Καρδιαγγειακή Τοξικότητα και Εκτίμηση Καρδιαγγειακού Κινδύνου στον Καρκίνο του Προστάτη

ΔΩΡΟΘΕΑ ΤΣΕΚΟΥΡΑ
Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου
Καρκίνος προστάτη, αντιανδρογόνα, εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών, καρδιαγγειακή νόσος, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιοτοξικότητα

Επικοινωνία
Δωροθέα Τσεκούρα, MD, PhD, MBA
Καρδιολόγος
Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό ΕΚΠΑ
Επιστημονική Υπεύθυνη Καρδιολογικού Τμήματος και Ιατρείου Καρδιο-ογκολογίας
Αρεταιείου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Τηλ: 6974327864
E-mail: dtsekoura@hotmail.com
dtsekoura@med.uoa.gr
dorothea.tsekoura@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή: Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (androgen deprivation therapy, ADT) αποτελεί βασικό πυλώνα στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, αλλά σχετίζεται με καρδιο-μεταβολική αναδιαμόρφωση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί σημαντικό ανταγωνιστικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό, ιδιαίτερα κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, τις στρατηγικές εκτίμησης κινδύνου και τις παρεμβάσεις πρόληψης που σχετίζονται με την κλινική πρακτική.

Αναζήτηση δεδομένων: Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη ανασκόπηση στο PubMed και διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, με στόχο την αναγνώριση τυχαιοποιημένων μελετών, μετα-αναλύσεων, μελετών παρατήρησης και εγγράφων συναίνεσης σχετικά με τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις της ADT και της αναστολής του μονοπατιού των ανδρογονικών υποδοχέων. Έμφαση δόθηκε στις σύγχρονες οδηγίες καρδιο-ογκολογίας, στα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ GnRH αγωνιστών και ανταγωνιστών και στις μελέτες που περιγράφουν μεταβολικές, αγγειακές και αρρυθμιολογικές επιδράσεις της ορμονικής θεραπείας.

Σύνθεση δεδομένων: Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ADT παρουσιάζει διφασικό πρότυπο. Τα πρώιμα συμβάματα εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο και σχετίζονται με αποσταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών μετά από οξεία στέρηση ανδρογόνων. Τα όψιμα συμβάματα συνδέονται με επιτάχυνση της de novo αθηροσκλήρωσης μέσω δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, κεντρικής παχυσαρκίας και αυξημένης αρτηρια-

κής σκληρίας. Η παράταση του QTc συμβάλλει στον αυξημένο αρρυθμιολογικό κίνδυνο σε επιλεγμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ευνοϊκότερο καρδιαγγειακό προφίλ των GnRH ανταγωνιστών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού βασικού κινδύνου. Η εκτίμηση κινδύνου πρέπει να είναι δυναμική. Το εργαλείο HFA-ICOS υποστηρίζει τη βασική διαστρωμάτωση κινδύνου, ενώ οι γενικοί δεκαετείς αλγόριθμοι υποεκτιμούν τον κίνδυνο στους ογκολογικούς ασθενείς. Η πρόληψη απαιτεί συνεργασία μεταξύ πρωτοβάθμιας φροντίδας, καρδιολογίας και ουρολογίας, συστηματική παρακολούθηση και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Ο αλγόριθμος ABCDE προσφέρει ένα πρακτικό πλαίσιο καρδιο-ογκολογικής επιβίωσης.

Συμπεράσματα: Η καρδιαγγειακή τοξικότητα της ADT είναι προβλέψιμη και δυνητικά τροποποιήσιμη. Η βασική εκτίμηση κινδύνου, η ορθολογική επιλογή ορμονικής θεραπείας και η επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου πρέπει να ενσωματωθούν στην καθημερινή ουρολογική πρακτική.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες στους άνδρες και αφορά κυρίως ηλικιωμένους ασθενείς με υψηλό επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου.[1] Η βελτίωση της ογκολογικής έκβασης έχει μετατοπίσει το ενδιαφέρον προς τις επιπλοκές της θεραπείας που επηρεάζουν τη μακροχρόνια επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Η καρδιαγγειακή νόσος έχει αναδειχθεί σε σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο προστάτη.[1,2] Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού παραμένει βασικός θεραπευτικός άξονας σε όλα τα στάδια της νόσου και συνοδεύεται από κλινικά σημαντικές καρδιαγγειακές επιπτώσεις. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), όπως η γοσερελίνη και η λευπρορελίνη, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.[3] Παρότι η αναγνώριση αυτών των κινδύνων έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, η εφαρμογή συστηματικών στρατηγικών καρδιαγγειακής πρόληψης παραμένει περιορισμένη.

Αναζήτηση δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε στοχευμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων PubMed καθώς και διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, με στόχο την αναγνώριση δεδομένων σχετικά με τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και της αναστολής του μονοπατιού των ανδρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του προστάτη. Δόθηκε προτεραιότητα σε τυχαιοποιημένες μελέτες, μετα-αναλύσεις, μεγάλες μελέτες παρατήρησης, κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και έγγραφα συναίνεσης καρδιο-ογκολογίας που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2020 και 2026. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα συγκριτικά δεδομένα μεταξύ GnRH αγωνιστών και ανταγωνιστών, στις μεταβολικές και αγγειακές επιδράσεις της ADT, καθώς και στις στρατηγικές πρόληψης και καρδιαγγειακής παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Σύνθεση δεδομένων

Κλινικά πρότυπα καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων

Δύο διακριτά πρότυπα καρδιαγγειακού κινδύνου παρατηρούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζουν συχνότερα πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά την έναρξη της θεραπείας. Τα συμβάματα αυτά σχετίζονται με αποσταθεροποίηση εγκατεστημένων αθηρωματικών πλακών, η οποία προκαλείται από την οξεία στέρηση των ανδρογόνων, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών και την αύξηση της θρομβωτικής δραστηριότητας.[4]

Αντίθετα, ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο τείνουν να εμφανίζουν καρδιαγγειακά συμβάματα σε μεταγενέστερο στάδιο της θεραπείας. Στην ομάδα αυτή, η ADT φαίνεται να επιταχύνει την ανάπτυξη de novo αθηροσκλήρωσης μέσω προοδευτικής μεταβολικής και αγγειακής αναδιαμόρφωσης, οδηγώντας τελικά σε σχηματισμό και ρήξη αθηρωματικών πλακών.[4] Το διφασικό αυτό πρότυπο υπογραμμίζει τη σημα-

σία της αρχικής καρδιαγγειακής διαστρωμάτωσης κινδύνου πριν από την έναρξη της θεραπείας και ενισχύει την ανάγκη δυναμικής επανεκτίμησης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών.

Μηχανισμοί καρδιαγγειακής τοξικότητας

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων προκαλεί σειρά μεταβολικών και αγγειακών μεταβολών που συμβάλλουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου **(Εικόνα 1)**. Η μείωση της τεστοστερόνης οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση του σπλαχνικού λίπους και απώλεια άλιπης μυϊκής μάζας **(Εικόνα 2)**. Οι μεταβολές αυτές εμφανίζονται νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας και συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιομεταβολικού συνδρόμου.

Παράλληλα, η στέρηση ανδρογόνων επηρεάζει δυσμενώς την ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, αυξάνει την αρτηριακή σκληρία και ενισχύει τη φλεγμονώδη σηματοδότηση, επιταχύνοντας έτσι την αθηρογένεση και τη θρόμβωση.[2] Οι συννοσηρότητες μπορούν να ενισχύσουν περαιτέρω τον κίνδυνο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς οι παροξύνσεις της σχετίζονται με σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με τον κίνδυνο να παραμένει αυξημένος έως και δώδεκα μήνες. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές αναδεικνύουν την ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη η φλεγμονώδης επιβάρυνση από συννοσηρότητες κατά την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.[2]

Μυοσκελετικές επιδράσεις, ευθραστότητα και λειτουργική έκπτωση

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων σχετίζεται με σαρκοπενία, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, οστεοπενία και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ευθραυστότητας (frailty).[5] Οι επιπλοκές αυτές συχνά υποεκτιμώνται και δεν αποδίδονται πάντα άμεσα στην ορμονική θεραπεία. Η λειτουργική έκπτωση περιορίζει τη φυσική δραστηριότητα και έμμεσα αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία.

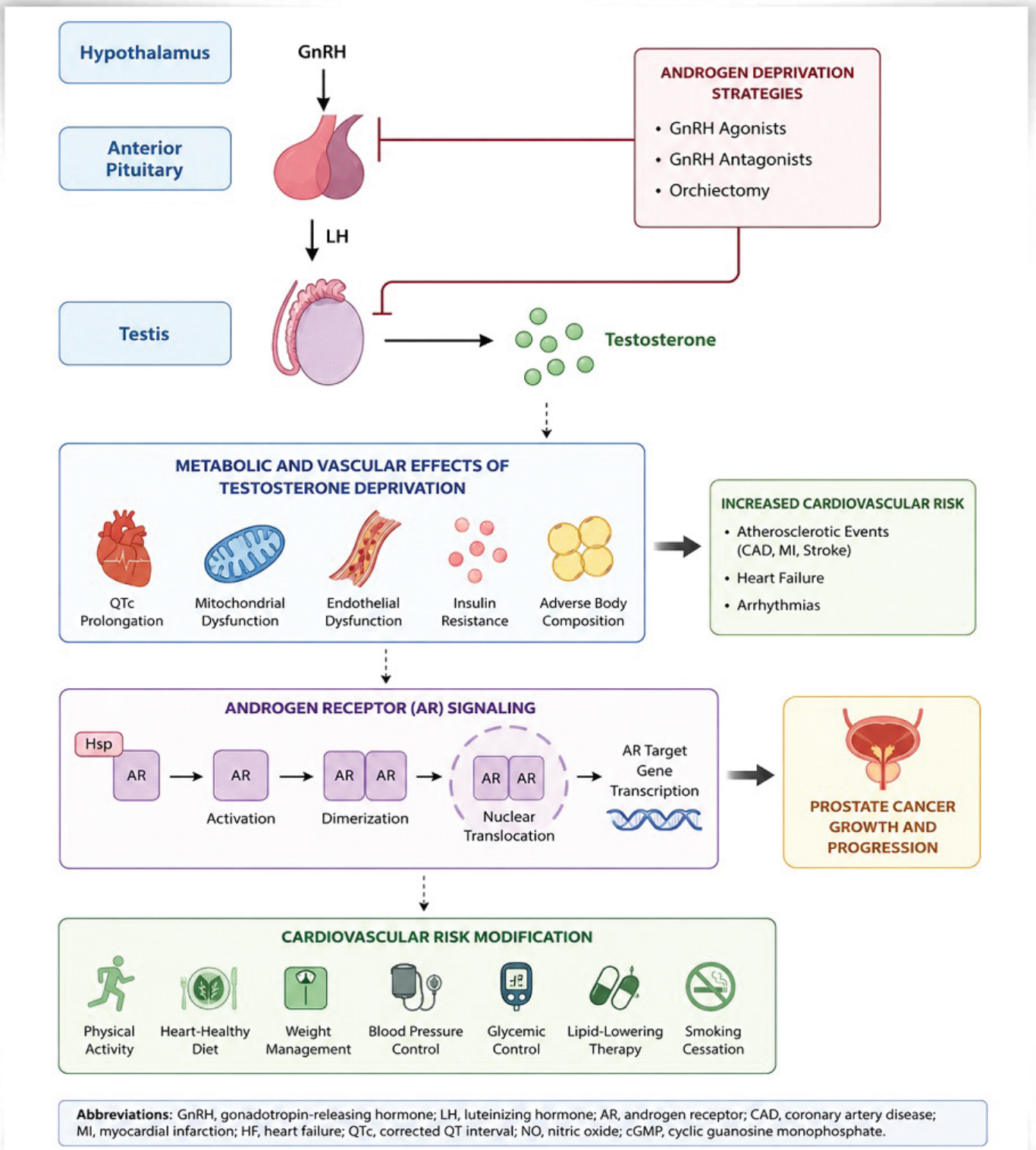
Απλοί κλινικοί δείκτες ευθραυστότητας φαίνεται να έχουν σημαντική προγνωστική αξία. Η αυξημένη περίμετρος μέσης, ιδιαίτερα όταν υπερβαίνει τα 110 cm, καθώς και η μειωμένη δύναμη χειρολαβής (handgrip) κάτω από 30 kg, έχουν συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ADT.[6] Οι δείκτες αυτοί μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική και να λειτουργήσουν συμπληρωματικά προς την κλασική εκτίμηση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Καρδιαγγειακά προφίλ των ορμονικών θεραπειών στον καρκίνο του προστάτη

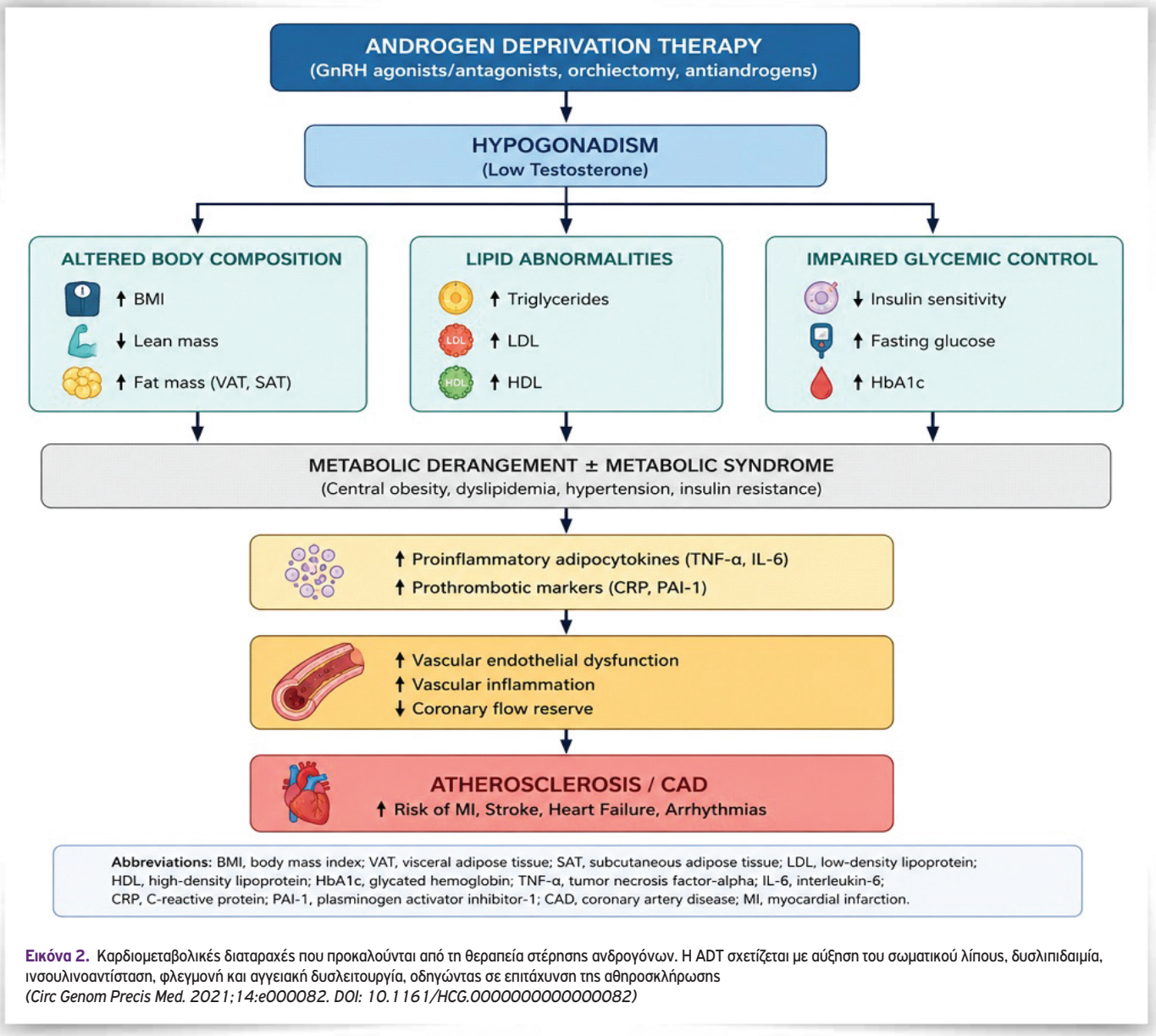
Οι ορμονικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του προστάτη εμφανίζουν ετερογενές καρδιαγγειακό προφίλ. Οι GnRH αγωνιστές καταστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης μέσω διέγερσης του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα και επακόλουθης απορρύθμισης των υποδοχέων **(Εικόνα 2)**. Η χρήση τους έχει συσχετισθεί με δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις και αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.[3]

Τα αντιανδρογόνα πρώτης γενιάς σχετίζονται επίσης με αυξημένη συχνότητα υπέρτασης και μεταβολικών διαταραχών. Οι νεότεροι παράγοντες, όπως η αμπιρατερόνη και οι αναστολείς σηματοδότησης του ανδρογονικού υποδοχέα, συνοδεύονται από επιπρόσθετες καρδιαγγειακές επιδράσεις, όπως υπέρταση, κατακράτηση υγρών και αγγειακή δυσλειτουργία.[7] **(Πίνακας 1)**

Η αναγνώριση των επιμέρους καρδιαγγειακών προφίλ των φαρμάκων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εξατομίκευση της θεραπευτικής στρατηγικής, κυρίως σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.



Εικόνα 1. Μηχανισμοί καρδιαγγειακής τοξικότητας κατά τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Οι θεραπείες στέρησης ανδρογόνων, συμπεριλαμβανομένων των GnRH αγωνιστών/ανταγωνιστών και των αναστολέων του ανδρογονικού υποδοχέα, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών *(Circulation ResearchVolume 130, Issue 4, 18 February 2022; Pages 632-651 https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319901)*

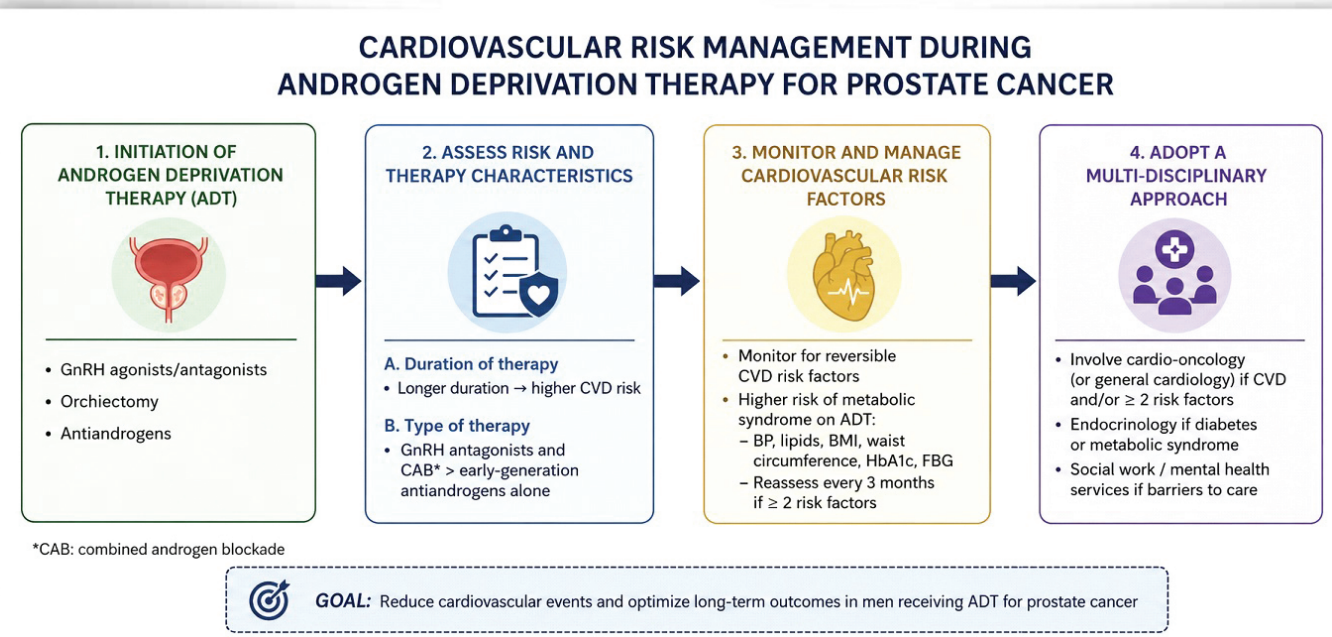


Εικόνα 2. Καρδιομεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Η ADT σχετίζεται με αύξηση του σωματικού λίπους, δυσλιπιδαιμία, ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή και αγγειακή δυσλειτουργία, οδηγώντας σε επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης
(Circ Genom Precis Med. 2021;14:e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082)

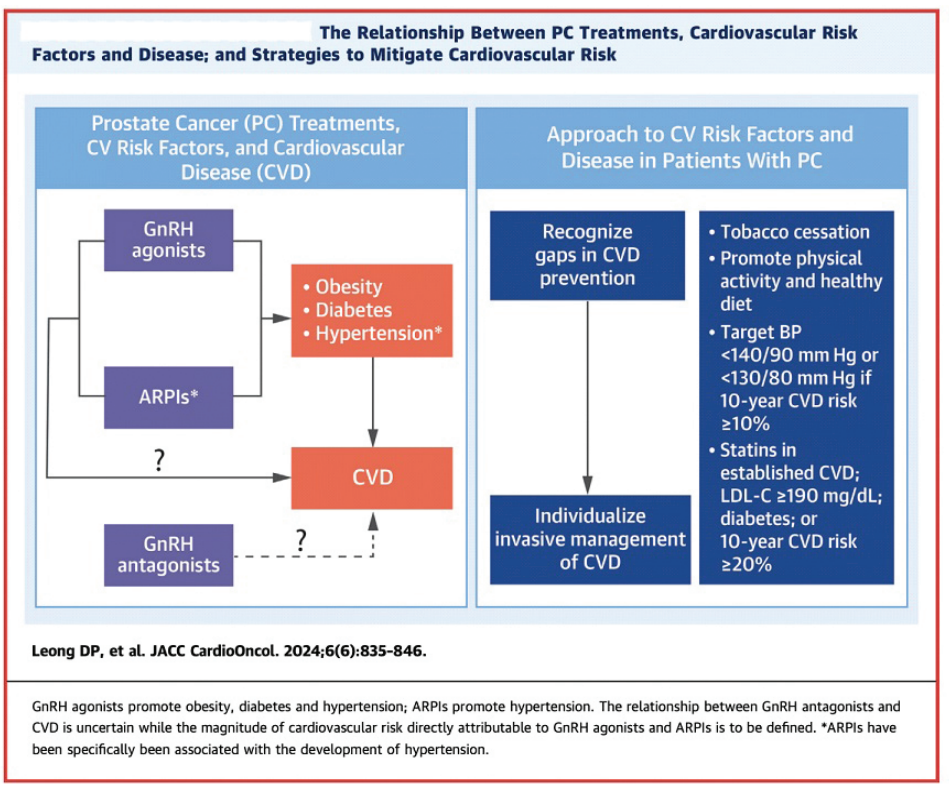
Παράταση του QTc και αρρυθμιολογικός κίνδυνος

Η τεστοστερόνη επηρεάζει σημαντικά την καρδιακή επαναπόλωση. Κατά την εφηβεία, το διάστημα QTc βραχύνεται στα αγόρια, γεγονός που αντανακλά τις επιδράσεις των ανδρογόνων στην κοιλιακή επαναπόλωση. Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων αναστρέφει εν μέρει αυτή τη φυσιολογική επίδραση, οδηγώντας σε παράταση του QTc και αυξημένη προδιάθεση για κοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή συγχορήγηση φαρμάκων που παρατείνουν το QTc.[8]

Για τον λόγο αυτό, η διενέργεια βασικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος πριν από την έναρξη της ADT, καθώς και η επιλεκτική επανεκτίμηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αποτελούν σημαντικά στοιχεία της καρδιαγγειακής παρακολούθησης, παρότι η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει συχνά δύσκολη.



Εικόνα 3. Εκτίμηση κινδύνου, παρακολούθηση και πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία *(Circ Genom Precis Med. 2021;14:e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082)*



Εικόνα 4. Σχέση μεταξύ θεραπειών για τον καρκίνο του προστάτη, καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και στρατηγικών μείωσης καρδιαγγειακού κινδύνου

Πίνακας 1.

Κατηγορίες, μηχανισμοί δράσης και καρδιαγγειακές επιδράσεις των θεραπειών στέρησης ανδρογόνων στον καρκίνο του προστάτη. *Circ Genom Precis Med. 2021;14:e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082*

Θεραπεία στέρησης ανδρογόνων	Μηχανισμός δράσης	Κλινικές καρδιαγγειακές επιδράσεις
Χειρουργικός ευνουχισμός (ορχεκτομή)	Αφαίρεση όρχεων, εξάλειψη γοναδικής παραγωγής τεστοστερόνης	Συνολικά αυξημένος κίνδυνος σακχαρώδους διαβήτη, αλλά μικρότερη αύξηση κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου. Πιθανώς υψηλότερος καρδιακός κίνδυνος σε σχέση με LHRH αγωνιστές ή μονοθεραπεία με αντιανδρογόνα
Φαρμακευτικός ευνουχισμός		
LHRH αγωνιστές	Προκαλούν αρχικά αύξηση της παραγωγής τεστοστερόνης μέσω αύξησης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση και τελικά μείωση της τεστοστερόνης μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης και απορρύθμισης των LH υποδοχέων	Αύξηση σωματικού βάρους, υπέρταση, αύξηση γλυκόζης αίματος, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες, μεταβολικό σύνδρομο, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανή αύξηση υπερπηκτικότητας
Leuprolide	—	—
Goserelin	Παρατεταμένη διάρκεια δράσης λόγω αυξημένης συγγένειας με τον υποδοχέα και μεγαλύτερης βιολογικής σταθερότητας	—
Triptorelin	—	—
Histrelin	—	—
LHRH ανταγωνιστές	Άμεση καταστολή του υποφυσιογοναδικού άξονα μέσω σύνδεσης στους υποδοχείς, με αποτέλεσμα μείωση γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης χωρίς αρχικό “flare”	Υπέρταση, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρρυθμίες, παράταση QT
Degarelix	Μικρότερη ιδιότητα απελευθέρωσης ισταμίνης	—
Relugolix	Μικρό μόριο, δραστικό από του στόματος	—
Ανταγωνιστές ανδρογονικών υποδοχέων		
Αντιανδρογόνα πρώτης γενιάς		
Bicalutamide	Ανταγωνιστική αναστολή σύνδεσης διυδροτεστοστερόνης και τεστοστερόνης, πρόληψη διέγερσης ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων προστάτη	Περιφερικά οιδήματα, υπέρταση, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, συγκοπτικό επεισόδιο

Θεραπεία στέρησης ανδρογόνων	Μηχανισμός δράσης	Κλινικές καρδιαγγειακές επιδράσεις
Flutamide	Αναστέλλει την πρόσληψη ανδρογόνων ή τη σύνδεσή τους στους ιστούς στόχους	Οίδημα, υπέρταση
Nilutamide	Αναστέλλει τη δράση της τεστοστερόνης στον ανδρογονικό υποδοχέα	Παράταση QT, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, οίδημα, συγκοπτικά επεισόδια
Νεότερες θεραπείες στόχευσης ανδρογονικού υποδοχέα		
Αναστολείς σύνθεσης τεστοστερόνης (αναστολείς CYP17)		
Abiraterone	Εκλεκτική και μη αναστρέψιμη αναστολή CYP17 με αποτέλεσμα μείωση σύνθεσης τεστοστερόνης και πρόδρομων ανδρογόνων	Υπέρταση, περιφερικά οιδήματα/κατακράτηση υγρών, υποκαλιαιμία, αρρυθμίες, στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, παράταση QT
Seviteronel	Αναστολή CYP17A1 και βιοσύνθεσης ανδρογόνων	Ταχυκαρδία
Ketoconazole	Αναστολή στεροειδογένεσης επινεφριδίων και ενδοόγκιας στεροειδογένεσης μέσω CYP17A1	—
Νεότεροι ανταγωνιστές ανδρογονικού υποδοχέα		
Enzalutamide	Αναστολέας σηματοδότησης ανδρογονικού υποδοχέα, αναστολή μεταφοράς στον πυρήνα και σύνδεσης DNA	Περιφερικά οιδήματα, υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, σπάνια θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου
Apalutamide	Σύνδεση στον τομέα σύνδεσης του ανδρογονικού υποδοχέα και αναστολή μεταγραφής	Υπέρταση, περιφερικά οιδήματα, ισχαιμική καρδιοπάθεια με στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, παράταση QT
Darolutamide	Ανταγωνιστής ανδρογονικού υποδοχέα που αναστέλλει τη σύνδεση και μεταφορά του στον πυρήνα	Ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση

Συντομογραφίες: CHD: στεφανιαία νόσος, CYP17: 17α-υδροξυλάση/C17,20-λυάση, DHEA: δεϋδροεπιανδροστερόνη, HF: καρδιακή ανεπάρκεια, LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη, LHRH: εκλυτική ορμόνη ωχρινοτρόπου ορμόνης, MI: έμφραγμα μυοκαρδίου, SCD: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, SRP: θεραπεία υποκατάστασης στεροειδών.

Κατευθυντήριες οδηγίες και εργαλεία εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι κατευθυντήριες οδηγίες καρδιο-ογκολογίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2022 υπογραμμίζουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αποτελεί μια δυναμική διαδικασία και συνιστούν βασική εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πριν από την έναρξη δυνητικά καρδιοτοξικών αντικαρκινικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων.[8] Η αρχική αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές καρδιαγγειακό ιστορικό, καταγραφή παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό έλεγχο, αξιολόγηση τρόπου ζωής, βασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα και εκτίμηση προηγούμενης έκθεσης σε καρδιοτοξικές θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν απεικονιστικές εξετάσεις και καρδιακοί βιοδείκτες.

Το εργαλείο HFA-ICOS προσφέρει μια δομημένη προσέγγιση διαστρωμάτωσης κινδύνου, καθώς ενσωματώνει χαρακτηριστικά του ασθενούς, προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και θεραπευτικούς παράγοντες και κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε χαμηλού, μέτριου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου.[9] Παρότι το εργαλείο δεν σχεδιάστηκε ειδικά για την ADT, υποστηρίζει ουσιαστικά τη λήψη κλινικών αποφάσεων και τον καθορισμό στρατηγικών παραπομπής.

Αντίθετα, εξειδικευμένα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου για ασθενείς που λαμβάνουν ADT παραμένουν περιορισμένα. Στην καθημερινή πράξη χρησιμοποιούνται συχνά γενικοί δεκαετείς αλγόριθμοι καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως τα εργαλεία ACC/AHA, τα οποία όμως δεν λαμβάνουν υπόψη τη διάγνωση καρκίνου και τις επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας. Αντίστοιχα, εργαλεία πρωτοβάθμιας φροντίδας, όπως το QRISK3, παρουσιάζουν περιορισμούς, καθώς δεν ενσωματώνουν ογκολογικές παραμέτρους. Ασθενείς με προηγούμενο καρδιαγγειακό σύμβαμα θα πρέπει να θεωρούνται εξ ορισμού υψηλού κινδύνου και όχι να αξιολογούνται αποκλειστικά μέσω γενικών αλγορίθμων κινδύνου στο γενικό πληθυσμό.

Διαστρωμάτωση κινδύνου και οργανωμένες στρατηγικές παρακολούθησης

Η αρχική διαστρωμάτωση κινδύνου πρέπει να μεταφράζεται σε συγκεκριμένες στρατηγικές κλινικής παρακολούθησης **(Εικόνα 3**). Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο θα πρέπει να παραπέμπονται σε καρδιολόγο ή ιδανικά σε εξειδικευμένο καρδιο-ογκολογικό ιατρείο πριν από την έναρξη της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων. Στους ασθενείς αυτούς, η επιλογή GnRH ανταγωνιστών θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά όταν απαιτείται ADT, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα και τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες.[2]

Οι ασθενείς μέτριου κινδύνου απαιτούν στενότερη παρακολούθηση στα ογκολογικά και ουρολογικά ιατρεία, με χαμηλό ουδό παραπομπής σε καρδιολόγο σε περίπτωση εμφάνισης καρδιοτοξικότητας. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να παρακολουθούνται τακτικά, ωστόσο χαμηλός κίνδυνος δεν σημαίνει απουσία κινδύνου. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών χαμηλού κινδύνου εμφανίζει καρδιαγγειακές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της ADT, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη περιοδικής επανεκτίμησης. Οι οδηγίες προτείνουν ετήσια εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και νωρίτερη επανεκτίμηση όταν μεταβάλλεται το θεραπευτικό σχήμα ή η κλινική κατάσταση του ασθενούς.[8]

Φυσιολογική βάση της ανδρογονικής καταστολής και επιλογή θεραπείας

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δράση της τεστοστερόνης μέσω σύνδεσης με τον ανδρογονικό υποδοχέα. Η ορμονική αυτή σηματοδότηση ξεκινά από τον υποθάλαμο με την παλμική έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Οι GnRH αγωνιστές δρουν στον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα προκαλώντας αρχικά αύξηση της τεστοστερόνης και στη συνέχεια καταστολή της παραγωγής της μέσω απορρύθμισης των υποδοχέων. Αντίθετα, οι GnRH ανταγωνιστές καταστέλλουν άμεσα την έκκριση της ωχρινοτρόπου και της θυλακιοτρό-

που ορμόνης χωρίς το αρχικό φαινόμενο "flare" [προσωρινή, παράδοξη επιδείνωση των συμπτωμάτων, των απεικονιστικών ευρημάτων (οστικές εντοπίσεις) ή των επιπέδων PSA που εμφανίζεται λίγο μετά την έναρξη θεραπειών. Συχνά υποδηλώνει ανταπόκριση στη θεραπεία και όχι αποτυχία, και συνήθως υποχωρεί καθώς η θεραπεία συνεχίζεται.[2]

Το degarelix και το relugolix αποτελούν καθιερωμένες θεραπευτικές επιλογές της κατηγορίας των GnRH ανταγωνιστών, με το relugolix να προσφέρει επιπλέον το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης. Άλλοι παράγοντες, όπως η αμπιρατερόνη και οι αναστολείς σηματοδότησης του ανδρογονικού υποδοχέα, δρουν σε μεταγενέστερα στάδια του ανδρογονικού μονοπατιού. Η κατανόηση των διαφορετικών μηχανισμών δράσης συμβάλλει στην ορθότερη επιλογή θεραπείας σε ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και καθοδηγεί τη στρατηγική παρακολούθησης και πρόληψης.

Συγκριτικά δεδομένα μεταξύ GnRH ανταγωνιστών και αγωνιστών

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια των GnRH ανταγωνιστών σε σύγκριση με τους GnRH αγωνιστές αποτελεί αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας τα τελευταία χρόνια. Μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν γενικά ότι οι GnRH ανταγωνιστές σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.[3]

Ιδιαίτερη σημασία είχε η μελέτη HERO, η οποία συνέκρινε το από του στόματος relugolix με το χορηγούμενη ενέσιμο leuprorelin. Το relugolix επέδειξε ανώτερη και παρατεταμένη καταστολή της τεστοστερόνης, ενώ ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης ήταν η μείωση κατά 54% των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων.[10] Οι ασθενείς της μελέτης περιλάμβαναν άνδρες με τοπικά προχωρημένο ή πρώιμο μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη, οι οποίοι επρόκειτο να λάβουν ADT για διάστημα ενός έτους.

Αντίθετα, η μελέτη PRONOUNCE, η οποία συνέκρινε το degarelix με το leuprorelin σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα, κυρίως λόγω πρόωρης διακοπής της μελέτης και περιορισμένης στατιστικής ισχύος.[11] Παρ' όλα αυτά, το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων υποστηρίζει τη χρήση GnRH ανταγωνιστών σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συνδυασμό με εντατική πρόληψη και στενή παρακολούθηση.

Πιο πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη REVELUTION αξιολόγησαν τη χρήση του relugolix σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, καταδεικνύοντας ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την ανοχή και την αποδοχή της θεραπείας από τους ασθενείς.[12] Επιπλέον, νεότερα απεικονιστικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ADT μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη των στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών, ενισχύοντας τη βιολογική συσχέτιση μεταξύ ανδρογονικής καταστολής και αθηροσκληρωτικής αναδιαμόρφωσης.[13]

Παραδείγματα εφαρμογής και αλλαγή κλινικής πρακτικής

Η κλινική πρακτική έχει ήδη αρχίσει να μεταβάλλεται σε ορισμένα συστήματα υγείας, κυρίως λόγω του συνδυασμού των νεότερων τυχαιοποιημένων δεδομένων και των κενών που παραμένουν στην καθημερινή εφαρμογή της καρδιαγγειακής εκτίμησης κινδύνου. Στην Αγγλία, οι νεότερες οδηγίες υποστηρίζουν τη χρήση του relugolix ως θεραπευτικής επιλογής πρώτης γραμμής σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αναγνωρίζοντας ότι στην κλινική πράξη η βασική καρδιαγγειακή αξιολόγηση πριν από την έναρξη της ADT δεν πραγματοποιείται πάντοτε συστηματικά.[10]

Παράλληλα, αναπτύσσονται εκπαιδευτικές πρωτοβουλίες που στοχεύουν στην ενημέρωση των ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας, των ογκολόγων και των ουρολόγων σχετικά με την αναγνώριση του καρδιαγγειακού κινδύνου, την επιλογή κατάλληλης ορμονικής θεραπείας και τη συνεπή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κοινωνικοί προσδιοριστές υγείας και ανισότητες

Τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη δεν καθορίζονται αποκλειστικά από τη βιολογία του όγκου ή την επιλογή της θεραπείας. Οι κοινωνικοί προσδιοριστές της υγείας επηρεάζουν ουσιαστικά τη βαρύτητα των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, την πρόσβαση σε υπηρεσίες πρόληψης, τη δυνατότητα λήψης εξειδικευμένων θεραπειών και τη συστηματική παρακολούθηση των ασθενών.

Μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άνδρες αφρικανικής καταγωγής με καρκίνο του προστάτη, γεγονός που πιθανόν αντανακλά πολυπαραγοντικές επιδράσεις όπως η αυξημένη βασική καρδιαγγειακή επιβάρυνση, οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες, η περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και οι διαφορές στη θεραπευτική αντιμετώπιση.[4] Οι μελλοντικές μελέτες και τα διεθνή μητρώα ασθενών θα πρέπει να ενσωματώνουν κοινωνικούς και δημογραφικούς παράγοντες ώστε να κατανοηθεί πληρέστερα η επίδρασή τους στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Στάδιο νόσου, διάρκεια έκθεσης και συσσώρευση κινδύνου

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με το στάδιο του καρκίνου του προστάτη και τη διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Ασθενείς με εντοπισμένη νόσο λαμβάνουν συνήθως περιορισμένης διάρκειας ADT, συχνά έως ένα έτος, ενώ οι ασθενείς με μεταστατική νόσο εκτίθενται συχνά σε παρατεταμένη ή και δια βίου ορμονική θεραπεία. Η μακροχρόνια αυτή έκθεση επιτείνει τις καρδιομεταβολικές μεταβολές και αυξάνει προοδευτικά τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.[14]

Η ανάγκη για συστηματική πρόληψη είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με μεταστατική νόσο, όπου η επιβίωση έχει βελτιωθεί σημαντικά λόγω των νεότερων θεραπευτικών επιλογών και η παρατεταμένη έκθεση στην ADT αποτελεί πλέον συχνό κλινικό σενάριο. Σε αυτούς τους ασθενείς, η έγκαιρη αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και της κεντρικής παχυσαρκίας μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Κενά στην καθημερινή κλινική πρόληψη

Δεδομένα από την καθημερινή κλινική πρακτική καταδεικνύουν ότι η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη παραμένει συχνά ανεπαρκής. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει πολλαπλούς μη επαρκώς ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου, ενώ πολλοί παραμένουν χωρίς κατάλληλη προληπτική θεραπεία.[2]

Ο κατακερματισμός της φροντίδας μεταξύ ουρολόγων, ογκολόγων, καρδιολόγων και ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας συμβάλλει στην απώλεια ευκαιριών πρόληψης και έγκαιρης παρέμβασης. Η ανάπτυξη κοινών θεραπευτικών διαδρομών, η στενή διεπιστημονική συνεργασία και η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών.

Η συστηματική αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, η εφαρμογή σαφών κριτηρίων παραπομπής και η άμεση επικοινωνία με την πρωτοβάθμια φροντίδα μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την εφαρμογή στρατηγικών καρδιαγγειακής πρόληψης. Ωστόσο, τέτοιες οργανωμένες δομές παραμένουν περιορισμένες, ιδιαίτερα σε περιβάλλοντα με χαμηλότερους πόρους για την υγεία.

Γενετικοί παράγοντες και νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι γενετικοί παράγοντες προσθέτουν ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στην καρδιο-ογκολογική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, διαταραχές του μηχανισμού επιδιόρθωσης και το σύνδρομο Lynch (σύνδρομο με εμφάνισης κακοήθειας σε νεαρή ηλικία) αναγνωρίζονται ολοένα συχνότερα σε αυτόν τον

πληθυσμό και επηρεάζουν τόσο τη βιολογία της νόσου όσο και την επιλογή της συστηματικής θεραπείας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι μοριακοί υπότυποι, όπως οι διαταραχές του μηχανισμού ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous recombination defects-HRD) και η μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability-MSI), μπορεί να σχετίζονται με δυσμενέστερο καρδιαγγειακό προφίλ, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα.[2]

Παράλληλα, η αυξανόμενη χρήση ανοσοθεραπείας και των αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) σε επιλεγμένες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη αναμένεται να διευρύνει περαιτέρω το φάσμα της καρδιοτοξικότητας. Οι θεραπείες αυτές συνδέονται με ιδιαίτερες ανοσολογικές καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και αρρυθμίες, γεγονός που ενισχύει ακόμη περισσότερο την ανάγκη στενής συνεργασίας μεταξύ ουρολόγων, ογκολόγων και καρδιολόγων.

Στρατηγικές μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου

Η καρδιαγγειακή πρόληψη θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της καθημερινής φροντίδας των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Η διακοπή καπνίσματος, η εντατική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ο γλυκαιμικός έλεγχος, η μείωση του σωματικού βάρους και η τακτική φυσική δραστηριότητα αποτελούν βασικούς άξονες πρόληψης.[7]

Η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και β-αναστολέων προτιμάται συχνά όταν υπάρχουν οι κατάλληλες κλινικές ενδείξεις. Παράλληλα, η συστηματική παρακολούθηση του δείκτη μάζας σώματος, της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης ή της HbA1c και του λιπιδαιμικού προφίλ στους 3, 6 και 12 μήνες μετά την έναρξη της ADT διευκολύνει την έγκαιρη αναγνώριση τυχόν καρδιομεταβολικών επιπλοκών.

Ο αλγόριθμος ABCDE για τους επιζώντες καρκίνου προσφέρει ένα πρακτικό και εύχρηστο πλαίσιο καρδιαγγειακής πρόληψης.[7] Το “A” (Awareness / Aspirin) περιλαμβάνει την αναγνώριση του καρδιαγγειακού κινδύνου, την εκπαίδευση των ασθενών και τη χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όταν υπάρχουν ενδείξεις. Το “B” (Blood pressure) αφορά τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Το “C” (Cholesterol) περιλαμβάνει τη ρύθμιση της χοληστερόλης και τη διακοπή του καπνίσματος. Το “D” (Diet & Diabetes) αναφέρεται στον σακχαρώδη διαβήτη και στη διατροφή, ενώ το “E” (Exercise) υπογραμμίζει τον κεντρικό ρόλο της άσκησης στην αντιμετώπιση της σαρκοπενίας, της ινσουλινοαντίστασης και της κεντρικής παχυσαρκίας που σχετίζονται με την ADT.

Η ενσωμάτωση του αλγορίθμου αυτού στην καθημερινή πρακτική μπορεί να υποστηρίξει τη συνεργασία μεταξύ ουρολόγων, καρδιολόγων, ογκολόγων και ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας, συμβάλλοντας στην πιο ολοκληρωμένη και αποτελεσματική φροντίδα των ασθενών **(Εικόνα 4)**.

Συμπεράσματα

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσω πρώιμης αποσταθεροποίησης αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο, αλλά και μέσω επιτάχυνσης της de novo αθηροσκλήρωσης εξαιτίας καρδιομεταβολικής αναδιαμόρφωσης κατά τη μακροχρόνια έκθεση στη θεραπεία. Επιπλέον, η παράταση του QTc αυξάνει τον αρρυθμιολογικό κίνδυνο σε επιλεγμένους ασθενείς.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ευνοϊκότερο καρδιαγγειακό προφίλ των GnRH ανταγωνιστών σε σύγκριση με τους GnRH αγωνιστές, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η βασική και επαναλαμβανόμενη εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου, η εξατομικευμένη επιλογή ορμονικής θεραπείας και η επιθετική αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου θα πρέπει να ενσωματωθούν στην καθημερινή ουρολογική και καρδιο-ογκολογική πρακτική.

Η ανάπτυξη οργανωμένων διεπιστημονικών

δομών, η εφαρμογή σύγχρονων κατευθυντήριων οδηγιών και η ενίσχυση της συνεργασίας μεταξύ ουρολόγων, καρδιολόγων, ογκολόγων και ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας αναμένεται να συμβάλουν ουσιαστικά στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων.

Σημειώσεις

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων σχετικά με το περιεχόμενο του παρόντος άρθρου.

Χρηματοδότηση

Δεν υπήρξε χρηματοδότηση για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν τη χρήση εργαλείων τεχνητής νοημοσύνης για γλωσσική και συντακτική υποστήριξη. Όλο το περιεχόμενο ελέγχθηκε, διορθώθηκε και επιβεβαιώθηκε από τους συγγραφείς, οι οποίοι φέρουν πλήρη ευθύνη για την ακρίβεια και την πρωτοτυπία του τελικού κειμένου.

Βιβλιογραφία

1. Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, Mariotto AB, Yabroff KR, Islami F, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. CA Cancer J Clin 2025;75:308-340.
2. Leong DP, Guha A, Morgans AK, Niazi T, Pinthus JH. Cardiovascular risk in prostate cancer: JACC CardioOncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol 2024;6:835-846.
3. de Moraes FCA, Sano VKT, Dantas CR, Hoffmeister N, Kelly FA, Burbano RMR. A systematic review and meta-analysis of cardiovascular disease risk with degarelix and GnRH agonists in prostate cancer. Clin Transl Oncol 2025;27:2679-2688.
4. Dragomir A, Touma N, Hu J, Perreault S, Aprikian AG. Androgen deprivation therapy and risk of cardiovascular disease in patients with prostate cancer based on existence of cardiovascular risk. J Natl Compr Canc Netw 2023;21:163-171.
5. Leong DP, Fradet V, Niazi T, Selvanayagam JB, Sabbagh R, Higano CS, et al. Adiposity and muscle strength in men with prostate cancer and cardiovascular outcomes. JACC CardioOncol 2024;6:761-771.
6. Florido R, Daya NR, Ndumele CE, Koton S, Russell SD, Prizment A, et al. Cardiovascular disease risk among cancer survivors: the ARIC study. J Am Coll Cardiol 2022;80:22-32.
7. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers on the cardiovascular system. Circ Genom Precis Med 2021;14:e000082.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022;43:4229-4361.
9. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association and the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020;22:1945-1960.
10. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. N Engl J Med 2020;382:2187-2196.
11. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: primary results of the PRONOUNCE trial. Circulation 2021;144:1295-1307.
12. Patel SA, Goyal S, Liu Y, Hershatter BW, Patel PR, Dhere VR, et al. Relugolix versus leuprolide in combination with radiotherapy for localized prostate cancer: REVELUTION trial. J Clin Oncol 2024;42(4 Suppl):301.
13. Patel SA, Yadalam AK, van Assen M, Cantu SM, Onnis C, Zheng B, et al. Coronary plaque progression after androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2026.
14. Leong, D. P., Guha, A., Morgans, A. K., Niazi, T., & Pinthus, J. H. Cardiovascular Risk in Prostate Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC: CardioOncology, 20246(6), 835–846.