

ANTI-HER2 ANTİKOR İLAÇ KONJUGATLARININ GERİATRİK HASTA POPÜLASYONUNDA GÜVENLİLİK PROFİLİ: FAERS VERİ TABANINDAN KANITLAR

Buğra Han Esen¹, Cevat İlteriş Kıkılı², Bahadır Köylü², Fatih Kemik², Elif Değirmenci², Didem Tunalı², Şeyda Gündüz², Şahin Laçın², Deniz Tural², Fatih Selçukbiricik²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Anti-HER2 antikor ilaç konjugatlarının (ADK) geriatrik hasta popülasyonundaki güvenlik profilini değerlendirmek amacıyla gerçek dünya verilerine dayalı kapsamlı bir analiz gerçekleştirilmiştir.

Yöntem: FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS) veritabanından 2015-2024 yılları arasında trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ve trastuzumab emtansine (T-DM1) kullanan meme kanseri tanılı kadın hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastalar <65 yaş ve ≥65 yaş olmak üzere iki gruba stratifiye edilip hematolojik, pulmoner, kardiyak, nörolojik, gastrointestinal ve hepatik toksisiteler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Analize 3813 meme kanseri tanılı kadın hasta (trastuzumab emtansine: n=1926, trastuzumab deruxtecan: n=1887) dahil edilmiştir. Hematolojik toksisite 750 vakada (%19.7), pulmoner toksisite 417 vakada (%10.9), kardiyak toksisite 209 vakada (%5.5), nörolojik toksisite 176 vakada (%4.6), gastrointestinal toksisite 533 vakada (%14.0) ve hepatotoksisite 510 vakada (%13.4) saptanmıştır. Geriatrik hasta popülasyonu, genç hastalara kıyasla daha düşük hematolojik toksisite riski gösterirken (OR=0.77[%95 GA 0.64-0.93]; p=0.0057) çok değişkenli analizde bu risk sınırdan istatistiksel anlamlılık sergilemiştir (OR=0.83[%95 GA 0.69-1.00]; p=0.052). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde pulmoner toksisite (OR=1.53[%95 GA 1.23-1.89]; p=0.0001) ve kardiyak toksisite (OR=1.93[%95 GA 1.45-2.57]; p<0.0001) riski geriatrik popülasyonda anlamlı şekilde yükselmiştir. Hepatotoksisite riski geriatrik popülasyonda tek değişkenli analizde düşük saptanıp (OR=0.74[%95 GA 0.60-0.92]; p=0.0069) çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır (OR=0.82[%95 GA 0.66-1.02]; p=0.077). Nörolojik ve gastrointestinal toksisite açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anti-HER2 ADK'lar karşılaştırıldığında, kardiyak toksisite riski açısından anlamlı fark bulunmazken, T-DXd alan hastalar T-DM1 alanlara göre daha düşük hematolojik (OR=0.68[%95 GA 0.58-0.81]; p<0.0001), hepatik (OR=0.54[%95 GA 0.44-0.66]; p<0.0001), ve nörolojik toksisite (OR=0.48[%95 GA 0.34-0.67]; p<0.0001) riski, buna karşın daha yüksek pulmoner (OR=3.75[%95 GA 2.95-4.81]; p<0.0001), ve

gastrointestinal toksisite (OR=2.41[%95 GA 1.97-2.95]; p<0.0001) riski göstermiştir.

Sonuç: Geriatrik hastalarda anti-HER2 ADK kullanımı, daha düşük hematolojik ve hepatik toksisite ile ilişkili olabilirken, pulmoner ve kardiyak toksisite riskinde artış gözlenmektedir. Bu bulgular, geriatrik hastalarda anti-HER2 ADK kullanımı için hasta seçimi ve toksisite yönetimi stratejilerinin optimizasyonunda yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anti-Her2 antikor ilaç konjugatları, Meme kanseri, meme kanseri tedavisi, Anti-Her2

Resim Açıklaması: Tablo.1: Anti-Her2 ADC'lerde tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin sonuçları.

Outcome	Variable	Univariate		Multivariate	
		OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]	P-value
Hematologic Toxicity	≥65 years vs <65 years	0.77 [0.64-0.93]	0.0057	0.83 [0.69-1.00]	0.052
	T-DXd vs T-DM1	0.62 [0.52-0.72]	<0.0001	0.68 [0.58-0.81]	<0.0001*
	Chemotherapy	2.16 [1.69-2.76]	<0.0001	1.85 [1.43-2.37]	<0.0001*
	Tyrosine kinase inhibitors	1.24 [0.75-1.97]	0.39		
	Immune checkpoint inhibitors	0.51 [0.15-1.29]	0.20		
	Endocrine therapies	0.93 [0.63-1.33]	0.69		
Pulmonary Toxicity	≥65 years vs <65 years	1.73 [1.40-2.13]	<0.0001	1.53 [1.23-1.89]	0.0001*
	T-DXd vs T-DM1	3.91 [3.09-4.98]	<0.0001	3.75 [2.95-4.81]	<0.0001*
	Chemotherapy	0.53 [0.33-0.82]	0.0064	0.98 [0.59-1.54]	0.93
	Tyrosine kinase inhibitors	0.45 [0.16-0.996]	0.081		
	Immune checkpoint inhibitors	1.64 [0.61-3.69]	0.27		
	Endocrine therapies	0.83 [0.49-1.32]	0.45		
Cardiac Toxicity	≥65 years vs <65 years	1.83 [1.37-2.43]	<0.0001	1.93 [1.45-2.57]	<0.0001*
	T-DXd vs T-DM1	0.91 [0.69-1.21]	0.53		
	Chemotherapy	2.18 [1.46-3.17]	<0.0001	2.39 [1.59-3.48]	<0.0001*
	Tyrosine kinase inhibitors	1.39 [0.58-2.82]	0.42		
	Immune checkpoint inhibitors	0.49 [0.03-2.28]	0.48		
	Endocrine therapies	1.37 [0.75-2.31]	0.28		
Neurological Toxicity	≥65 years vs <65 years	0.85 [0.60-1.19]	0.36	0.997 [0.70-1.40]	0.98
	T-DXd vs T-DM1	0.40 [0.29-0.55]	<0.0001	0.48 [0.34-0.67]	<0.0001*
	Chemotherapy	3.66 [2.51-5.24]	<0.0001	2.87 [1.94-4.17]	<0.0001*
	Tyrosine kinase inhibitors	1.15 [0.40-2.60]	0.76		
	Immune checkpoint inhibitors	1.22 [0.20-4.04]	0.79		
	Endocrine therapies	1.66 [0.90-2.82]	0.079		
Gastrointestinal Toxicity	≥65 years vs <65 years	1.15 [0.94-1.49]	0.17	1.09 [0.89-1.33]	0.39
	T-DXd vs T-DM1	2.11 [1.74-2.56]	<0.0001	2.41 [1.97-2.95]	<0.0001*
	Chemotherapy	1.62 [1.21-2.15]	0.00096	2.28 [1.63-3.16]	<0.0001*
	Tyrosine kinase inhibitors	1.67 [0.98-2.70]	0.046	1.27 [0.71-2.17]	0.41
	Immune checkpoint inhibitors	0.99 [0.34-2.35]	0.99		
	Endocrine therapies	0.995 [0.64-1.48]	0.98		
Hepatic Toxicity	≥65 years vs <65 years	0.74 [0.60-0.92]	0.0069	0.82 [0.66-1.02]	0.077
	T-DXd vs T-DM1	0.5 [0.41-0.61]	<0.0001	0.54 [0.44-0.66]	<0.0001*
	Chemotherapy	2.03 [1.53-2.67]	<0.0001	1.51 [1.11-2.03]	0.0076*
	Tyrosine kinase inhibitors	2.12 [1.29-3.37]	0.0021	1.43 [0.84-2.36]	0.17
	Immune checkpoint inhibitors	1.30 [0.49-2.92]	0.56		
	Endocrine therapies	1.40 [0.94-2.03]	0.083		