut çalışma; önceden kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya risk faktörü olmayan Osimertinib ile tedavi edilen EGFR mutant KHDAK hastalarında, kardiyak yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.