

Καρκίνος του πνεύμονα και α-ΜΕΑ: Έωλη συσχέτιση;

➡ Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος

Επιμελητής Α΄, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ “Έλενα Βενιζέλου”.

Στο Ήνωμένο Βασίλειο, η έτήσια επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι 100 νέα περιστατικά για κάθε 100.000 πρόσωπα γενικού πληθυσμού. Παρατηρείται, επίσης, μία βαθμιαία μείωση των καρκίνων του πνεύμονα ανά 10ετία, σε σχέση με το 1990, κατά 5%, ενώ εκτιμάται ότι η πτώση αυτή θα συνεχιστεί μέχρι το 2035 (<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer#heading-Zero>). Μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, που δημοσιεύτηκε στο *British Medical Journal* (Hicks B et al BMJ 2018;363), αναθερμαίνει την υπόθεση, ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ένζυμου (α-ΜΕΑ) συσχετίζονται με αύξημένη επίπτωση καρκίνων του πνεύμονα, σε σχέση με τους αποκλειστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτασίνης II (σαρτάνες). Στη μελέτη αυτή από το Ήνωμένο Βασίλειο μελετήθηκαν δεδομένα από 1 εκατομμύριο ασθενείς, που τέθηκαν σε αντιυπερτασικά φάρμακα από το 1995 έως το 2015, ενώ η παρακολούθηση των ασθενών αυτών έφτασε μέχρι το τέλος του 2016 (μέση παρακολούθηση υπό αγωγή 6,3 έτη, ελάχιστος και μέγιστος χρόνος παρακολούθησης 1 και 21 έτη, αντίστοιχα). Κατά την περίοδο αυτή καταγράφηκαν 7.952 περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα, που αντιστοιχούν σε 125 νέα περιστατικά καρκίνου κατ' έτος, για κάθε 100.000 πρόσωπα που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή. Οι ασθενείς που έλάμβαναν α-ΜΕΑ, σε σχέση με αυτούς που έλάμβαναν σαρτάνες, παρουσίασαν αύξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα κατά 14% (95% περιθώρια έμπιστοσύνης: 1%, 29%), μετά από διόρθωση για

γνωστούς παράγοντες σύγχυσης, πού, ένδεχομένως, έπηρέαζαν αυτή την παρατήρηση. Επίσης, καταδείχθηκε δοσο-εξαρτώμενη συσχέτιση τής επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια υπό χορήγηση α-ΜΕΑ.

Τα προβλήματα με τις επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης είναι πολλά και κατά βάση δεν μπορούν να τεκμηριώσουν αιτιώδεις συσχετίσεις. Πράγματι, πρόκειται για μη προσχεδιασμένες παρατηρήσεις (investigator bias), τα συγκρινόμενα μέρη μπορεί να διαφέρουν σε διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά (ecological bias) και οι όποιες στατιστικές προσομοιάσεις μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων δύσκολα μπορούν να μιμηθούν τη «ζητούμενη» κλινική όμοιότητα. Επίσης, η διόρθωση γίνεται μόνο για τους γνωστούς (καταγεγραμμένους) παράγοντες σύγχυσης, ενώ άλλοι - άγνωστοι - παράγοντες, πού, ένδεχομένως, ρυθμίζουν και έπηρεάζουν την όποια συσχέτιση, δεν λαμβάνονται υπό όψιν. Στην περίπτωση τής μελέτης από το Ήνωμένο Βασίλειο, τα παρακάτω σημεία χρήζουν κριτικής σκέψης, πριν ό καθένας από έμας όδηγηθεί στο δικό του συμπέρασμα, για το έαν οι α-ΜΕΑ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνων του πνεύμονα, σε σχέση με τις σαρτάνες.

1. Ένας τουλάχιστον σημαντικός παράγοντας κινδύνου (κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο) δεν συνυπολογίστηκε, διότι δεν είχε καταγραφεί. Το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ασθενών σε προηγούμενες μελέτες, σε ανάλογο πληθυσμό, έχει φανεύει να συσχετίζεται με αύξηση κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα κατά 84%, σε σχέση με το

μέσο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Επίσης, ξανά σε προηγούμενη μελέτη, αυτοί που λαμβάνουν α-MEA είναι 13% πιο πιθανό να βρίσκονται στο χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, σε σχέση με υψηλότερου επιπέδου ασθενείς. Εφαρμόζοντας ένα σύγχρονο στατιστικό μοντέλο (E-value calculator, <https://evaluate.hmdc.harvard.edu/>) μπορεί να υπολογιστεί ότι εάν ένας άγνωστος παράγοντας (που συσχετίζεται τόσο με τη χρήση α-MEA όσο και με την επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα) μπορεί να αλλάξει τη συσχέτιση που ήδη έχει υπολογιστεί.

2. Στη μελέτη του Ήνωμένου Βασιλείου γίνεται σύγκριση των φαρμάκων του άξονα μεταξύ τους, δηλαδή των α-MEA προς τις σαρτάνες. Πά να έχει ουσιαστική σημασία ή σύγκριση αυτή, θα πρέπει να έχει προηγηθεί σύγκριση κάθε μίας από τις κατηγορίες προς «καμία φαρμακευτική αγωγή». Αυξάνουν δηλαδή οι α-MEA τον καρκίνο, όταν συγκρίνονται με «κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο» ή αυξάνουν οι σαρτάνες τον καρκίνο πνεύμονα, όταν συγκρίνονται με «κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο»; Βέβαια, αυτό θα έπρεπε να μελετηθεί σε προοπτική επιδημιολογική μελέτη ασθενών που λαμβάνουν ένα από τα φάρμακα του άξονα, και για καθέναν από τους ασθενείς αυτούς επιλέγεται ένας ξεχωριστός από το γενικό πληθυσμό (matched) ίδιας ηλικίας, φύλου και άλλων παραγόντων σύγχυσης, που δεν λαμβάνει κάποιο αντι-υπερτασικό φάρμακο. Στη συγκεκριμένη όμως μελέτη, από το Research Datalink του Ήνωμένου Βασιλείου, όλοι οι συμμετέχοντες έλαμβαναν κάποιο αντιυπερτασικό φάρμακο. Η έτησια (μη διορθωμένη) επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ανά 100.000 ασθενείς, που έλαβαν αντιυπερτασικό φάρμακο, υπολογίζεται σε 160 περιστατικά για τους α-MEA, 125 περιστατικά για τις σαρτάνες και 108 περιστατικά για τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων.
3. Επίσης, στη μελέτη αυτή είναι άγνωστη ή συμμόρφωση στην αγωγή, δηλαδή, εάν οι συμμετέχοντες κατά πρώτον αγόραζαν τα φάρμακά τους και, κατά δεύτερον, εάν πράγματι καταλάβαιναν τα φάρμακά τους μετά την αγορά (το πρώτο προφανώς είναι προαπαιτούμενο του δεύτερου).

4. Είναι άγνωστο το εάν, στους συμμετέχοντες στη μελέτη, ή καρκινογένεση στον πνεύμονα είχε αρχίσει πριν από την περίοδο παρακολούθησης, γιατί χρειάζονται αρκετά χρόνια από την έναρξη της καρκινογένεσης μέχρι τη διάγνωση της νόσου με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους. Είναι, λοιπόν, πιθανό, ότι κάποιοι συμμετέχοντες να είχαν ήδη μη κλινικά εμφανή καρκίνο του πνεύμονα πριν την έναρξη των αντιυπερτασικών φαρμάκων.
5. Είναι γνωστό, ότι οι α-MEA έχουν ως παρενέργεια το βήχα και έτσι οι συμμετέχοντες στη μελέτη, που έλαμβαναν α-MEA, υποβάλλονταν σε περισσότερες εξετάσεις, σε σχέση με αυτούς που έλαμβαναν σαρτάνες ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Οι περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις απεικόνισης του πνεύμονα (όπως ακτινογραφίες ή αξονική θώρακος) οδηγούν σε μεγαλύτερη πιθανότητα αποκάλυψης υποκείμενου καρκίνου του πνεύμονα.

Με βάση όλες τις παραπάνω συλλογιστικές, είναι, τουλάχιστον, αμφιλεγόμενο, το εάν οι α-MEA προάγουν την καρκινογένεση του πνεύμονα, σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των σαρτανών. Μάλιστα, μετα-ανάλυση όλων των τυχαίοποιημένων μελετών υπέρτασης (Bangalore et al. *Lancet Oncol* 2011;12:65) αρνείται οποιαδήποτε συσχέτιση της χορήγησης των α-MEA με καρκινογένεση. Το ζήτημα περιπλέκεται περισσότερο, αν συνυπολογιστεί ότι στη μελέτη ONTARGET το σκέλος που έλαβε τελμισαρτάνη και ραμιπρίλη, όταν συγκρίθηκε με το σκέλος που έλαβε μόνο ραμιπρίλη, είχε 12% (95% περιθώριο εμπιστοσύνης: 1%, 25%) μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνων, που, τουλάχιστον, σημαίνει, ότι δεν μπορούν να ενοχοποιηθούν οι α-MEA για μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνων, σε σχέση με τις σαρτάνες.

Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα και στον άποχο της μελέτης από το Ήνωμένο Βασίλειο, δεν υπάρχει τεκμηρίωση αύξησης των καρκίνων του πνεύμονα από τους α-MEA. Χρειάζονται καλά σχεδιασμένες μελέτες, που μπορούν να αναδείξουν τέτοιου είδους συσχέτιση ή νέες αναλύσεις των ήδη δημοσιευμένων τυχαίοποιημένων μελετών σε επίπεδο ασθενών (individual patient data), για να έχουμε καλύτερη άποψη των αποτελεσμάτων. Επίσης, χρήσιμη θα ήταν ή ανάλυση σειρών ασθενών με καρκίνο

τοῦ πνεύμονα καὶ τοῦ ἱστορικοῦ λήψης φαρμάκων τοῦ ἄξονα (ἢ ἀντίστροφη προσέγγιση ἀπὸ αὐτὴν ποὺ ἐφαρμόστηκε στὴ μελέτη ἀπὸ τὸ Ἡνωμένο Βασίλειο). Μέχρι τότε, οἱ θεράποντες ἰατροὶ θὰ πρέπει νὰ ἐφαρμόζουν τὶς τρέχουσες κατευθυντήριες ὁδηγίες

γὰ τὴν καρδιαγγειακὴ πρόληψη καὶ νὰ ἔχουν ὑπ' ὄψιν τους, ὅτι Ὁργανισμοὶ Ὑγείας, ποὺ ἐπιβλέπουν τὶς παρενέργειες καὶ τὰ ὀφέλη τῶν φαρμάκων, ὅπως ὁ FDA καὶ ὁ EMA, θὰ ἐκδώσουν ἔγκαιρα ὁδηγίες, ἐφόσον προκύψουν νεότερα δεδομένα. ■



Πρωινή νεκρή Φύση

Kusma Petrov-Vodkin