

Η επίπτωση της λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 στους ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματικές παθήσεις

Οι ασθενείς με καρκίνο αποτελούν μια από τις ομάδες του πληθυσμού που θεωρούνται ιδιαίτερα ευάλωτες απέναντι στον COVID-19. Όμως δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα και αυτά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προέρχονται από σχετικά μικρές αναφορές ή από περιοχές όπου η θεραπείες για τον καρκίνο είναι διαφορετικές, με χρήση κυρίως παλαιότερων φαρμάκων (κλασική χημειοθεραπεία). Μελέτες από την Κίνα και την Ιταλία έδειξαν ότι ασθενείς με καρκίνο εμφάνιζαν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε περίπτωση νόσου COVID-19. Παρόλα αυτά δεν είναι σαφές ποιοι ασθενείς με καρκίνο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και ποιες θεραπείες είναι αυτές που τους κάνουν πιο ευάλωτους. Η χρήση νεότερων ανοσοθεραπειών για την θεραπεία του καρκίνου είναι πλέον ευρύτερα διαδεδομένη και στην Ελλάδα, όπου χιλιάδες ασθενείς λαμβάνουν ανοσοθεραπείες. Νεότερα δεδομένα από το Αντικαρκινικό Ινστιτούτο Memorial Sloan Kettering (MSKCC) στην Νέα Υόρκη, ένα από τα μεγαλύτερα αντικαρκινικά Νοσοκομεία του κόσμου, παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Σε μια αναφορά που δημοσιεύεται στον ιστότοπο <https://www.medrxiv.org/> (medRxiv 2020.05.04.20086322), ο Αναπληρωτής Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Ευστάθιος Καστρίτης** και ο Καθηγητής **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνόψισαν τα δεδομένα της μελέτης. Οι συγγραφείς ανέλυσαν την εμπειρία τους κατά τον πρώτο μήνα της πανδημίας στην πολιτεία της Νέας Υόρκη. Μέχρι την στιγμή της αναφοράς, η Πολιτεία της Νέας Υόρκης ανέφερε 180.458 περιπτώσεις SARS-CoV-2 και 9.385 θανάτους (έως τις 10 Απριλίου 2020). Από του νεκρούς, 8.4% ήταν ασθενείς με υποκείμενο καρκίνο. Από τις 10 Μαρτίου 2020, το MSKCC πραγματοποιούσε διαγνωστικά τεστ για SARS-CoV-2 σε συμπτωματικούς ασθενείς. Συνολικά, 423 ασθενείς με καρκίνο διαγνώστηκαν με COVID-19. Οι περισσότεροι (55.3%) ήταν άνω των 60 ετών. Οι πιο συχνές μορφές υποκείμενου καρκίνου των ασθενών με COVID-19 περιλάμβαναν συμπαγείς όγκους όπως καρκίνο μαστού (20%), ορθοκολικό καρκίνο (9%) και καρκίνο του πνεύμονα (8%). Τα λεμφώματα ήταν η πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια (12%). Πάνω από τις μισές περιπτώσεις COVID-19 αφορούσαν ασθενείς με μεταστατική νόσο (56%). Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με COVID-19 (55.3%) είχαν τουλάχιστον ένα από τα κλασικά υποκείμενα νοσήματα (υπέρταση, διαβήτη και καρδιαγγειακές παθήσεις). Τα συχνότερα συμπτώματα ήταν ο πυρετός (78%), ο βήχας (82%), η δύσπνοια (44%) και η διάρροια (26%), δεν διαφοροποιείται σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Από τους 423 ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19, οι 168 (40%) νοσηλεύτηκαν και οι 84 (20%) εμφάνισαν σοβαρή αναπνευστική νόσο, συμπεριλαμβανομένων 39 (9%) ασθενών που χρειάστηκαν διασωλήνωση στην ΜΕΘ. Επίσης αναφέρεται ότι σε επτά παιδιατρικές περιπτώσεις η COVID-19 ήταν ήπια και χωρίς επιπλοκές. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των επιβεβαιωμένων περιστατικών (case-fatality rate CFR) ήταν 9% (39 από 423). Τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ αυτών που χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν 23% (39 από 168) και μεταξύ αυτών που χρειάστηκαν εισαγωγή στην ΜΕΘ 33% (16 από 48), αντίστοιχα.

Οι συγγραφείς προσπάθησαν να εκτιμήσουν πιθανούς παράγοντες που να συνδέονται με ανάγκη νοσηλείας και με σοβαρή αναπνευστική νόσο (δηλαδή ανάγκη για χορήγηση οξυγόνου σε υψηλές ροές ή ανάγκη για διασωλήνωση/μηχανικό αερισμό). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η ηλικία > 65 έτη, η μη λευκή φυλή, η υποκείμενη αιματολογική κακοήθεια, και ένα σύνθετο μέτρο χρόνιας λεμφοπενίας ή / και

θεραπείας με κορτιζόνη και η χρήση ανοσοθεραπείας με αναστολείς των σημείων ελέγχου της ανοσολογικής σύναψης (αναστολείς του PD-1 ή του PD-L1 – immune check point inhibitors), σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας. Η υπέρταση ή / και η χρόνια νεφρική νόσος εμφάνιζαν επίσης οριακή σημασία. **Οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο COVID-19 ήταν η ηλικία >65 έτη και η χορήγηση ανοσοθεραπείας, αλλά όχι η πρόσφατη λήψη χημειοθεραπείας.** Τα τελευταία ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με προηγούμενες αναφορές από την Κίνα, όπου η λήψη χημειοθεραπείας εντός 30 ημερών πριν τη διάγνωση της COVID-19 είχε συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών. Σε ξεχωριστό μοντέλο, η κλινική εμφάνιση με εικόνα πρόσφατης έναρξης δύσπνοια και διάρροια ήταν προγνωστική για αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και σοβαρή ασθένεια.

Οι συγγραφείς διερεύνησαν περισσότερο την σχέση της χρήσης ανοσοθεραπείας με τη σοβαρότητα του COVID-19. Θεωρητικά η ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει διέγερση του ανοσοποιητικού και να επιδεινώσει τις εκδηλώσεις της COVID-19 που οφείλονται στην υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού και υπερβολική φλεγμονή. Οι αναστολείς της PD-1 και της PD-L1, που είναι αναστολείς της ανοσολογικής σύναψης, χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα αλλά και σε άλλους καρκίνους και μπορεί να προκαλέσουν απορρύθμιση του ανοσοποιητικού λόγω της υπερενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιτείνει ή να οδηγήσει σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μια βαριά επιπλοκή της COVID-19. Εξάλλου, τα φάρμακα που αναστέλλουν την PD-1 ή την PD-L1, έχουν συσχετιστεί με οξεία πνευμονική βλάβη με την μορφή πνευμονίτιδας, δηλαδή μια αυτοάνοσου τύπου βλάβη. Επιπλέον οι πνεύμονες προσβάλλονται κατεξοχήν από τον κορονοϊό και από εκεί εμφανίζονται συχνότερα οι σοβαρές επιπλοκές. Έτσι, ανέλυσαν την ανάγκη για νοσηλείας αναλόγως της χρήσης ανοσοθεραπείας και του τύπου του υποκείμενου καρκίνου (καρκίνος πνεύμονα έναντι καρκίνου σε άλλη θέση). **Η συχνότητα σοβαρής COVID-19 και νοσηλείας ήταν υψηλότερη και στις δύο ομάδες που έλαβαν ανοσοθεραπεία.** Βέβαια, αυτό το εύρημα θα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή λόγω του περιορισμένου αριθμού των αρρώστων που λάμβαναν ανοσοθεραπεία και της παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου σε υψηλό ποσοστό σε αρρώστους που χρειάζονται ανοσοθεραπεία. Τα περισσότερα από τα νοσήματα που αντιμετωπίζονται με ανοσοθεραπεία σχετίζονται με το κάπνισμα, οπότε οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνότερα πνευμονοπάθεια, έχουν λάβει ακτινοθεραπεία, και έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου και υποκείμενα νοσήματα. Μέχρι να είναι διαθέσιμα περισσότερα στοιχεία δεν θα πρέπει να τροποποιούνται οι αντικαρκινικές θεραπείες.

Η μελέτη αυτή αν και προέρχεται από ένα από τα πιο έγκυρα κέντρα έχει σοβαρούς περιορισμούς: είναι μια αναδρομική ανάλυση από ένα μόνο κέντρο σε μια ετερογενή ομάδα ασθενών με καρκίνο, με μικρή περίοδο παρακολούθησης, με πιθανές καθυστερήσεις στην αναφορά περιστατικών, ενώ 49 ασθενείς παραμένουν νοσηλευόμενοι κατά τη στιγμή της αναφοράς. Τέλος, καθώς οι μη-εντελώς απαραίτητες επισκέψεις και θεραπείες αναβλήθηκαν κατά την περίοδο της πανδημίας, τα διαγνωστικά τεστ έγιναν κυρίως σε συμπτωματικούς ασθενείς που χρειάστηκαν ή ζήτησαν ιατρική φροντίδα, οπότε υπάρχει η πιθανότητα να υπερεκτιμήθηκε η συχνότητα των σοβαρών περιπτώσεων COVID-19.

Ο κίνδυνος προσβολής από την COVID-19 είναι συνεχιζόμενος και έχει έμμεσες συνέπειες στην υγεία των ασθενών με καρκίνο, διαταράσσοντας σε πολλές περιπτώσεις την θεραπεία τους. Αυτή

η κατάσταση αναμένεται ότι θα διαρκέσει, αλλά η φροντίδα των ασθενών με καρκίνο θα πρέπει να συνεχιστεί εν μέσω της απρόβλεπτης απειλής του COVID-19. Πιθανόν οι εντατικοί έλεγχοι με διαγνωστικά τεστ και τα αυστηρά μέτρα ασφαλείας θα είναι απαραίτητα για την ασφαλή και συνεχή παροχή ογκολογικής φροντίδας.