.

İleri veya Metastatik Akciğer Kanserinde PD-1/PD-L1 İmmünoterapisinin Kardiyak Yan Etkileri: RKÇ Tabanlı Bir Meta-Analiz

Dr. Gamze Gençol Akçay

The Cardiac-Related Adverse Events of PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Advanced or Metastatic Lung Cancer: A RCT-Based Meta-Analysis

İleri veya Metastatik Akciğer Kanserinde PD-1/PD-L1 İmmünoterapisinin Kardiyak Yan Etkileri: RKÇ Tabanlı Bir Meta-Analiz

Chen B, Xu A, He Y, Zhang Y, Cheng D, Fang Y, Ruan J, Dai M, Wang Y, Zhang J. The cardiac-related adverse events of PD-1/PD-L1 immunotherapy in advanced or metastatic lung cancer: a RCT-based meta-analysis. Support Care Cancer. 2024 Jan 31;32(2):140. doi: 10.1007/s00520-024-08344-2.

Dr. Gamze Gençol Akçay

Akciğer kanseri, küresel kanser insidansı açısından ikinci sırada yer almakta ve tüm kanser kaynaklı ölümler arasında birinci sırada bulunmaktadır. İleri ve metastatik akciğer kanserinde kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik kanser tedavileri, hastalığın ilerlemesini bir ölçüde yavaşlatabilse de tanı sonrası 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %10-20 arasındadır. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü-ligand 1 (PD-L1) üzerinden etkili olan immünoterapi, bu hasta grubu için umut verici bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak, bu tedavi yöntemi sonrasında nadir görülen ancak klinik açıdan önemli kardiyak yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. İleri evre akciğer kanserinde immünoterapi ile ilişkili kardiyak advers etkiler üzerine yapılan meta-analizler eksik olup, bu çalışma yayımlanmış Faz III klinik çalışmalar temel alınarak PD-1/PD-L1 immünoterapisinin kardiyak advers olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Makalelerin dahil edilme kriterleri: (1) faz III randomize kontrollü çalışma (RKÇ) olması; (2) deneklerin ileri düzey akciğer hastaları olması; (3) deney grubunun immünoterapi (PD-1 ve PD-L1 ile sınırlı olmak üzere) ile tedavi edilmesi; (4) kontrol grubunun kemoterapi, plasebo veya hedefe yönelik uygulamalar ile tedavi edilmesi ve (5) birincil sonlanım noktası tedavi ilişkili kardiyotoksisite olanlar olarak belirlenmiştir. İngilizce dışındaki dillerde yazılan, tam metni bulunmayan, çift immünoterapi protokolüyle yapılan çalışmalar ise dışlanmıştır.

Bu meta-analiz, ileri düzey akciğer kanseri hastalarında immünoterapinin kardiyotoksik etkisini inceledi. Birincil sonlanım noktası, tedaviyle ilişkili ortaya çıkan perikardiyal efüzyon, miyokardit, akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, akut miyokard enfarktüsü, miyokard iskemisi, kararsız anjina, ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, taşikardi, bradikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, kardiyopulmoner yetmezlik ve akut kalp yetmezliği gibi kardiyak yan etkileri içermektedir.

Bu çalışma, 7132 hastayı içeren 12 adet Faz III RKÇ'yi kapsamaktadır. 18 yaygın kardiyak yan etki incelenmiş ve veriler sabit etkiler modeli ile rastgele etkiler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Deney grubunda uygulanan tedavi rejimi genellikle PD-1/PD-L1 ile kemoterapi/hedefe yönelik tedavi kombinasyonu iken; iki çalışmada yalnızca PD-1/PD-L1 ile plasebo karşılaştırılmıştır. İki çalışmada nivolumab, dört çalışmada atezolizumab, iki çalışmada durvalumab ve iki çalışmada pembrolizumab tercih edilmiştir. Katılımcıların alımı 2014-2018 yılları arasında yapılmış, makaleler ise 2017- 2021 yılları arasında yayımlanmıştır. Katılımcılar dünya genelinde dağılmış olup, takip süresi 12 ila 73 ay arasında değişmektedir.

Kalp üzerine yan etkiler analiz edilirken; perikardiyal efüzyon, miyokardit, miyokard iskemisi, elektrofizyolojik etkiler ve ciddi kalp hastalıkları olarak 5 gruba ayrılmıştır.

Sabit etkiler modeli analizinde,11 çalışmadan perikardiyal efüzyon verisi sağlamış ve deney grubundaki deneklerde kontrol grubuna göre daha yüksek olasılık gözlemlenmişken (RR 2.30, %95 CI 1.01–5.21, P=0.05), rastgele etkiler modeli analizinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (RR 2.03, %95 CI 0.81–5.12, P=0.13). Sonuç olarak, PD-1/PD-L1 immünoterapisi, ileri evre veya metastatik akciğer kanseri olan hastalarda perikardiyal efüzyon insidansını artırabilse de genel olarak güvenlidir.

Perikardiyal efüzyon dışında incelenen kardiyak yan etkiler açısından her iki model analizinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (tüm P > 0.05).

PD-1/PD-L1 immünoterapisinin genel olarak kardiyotoksisite riskini artırmadığı görülmüştür. Ancak immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile ilişkili kardiyotoksisite vakalarında miyokardit ve perikardit gibi olaylar rapor edilmiştir. Örneğin, ICI ile ilişkili miyokard enfarktüsü insidansı %1 olarak bildirilmiştir. İmmünoterapinin aterosklerotik plak destabilizasyonu gibi mekanizmalarla miyokard enfarktüsüne yol açabileceği öne sürülmüştür. Miyokardit açısından PD-1/PD-L1 immünoterapisi uygulanan grupta risk artışı görülmemiştir. Ayrıca ICI tedavilerinin taşiaritmi oluşturabileceği bildirilmiş olup, taşikardi, hipertansiyon, aritmi ve atriyal fibrilasyon gibi advers olaylar nadir görülmüştür.

Sonuç olarak bu meta-analiz, ileri evre veya metastatik akciğer kanseri olan hastalarda PD-1/PD-L1 immünoterapisinin toplamda 18 kardiyak advers reaksiyon için önemli bir risk artışı oluşturmadığını göstermektedir. Bu da PD-1/PD-L1 immünoterapisinin genel olarak kardiyak yan etkiler açısından güvenli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, nadir kardiyak advers olayların mekanizmalarını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.