

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerde sildenafil kullanımı ve artmış melanoma insidans riski: Prospektif çalışma

Li WQ, Qureshi AA, Robinson KC, et al.

JAMA Intern Med. 2014;174(6):964-70

Melanom özellikle batı toplumlarında giderek önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır. Melanom gelişiminin altında yatan biyoloji oldukça kompleks olup RAS/AF/MEK/ERK sinyal yolu melanom hücre proliferasyonu ve gelişiminde oldukça önemlidir. Melanomların çoğunda ERK yolunun hiperaktivasyonu saptanmıştır. Bu yapı sıklıkla BRAF ve NRAS olarak bilinen somatik mutasyonlarla düzenlenmektedir. Melanomların yaklaşık olarak %50'sinin kinaz aktivasyonuna yol açan BRAF mutasyonlarına sahip olduğu ve bunlarında %90'a yakınının V600E mutasyonu olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle BRAF olmak üzere bu yolu inhibe eden ilaçların tedavi edici olduğu bilinmektedir. PDE5A'nın yakın zamanlarda BRAF'ın azaltılmasında hedef yol olduğu anlaşılmaktadır. MEK/ERK kaskadı yoluyla BRAF'ın PDE5A'yı azaltması cGMP'nin azaltılmasını engelleyerek hücre içi kalsiyumu arttırmakta bu da invazyonu ve melanom hücrelerinin metastazını tetiklemektedir. Buna karşın, melanom hücrelerinde PD5A'nın ekspresyonunun düzeltilmesi melanom hücrelerinin agresivite ve invazyonunu azaltır. PDE5A'nın downregülasyonu NRAS mutant hücre kültürlerinde de gösterilmiştir. Bu durum aktive olmuş MAPK yolunun melanom hücrelerinde PDE5A'nın downregülasyonuna yol açabileceğini göstermektedir. PDE5A'nın sildenafilin hedefi olduğu ve yıllardır erektil disfonksiyon tedavisi için reçete edildiği bilinmektedir. Sildenafil gibi fosfodiesteraz 5A inhibitörleri tedavisinin melanom hücre invazyonunu arttırabileceği bunu da özellikle BRAF mutasyone melanom hücrelerinde yapabileceği düşünülebilir. Bu duruma göre sildenafille

PDE5A inhibisyonunun BRAF/NRAS aktivasyonunu taklit ederek melanomagenesis yapabileceği söylenebilir. Yakın zamanlarda PDE5 inhibitörlerinin melatonin sentezini arttırdığı ve melanom gelişimini agra ve edebileceği ortaya konulmuştur.

Sunulan bu çalışmada erektil disfonksiyon için kullanılan sildenafilin Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması'nda (HPFS) melanom riskini artırıp arttırmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. HPFS çalışması 1986 yılında 51529 katılımcı ile başlatılmıştır. Bu çalışma için 14912 olgunun tüm temel parametreleri elde edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 63.7±8.6 yıl olarak saptanmıştır. Buna göre, olguların %4.9'u ED için yakın zamanlara kadar sildenafil kullandığını %5.7'si ise daha önce kullandığını belirtmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan değerlendirmelerde 79 olguda melanom, 305 olguda skuamöz hücreli kanser (SCC) ve 1720 olguda bazal hücreli karsinom (BCC) saptanmıştır. Yakın zamana kadar sildenafil sitrat kullananlarda melanom riski 2.24 kat daha fazla tespit edilmiştir. Buna karşın SCC ve BCC ile sildenafil sitrat kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önceleri sildenafil kullanımının melanom riskini daha da arttırdığı belirtilmiştir. Sonuçta bu 10 yıllık takibi olan çalışmada sildenafil kullanımının melanom gelişim riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD