

Β. Γέρμαν¹
Ε. Ράλλης²
Ε. Καλλίστρατος³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και ο καρκίνος δέρματος αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια στον δυτικό κόσμο. Η θέση των θειαζιδικών διουρητικών στην αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι καλά τεκμηριωμένη και η χρήση τους διαδεδομένη εδώ και πολλά χρόνια. Τα τελευταία χρόνια επιδημιολογικές μελέτες ενοχοποιούν τα θειαζιδικά διουρητικά όσον αφορά τη σχέση τους με τον μη μελανωματικό καρκίνο δέρματος. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια κριτική προσέγγιση των δεδομένων για τη συσχέτιση καρκίνου δέρματος και αντιυπερτασικών παραγόντων, επιχειρείται η σύνοψη των τρεχουσών συστάσεων και συζητούνται οι προβληματισμοί για τυχόν αλλαγές της θεραπευτικής στρατηγικής που μπορεί να επιφέρουν αυτές.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Καρκίνος δέρματος, βασικοκυτταρικός καρκίνος, ακανθοκυτταρικός καρκίνος, μελάνωμα, κακόηθες μελάνωμα, αντιυπερτασικά φάρμακα, διουρητικά, θειαζίδες, αναστολείς διαύλων ασβεστίου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην υπέρταση, εδώ και πολλά χρόνια. Ο μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος (NMSC – Non-Melanoma Skin Cancer), από την άλλη, είναι ο συχνότερος καρκίνος στους Καυκάσιους. Η χρήση θειαζιδικών διουρητικών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Η επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA/PRAC) αξιολόγησε δεδομένα από δύο πρόσφατες φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες που συγκέντρωσαν δεδομένα από μητρώα (Μητρώο Καρκίνου και Εθνικό Μητρώο Συνταγών της Δανίας) τα οποία έδειχναν αθροιστική δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC – Basal Cell Carcinoma), ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC – Squamous Cell Carci-

noma)] και εξέδωσε σχετική οδηγία τον Οκτώβριο του 2018. Η δράση φωτοευαισθητοποίησης της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να λειτουργήσει ως πιθανός μηχανισμός για τον μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος. Στο παρόν άρθρο εξετάζεται η επιδημιολογία, η αιτιοπαθογένεια και οι συστάσεις για την πρόκληση NMSC από διουρητικά και άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος παρουσιάστηκε σε επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού. Το 2010 οι Kaae et al. δημοσίευσαν μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν άτομα άνω των 15 ετών, για τα οποία υπήρξε συνταγογράφηση φαρμάκου, το οποίο θεωρείται ότι προκαλεί φωτοευαισθησία, έστω και μία φορά¹. Η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς που εξετάστηκαν από το 1995 έως το 2006, και μεταξύ των φαρμάκων που συντα-

¹Α' Παθολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ ²Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής ³Καρδιολογική Κλινική, Ασκληπιείο Βούλας

✉ **Αλληλογραφία:** Εμμανουήλ Καλλίστρατος, Επιμελητής Καρδιολογίας, Καρδιολογική Κλινική, Ασκληπιείο Βούλας, Βασιλέως Παύλου 1, Βούλα, Αθήνα, 166 73 • E-mail: kallistrat1972@gmail.com

γογραφήθηκαν περιλαμβάνονταν τα διουρητικά μπεντροφλουμεθειαζίδη, βουμετανίδη και φουροσεμίδη. Από την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν, προέκυψαν ενδείξεις μιας τάσης αύξησης της επίπτωσης BCC σε χρήστες μεθυλντόπα και SCC σε λαμβάνοντες φουροσεμίδη.

Το εύρημα αυτό ήρθε σε αντίθεση με μια προηγούμενη, μικρότερου μεγέθους μελέτη στη Δανία, από τον Jensen et al., όπου φάνηκε αυξημένο ρίσκο για SCC και μικρότερος κίνδυνος για μελάνωμα, στους λαμβάνοντες συνδυασμό αμιλοριδης-υδροχλωροθειαζίδης και αμελητέος κίνδυνος για τη φουροσεμίδη². Κατά πρώτον, στη μελέτη των Jensen et al., δεν υπήρξε επίδραση στην επίπτωση BCC και κατά δεύτερον δεν ενοχοποιήθηκε η φουροσεμίδη, αλλά μόνο η αμιλοριδη. Η αμιλοριδη, ένα καλιοσυνηρητικό διουρητικό, φαίνεται ότι απορροφά το μέγιστο στο φάσμα της UVA, η οποία και είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνη ως ακτινοβολία για την εκδήλωση SCC, όπως έχουν δείξει μελέτες ασθενών που έλαβαν για τη θεραπεία της ψωρίασης φωτοθεραπεία με ψωραλένιο (PUVA)^{2,3}.

Παράλληλα το 2010, δημοσιεύθηκε η μελέτη των Ruiter et al., που χρησιμοποίησε δεδομένα της μελέτης Rotterdam, σύμφωνα με την οποία, ο μεγαλύτερος κίνδυνος για BCC υπήρχε με τα διουρητικά υψηλής οροφής (high ceiling diuretics), δηλαδή με διουρητικά της αγκύλης, και μάλιστα σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό σε άτομα με προδιάθεση για ηλικιακά εγκαύματα, λαμβανομένων υπόψη εθνικότητας, φυλής, επαγγέλματος, χρώματος μαλλιών, χρώματος ματιών, αλλά και καπνίσματος⁴. Η πιθανή εξήγηση αφορά στη μείωση της ελάχιστης δόσης πρόκλησης ερυθήματος που μειώνεται με τη χρήση διουρητικών αγκύλης. Περαιτέρω, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η μη συσχέτιση των θειαζιδικών με BCC οφείλεται στο ότι τα θειαζιδικά δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές μέσω της UVB.

Ακολούθησε μια ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη, από 8 χώρες, το 2012, που εξέτασε 409 ασθενείς με SCC, 602 ασθενείς με BCC και 360 ασθενείς με μελάνωμα και 1.550 μάρτυρες, με χρήση ερωτηματολογίων. Οι θειαζίδες φάνηκε ότι διπλασιάζουν περίπου τον κίνδυνο για BCC (OR 2,04) και αυξάνουν μέτρια τον κίνδυνο για SCC (OR 1,66)⁵.

Την ίδια χρονιά οι Friedman et al. από τις ΗΠΑ εξέτασαν αναδρομικά σε βάθος 15ετίας, τη συσχέτιση καρκίνου του χείλους με αντιυπερτασικά φάρμακα⁶. Ο συγκεκριμένος καρκίνος είναι συνήθως SCC και εμφανίζεται στο κάτω χείλος λόγω της μεγαλύτερης έκθεσης στον ήλιο (Εικ. 1). Στη μελέτη



Εικόνα 1. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) κάτω χείλους.

εξετάστηκαν όλα τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση: διουρητικά, αναστολείς MEA, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και β-αναστολείς και ειδικότερα η υδρωχλωροθειαζίδη, μόνη ή σε συνδυασμό με τριαμπερένη, η λισινοπρίλη, η νιφεδιπίνη και η ατενολόλη. Η λισινοπρίλη και η τριαμπερένη είναι φωτοευαισθητοποιητές ουσίες όπως και τα θειαζιδικά διουρητικά. Στα συμπεράσματα της μελέτης, αποτυπώνεται ότι οι θειαζίδες αλλά και η νιφεδιπίνη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο χείλους, με τον κίνδυνο να αυξάνεται όσο αυξάνει η διάρκεια της θεραπείας. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι ο κίνδυνος δεν αποτυπώθηκε στις μεγάλες μελέτες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως η ALLHAT, επειδή ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου στα χείλη είναι σπάνιος^{6,7}.

Στη μελέτη των Robinson et al., που στηρίχθηκε στη λήψη ιστορικού για τη φαρμακευτική αγωγή από τους ίδιους τους ασθενείς, φάνηκε μέτρια συσχέτιση των θειαζιδικών με το SCC⁸. Συνολικά συμμετείχαν 5.072 ασθενείς οι οποίοι έδωσαν ιστορικό περιλαμβανομένων 1.906 μαρτύρων. Καταγράφηκαν 1.567 περιστατικά BCC και 1.599 περιστατικά SCC. Ο υψηλότερος κίνδυνος φάνηκε με τη μακροχρόνια χρήση γενικά καρδιαγγειακών φαρμάκων (OR = 1,4 με 95% CI = 1,0-1,8). Ο λόγος των πιθανοτήτων για το SCC ήταν ιδιαίτερα αυξημένος για τα διουρητικά γενικά (OR = 1,3, 95% CI = 0,9-2,0), τα θειαζιδικά διουρητικά (OR = 1,3, 95% CI = 0,7-2,4), και τα καρδιαγγειακά φάρμακα εκτός διουρητικών (OR = 1,3, 95% CI = 1,0-1,7).

Τη θολή αυτή εικόνα, επιδημιολογικών συσχέτισεων, ήρθε περαιτέρω να επιδεινώσει η μελέτη των Schmidt et al., από τη Δανία, όπου καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μακροχρόνιας χρήσης αποκλειστών των υποδοχέων

αγγειοτασίνης και μελανώματος αφενός, και μακροχρόνιας χορήγησης διουρητικών και SCC, με έμφαση όμως στα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μόνα τους ή σε συνδυασμό με θειαζίδες⁹.

Οι Nardone et al., σε μια μεγάλη μελέτη κοορτικής, κατέληξαν στο ότι υπήρξε σημαντική συσχέτιση τόσο για το BCC όσο και για το SCC μετά από έκθεση σε αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασίνης, αΜΕΑ ή θειαζίδες¹⁰. Εντυπωσιακό είναι ότι στη μελέτη τέθηκε θέμα και για τη σχέση των θειαζιδικών με το μελάνωμα για πρώτη φορά (OR = 1,82, 95% CI = 1,01-3,82).

Στη μελέτη των Pedersen et al., από τη Δανία που ακολούθησε, συμπεριλήφθηκε πληθυσμός με 71.533 περιπτώσεις BCC και 8.629 περιπτώσεις SCC, οι οποίοι αντιστοιχήθηκαν με 1.430.833 και 172.462 μάρτυρες, αντίστοιχα. Η υψηλή χρήση υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστική δόση) συσχετίστηκε με αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 1,29 (95% CI = 1,23-1,35) για το BCC και 3,98 (95% CI = 3,68-4,31) για το SCC. Παρατηρήθηκε μια σαφής σχέση της αθροιστικής δόσης τόσο για το BCC όσο και για το SCC. Η αθροιστική δόση 50.000 mg αντιστοιχεί σε 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης που λαμβάνεται καθημερινά για περίπου 11 έτη. Σημειώνεται ότι τα άλλα διουρητικά και αντιυπερτασικά δεν σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για καρκίνο δέρματος¹¹.

Η ίδια ερευνητική ομάδα είχε ήδη δημοσιεύσει το 2017 μελέτη που έδειξε συσχέτιση μεταξύ του SCC των χειλέων και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη¹². Συγκεκριμένα, 633 περιπτώσεις SCC των χειλέων αντιστοιχήθηκαν με 63.067 άτομα πληθυσμού ελέγχου, χρησιμοποιώντας μια στρατηγική δειγματοληψίας βάσει του κινδύνου (risk-set sampling strategy). Καταδείχθηκε μια σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με αναλογία πιθανοτήτων odds ratio (OR) 2,1 [95% CI = 1,7-2,6] για άτομα που έκαναν οποιαδήποτε χρήση, ενώ ο κίνδυνος φαινόταν να αυξάνει με μεγαλύτερες δόσεις odds ratio (OR) 3,9 (3,0-4,9) για υψηλή χρήση (περίπου 25.000 mg) και odds ratio (OR) 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (περίπου 100.000 mg).

Ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος είναι ένα σπάνιο συμβάν, μολονότι ο συχνότερος καρκίνος στους Καυκάσιους. Τα ποσοστά επίπτωσης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον φωτότυπο του δέρματος, που υποδηλώνει την ευαισθησία σε βλάβη από ακτινοβολία, αλλά και άλλους παράγοντες που οδηγούν σε διαφορετικούς αρχικούς κινδύνους και διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης σε

διάφορες χώρες. Με βάση τα αποτελέσματα των δύο τελευταίων επιδημιολογικών μελετών από τη Δανία, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αυξηθεί περίπου 4 έως 7,7 φορές για το SCC και 1,3 φορές για το BCC ανάλογα με την αθροιστική δόση της υδροχλωροθειαζίδης. Με βάση τα παραπάνω, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA/PRAC) εξέδωσε σχετική οδηγία τον Οκτώβριο του 2018.

Υπήρξε ωστόσο και μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Gandini et al., που έφτασε σε αντίθετα αποτελέσματα εξετάζοντας συνολικά 19 μελέτες¹³. Από την ανάλυση προέκυψε ότι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου σχετίζονται περισσότερο με ανάπτυξη καρκίνου δέρματος (summary relative risk, SRR = 1,14, 95% CI = 1,07-1,21), ενώ οι β-αναστολείς σχετίστηκαν οριακά με εμφάνιση μελανώματος (SRR = 1,21, 95% CI = 1,05-1,40). Δεν βρέθηκε συσχέτιση με διουρητικά, αΜΕΑ ή αναστολείς αγγειοτασίνης. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη ανάλυση για τα διουρητικά, φαίνεται να υπάρχουν θέματα μεθοδολογίας, καθώς λήφθηκαν υπόψη μόνο 6 μελέτες (Nardone et al., 2017, de Vries et al., 2012, Kaae et al., 2010, Westerdahl et al., 1996, Ruiter et al., 2010 Schmidt et al., 2015) και πολλαπλές εκτιμήσεις στηρίχθηκαν σε μια μελέτη που είχε την ίδια ομάδα μαρτύρων. Επιπλέον, δεν έγινε διάκριση μεταξύ των τύπων καρκίνου και δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδων¹⁴.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ο κύριος παθογενετικός περιβαλλοντικός παράγοντας για όλους τους τύπους καρκίνου δέρματος είναι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV), αν και ο τρόπος και ο ακριβής χρόνος της έκθεσης στον ήλιο σε σχέση με την πρόκληση καρκίνου διαφέρει από τύπο σε τύπο και εξαρτάται επίσης από τη γεωγραφική θέση και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Η εμφάνιση καρκίνου του δέρματος σχετίζεται στενά με το χρώμα του δέρματος. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ανοιχτόχρωμα άτομα, με ξανθά μαλλιά και γαλανά ή πράσινα μάτια. Έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι παράγοντες όπως το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η έκθεση σε αρσενικό, παράγωγα πίσσας και ψωραλένια, η παχυσαρκία, η χρήση φαρμάκων, η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών, το χρόνιο στρες καθώς και κάποια γενετικά σύνδρομα. Ο καρκίνος του δέρματος συνήθως διαγιγνώσκεται στους ηλικιωμένους, όπου και η χρήση πολλαπλών φαρμάκων είναι συχνή. Φάρμακα που επάγουν τη φωτοευαισθησία μπορεί να αυξήσουν

τον κίνδυνο για καρκίνο δέρματος, φαινόμενο που αποδίδεται στην πρόκληση βλάβης στο DNA⁵.

Πολλά φάρμακα έχουν δυνατότητα πρόκλησης φωτοευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των παραγών σουλφονουλιδίων που χρησιμοποιούνται στον ΣΔ, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, διάφορων αντιψυχωσικών, αντιμικροβιακών, ανθελονοσιακών, διουρητικών και καρδιολογικών φαρμάκων όπως η αμιωδαρόνη. Συχνά η φωτοευαισθησία προκύπτει από αντιδράσεις φωτοτοξικότητας που είναι οξυγονοεξαρτώμενες αλλά επίσης και μέσω φωτοαλλεργικών αντιδράσεων. Η UV-B προκαλεί συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο DNA ενώ η UV-A βλάπτει έμμεσα το DNA μέσω δραστηκών μορφών οξυγόνου. Η βλάβη της UV στο DNA, και επομένως ο κίνδυνος για BCC, ευνοείται σε ασθενείς με αυξημένη φωτοευαισθησία, οι οποίοι είναι πιθανότερο να υποστούν ηλιακά εγκαύματα εξαιτίας μείωσης της ελάχιστης δόσης πρόκλησης ερυθρήματος [Ruiter, 2010]. Η διαφορετική μέγιστη απορροφητικότητα στο φάσμα ακτινοβολίας μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές στη συσχέτιση των διάφορων φαρμάκων με τον κίνδυνο για καρκίνο δέρματος. Εναλλακτικά, η πιθανή καρκινογόνος δράση κάποιων από τα αντιυπερτασικά πιθανώς εξισορροπείται από άλλες αντικαρκινικές ιδιότητες που φέρουν, όπως είναι η αναστολή της αγγειογένεσης και της διήθησης του καρκίνου από τους αΜΕΑ και τους αναστολείς αγγειοτασίνης. Επιπλέον, μπορεί να συμβάλλουν διαφορές στη δοσολογία, στον χρόνο χορήγησης και στον χρόνο ημίσειας ζωής, καθώς και παράγοντες που δεν έχουν να κάνουν με την UV ακτινοβολία^{9,13}.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Τα διουρητικά βρίσκονται στην πρώτη γραμμή αντιυπερτασικής θεραπείας εδώ και δεκαετίες. Η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας έχει επιβεβαιωθεί μέσα από πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Η υπεροχή τους έναντι των άλλων αντιυπερτασικών στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας είναι τεκμηριωμένη¹⁵. Ο ΝΜΣC, από την άλλη, είναι αρκετά συχνός σε άτομα της λευκής φυλής, και ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν αυξημένη έκθεση στον ήλιο και προδιάθεση σε ηλιακά εγκαύματα. Η θνησιμότητα που εμφανίζει είναι ιδιαίτερα χαμηλή, ωστόσο, η νοσηρότητα μπορεί να είναι υψηλή λόγω τοπικής ιστικής καταστροφής και της υπολειπόμενης ουλωτικής διεργασίας. Η υψηλή επίπτωση και οι απαιτήσεις που προκύπτουν συχνά για αισθητική αποκατάσταση με

επεμβάσεις κάνουν το BCC να είναι ένας από τους πέντε πιο δαπανηρούς καρκίνους, παγκοσμίως.

Σύμφωνα με την οδηγία του ΕΜΕΑ, οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο ΝΜΣC του δέρματος. Θα πρέπει να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για εμφάνιση νέων βλαβών, να παρατηρούν μεταβολές σε ήδη υπάρχουσες βλάβες και να συμβουλευονται σχετικά τον δερματολόγο τους. Για τις ύποπτες αλλοιώσεις του δέρματος είναι πιθανό να απαιτηθεί η λήψη βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να περιορίζουν την έκθεση στο ηλιακό φως και την υπεριώδη ακτινοβολία (UV) και να χρησιμοποιούν μέτρα αντιηλιακής προστασίας (γυαλιά ηλίου, καπέλο, αντιηλιακά σκευάσματα) όταν εκτίθενται σε ηλιακό φως και τις υπεριώδεις ακτίνες (UV), ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι θεράποντες ιατροί ίσως χρειαστεί να επανεξετάσουν το ενδεχόμενο τροποποίησης της αγωγής με υδροχλωροθειαζίδη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν ιστορικό καρκίνου του δέρματος.

Από την άλλη, θα ήταν σκόπιμο να τονιστεί ότι πριν οποιαδήποτε τροποποίηση στην αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα υπέρ και τα κατά. Η ρύθμιση και επίτευξη των στόχων στην αρτηριακή πίεση δεν είναι πάντα εύκολη. Η απόφαση για αλλαγή θεραπευτικού σχήματος θα πρέπει να γίνεται με περίσκεψη.

Επιπρόσθετα, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες πρόσφατες μελέτες οι οποίες φέρνουν νέα δεδομένα για τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τη σχέση τους με την πρόκληση καρκίνου του μαστού και καρκίνου του πνεύμονα¹⁶. Ο καρκίνος μαστού είναι ορμονοεξαρτώμενος. Κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, ο μαστός κυκλικά εμφανίζει αύξηση και υποστροφή. Τα οιστρογόνα επιδρούν αυξητικά μέσω ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής (Fos/Jun, SP-1), με αποτέλεσμα σύνθεση πρωτεϊνών και κυτταρική αύξηση. Η υποστροφή διενεργείται μέσω εξαρτώμενων από τη μείωση του ασβεστίου διαύλων PCCA2, που οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και κυτταρική απόπτωση. Η αναστολή της ενδοκυττάριας εισόδου του ασβεστίου μέσω των αναστολέων διαύλων ασβεστίου θα προάγει την αύξηση του κυττάρου και πιθανώς την εμφάνιση καρκίνου μαστού. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε αυτούς που ελάμβαναν CCB (OR = 1,14, 95% CI =

1,02-1,27, $P = 0,02$). Τα ευρήματα αυτά ωστόσο χρειάζονται προσεκτική αξιολόγηση λόγω διάφορων συν-παραγόντων που πιθανώς εμπλέκονται. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και την έκδοση οδηγιών.

Στην ίδια κατεύθυνση κινείται και μια μετα-ανάλυση που συνδέει τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου με τον καρκίνο του πνεύμονα με συνολικό κίνδυνο (RR) 1,15 (95% CI = 1,01-1,32)¹⁷. Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα διαλευκάνουν την πιθανή αυτή συσχέτιση.

Συμπερασματικά πιστεύουμε ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά, στο πνεύμα των οδηγιών που εκδόθηκαν πρόσφατα από την ESH. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις πιθανές απώτερες παρενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων και να συμβουλεύουν κατάλληλα τους ασθενείς, ενημερώνοντας τους κατάλληλα και αποφεύγοντας βεβιασμένες αποφάσεις.

SUMMARY

German V, Rallis E, Kallistratos E

Skin cancer and antihypertensive drugs

Arterial Hypertension 2020; 29: 29-33.

Hypertension is a major global health issue and skin cancer is the most common malignancy in the western world. The role of thiazide diuretics in arterial hypertension is well documented and their use has been long since widespread. Recently, epidemiological studies incriminated thiazide diuretics regarding their relationship to non-melanoma skin cancer. In the current review we sought to critically approach the available data concerning the association of skin cancer with antihypertensive agents, to summarize current recommendations and to discuss concerns about possible changes in the therapeutic strategy that they may bring about.

Key-words: Skin cancer, basal cell cancer, squamous cell carcinoma, melanoma, malignant melanoma, antihypertensive drugs, diuretics, thiazides, calcium channel blockers.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaae J, Boyd HA, Hansen AV, Wulf HC, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(11): 2942-2949.
2. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sorensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case control study. *Br J Cancer* 2008; 99(9): 1522-1528.
3. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4): 553-562.
4. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer* 2010; 46(13): 2467-2472.
5. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167(Suppl 2): 1-13.
6. Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med* 2012; 172(16): 1246-1251.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack. *JAMA* 2002; 288 (23): 2998-3007.
8. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2013; 133(8): 1950-1955.
9. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8): 1545- 1554.
10. Nardone B, Majewski S, Kim AS, et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study. *Drug Saf* 2017; 40(3): 249-255.
11. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(4): 673-681.
12. Pottgard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282(4): 322-331.
13. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and metaanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 1-9.
14. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Pridaf X. Association between the use of thiazide diuretics and the risk of skin cancers: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Med Res* 2019; 11(4): 247-255.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39: 3021-3104.
16. Thakur AA, Wang X, Garcia-Betancourt MM, et al. Calcium channel blockers and the incidence of breast and prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(4): 519-529.
17. Rotshild V, Azoulay L, Zarifeh M, et al. The Risk for Lung Cancer Incidence with Calcium Channel Blockers: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2018; 41(6): 555-564.