Riziko vzniku nádorů při moderní léčbě roztroušené sklerózy – přehled literatury

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D.

Interní hematologická a Onkologická klinika FN Brno

Léčba roztroušené sklerózy léky nové generace je léčbou dlouhodobou, a tím vzniká i riziko vzniku tak závažných pozdních nežádoucích účinků, jako je vznik sekundárních (léčbou indukovaných) zhoubných nádorů. Zvýšené riziko vzniku malignit při imunosupresivní léčbě bylo prokázáno u pacientů léčených cytostatiky jako mitoxantron, methotrexát a cyklofosfamid, u imunosupresiv jako azathioprin, u modernější léčby však tento předpoklad nebyl zatím potvrzen. Uvádíme přehled známých dat o kladribinu, alemtuzumabu a teriflunomidu, kde nejsou zatím důkazy, které by jednoznačně podezření na tento nežádoucí účinek potvrdily nebo vyvrátily. Trvá proto nutnost pečlivých preventivních vyšetření stran přítomnosti nádorů před započetím této léčby, vzhledem k horší prognóze současně se vyskytující malignity a roztroušené sklerózy a na pečlivé sledování pacientů a hlášení všech, i pozdních možných nežádoucích účinků léčby, protože doba sledování je zatím ještě krátká.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, moderní léčba, riziko vzniku nádorů.

The risk of developing malignant tumors in the modern treatment of multiple sclerosis: a review of the literature

Treatment of multiple sclerosis with new generation drugs is a long-term treatment, resulting in monitoring and treatment as well as the risk of serious late side effects such as secondary (induced) malignant tumours. An increased risk of malignancy during immunosuppressive therapy has been demonstrated in patients treated with cytotoxic agents mitoxantrone (MX), methotrexate (MTX) and cyclophosphamide (CFA), immunosuppressive as azathioprine (AZA), however, this assumption has not been confirmed in more modern treatments. We present an overview of Cladribine, Alemtuzumab, and Teriflunomide, where data are not yet unambiguously suspected or rebutted. Therefore, there is a need for careful pre-screening of the parties for the presence of tumors prior to start of this treatment due to a worse prognosis of malignancy and multiple sclerosis and for careful monitoring of patients and reports of all and late potential adverse events treatment because the monitoring period is still short.

Key words: multiple sclerosis, modern treatment, risk of development cancer.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), charakterizované imunitní infiltrací, demyelinizací a ztrátou axonů (Frohman, 2006). Patofyziologie nemoci je velmi složitá, typické jsou různé stupně zánětlivé aktivity, snížení hustoty T buněk a zmnožení gliózy v CNS na zánětlivém podkladě. Na reakci proti CNS se účastní i NK-T buňky (nature killers), dendritické buňky, gd-T buňky (cytotoxické gamma delta T buňky) a žírné buňky včetně protilátek,

faktorů komplementu, cytokinů a hemokinů, což významně přispívá k neuroaxonálnímu poškození. Léčba první linie RS až do nedávné doby byla v podstatě zastoupena imunomodulačními léky, jako je beta interferon nebo glatiramer acetát, zatímco u pacientů s agresivnějšími klinickými stavy nebo u těch, co nereagovali na léčbu první linie, byly použity imunitní supresory (Ragonese, 2017). Dříve užívanými léky byly azathioprin (AZA), Mitoxantron (MX) a cyklofosfamid (CFA), které jsou již nyní voleny jako léčba po vyčerpání všech možností moderních nových cílenějších

léků. Tyto látky mají také široké užití v onkologii, odkud je znám i jejich prokancerogenní efekt při vzniku sekundárních malignit, který vyplývá z vlastního imunosupresivního účinku především na T lymfocyty. Podstatným faktorem je také délka užívání medikace, která je v léčbě RS významně delší než u onkologických onemocnění, což také zvyšuje i kumulativní dávku a tím i riziko vzniku pozdních nežádoucích účinků včetně indukovaných malignit. Bezpečnostní profil moderní léčby u RS, stejně jako vztah mezi onemocněním a rakovinou byl široce zkoumán,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D., brancikova.dagmar@fnbrno.cz

Interní hematologická a Onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 602 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 127–130

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2019

výsledky však nebyly jednoznačné. Rozdílné výsledky jsou pravděpodobně způsobeny metodologickými rozdíly v návrhu jednotlivých studií i obtížemi při výběru vhodné referenční skupiny pro srovnání a délkou sledování. Několik studií naopak dokonce prokazuje menší incidence nádorů u pacientů léčených pro roztroušenou sklerózu (Ragonese, 2017).

Incidence nádorů a roztroušená skleróza

Vztah mezi vznikem nádorů a roztroušenou sklerózou jako takovou by zkoumán v několika studiích a výsledky se velmi lišily. Například kohortová studie zahrnující pacienty s roztroušenou sklerózou na imunosupresivní léčbě (IS), kteří byli přijati na Neurologické oddělení Univerzity v Palermu pro minimálně tři prodělané infekční komplikace, zvýšené riziko malignit u této skupiny pacientů prokazovala (Ragonese, 2017). Na celkové kohortě 531 pacientů s RS (346 žen a 185 mužů) byl výskyt nádorů celkově 2,26 % (u žen 2,02 %, u mužů 2,7 %). Riziko vzniku malignity bylo vyšší ve srovnání s hodnotami pozorovanými u stejného počtu pacientů, kteří nebyli vystaveni léčbě IS, a riziku u zdravé populace na Sicílii u podobných věkových skupin (hazard ratio HR: 11,05, CI 1,67–73,3, $p = 0,013$). Jako imunosupresivní léčba byly hodnoceny methotrexát (MTX), cyklofosfamid (CFA) a azatioprin (AZA) (Ragonese, 2017).

Metaanalýza z roku 2017, která vycházela z článků a abstrakt uvedených v databázích PUBMED, SCOPUS a databáze EMBASE se nevztahovala jen na tuto léčbu. K analýze bylo zařazeno celkem 38 studií, ale odhady výskytu a prevalence se podstatně lišily u většiny nádorů. Nejvyšší výskyt měly maligní nádory děložního čípku, prsu a zažívacího traktu stejně jako u většinové populace, tak u populace léčené pro RS. Riziko meningeomů a rakoviny močového systému bylo vyšší u IS léčených (incidence 0,41 %), zatímco riziko karcinomu pankreatu, vaječníků, prostaty a varlat bylo v této skupině nižší u léčených než u neléčených. Celkově i přes heterogenitu analyzovaných dat bylo riziko analyzované populace – pacientů s roztroušenou sklerózou různě léčených 4,39 % (95 % CI: 2,67–6,1 %), což je méně než u ostatní stejně staré populace (Marrie, 2015). Případová kontrolní studie s využitím poštovního průzkumu skupiny pacientů s RS analyzovala 1 574 odeslaných dotazníků a 1 568

kontrol, které byly prospektivně shromážděny mezi jednotlivými pacienty v jednom neurologickém oddělení Fakultní nemocnice Clermont-Ferrand léčených 2014–2015. Analyzované skupiny byly vyvážené co do věku, pohlaví a historie kouření a konzumace alkoholu. U pacientů s RS, ale neléčených, bylo 12,3 % pacientů s nově vzniklým nádorem, zatímco 7,32 % bylo u pacientů léčených. V léčbě byly užity kromě CFA, MTX a MTX i teriflunomid, interferon beta, fingolimod a rituximab. Významnými faktory byl pouze věk a ženské pohlaví, abúzus alkoholu a tabáku byl stejný v obou ramenech (Moisset, 2017).

Kladribin

Kladribin je syntetický purinový analog cytotoxický pro lymfocyty a v menší míře pro monocyty a hematopoetické buňky. V důsledku toho lék může způsobit snížení počtu T a B buněk závislých na dávce trvajících měsíce až roky. V léčbě roztroušené sklerózy je vzniklá selektivní lymfopenie základním cílem. Důkazy z rozsáhlé studie fáze III (CLARITY) naznačují, že kladribin je vysoce účinným v léčbě RS, přičemž 45 % pacientů nemá po 96 týdnech žádné známky aktivity onemocnění již po dvou cyklech léčby. Tato účinnost je srovnatelná s neefektivnějšími léky, ale vzhledem k nežádoucím účinkům může být léčba spojena se zvýšeným rizikem život ohrožující infekce. Vzhledem k nejistotě ohledně možné zvýšené incidence nádorů při léčbě perorálním kladribinem byla provedena metaanalýza porovnávající riziko nádorů u pacientů léčených kladribinem v registrační studii CLARITY a jejich srovnání se skupinou pacientů s jinými používanými léky (Pakpoor, 2015). Skupina pacientů pocházející ze studie CLARITY měla 1 326 dospělých s relabující RS, kteří byly náhodně zařazeni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě orálním kladribinem (3,5 mg/kg nebo 5,25 mg/kg) nebo placebem. Po 96 týdnech byla u pacientů s vysokým a nízkým kladribem signifikantně snížena roční míra relapsů (0,14 a 0,15 oproti 0,33 s placebem). Kromě toho kladribin prokázal statisticky významné snížení jak rizika progresu choroby až do vzniku progresivní invalidity, tak počtu mozkových lézí na MRI. Lymfopenie, většinou mírná až středně závažná byla častější u osob, které byly zařazeny do skupin s kladribinem s vysokou a nízkou dávkou (32 a 22 oproti 2 % s placebem). Jeden pacient léčený ve skupině s kladribinem zemřel

na fatální reaktivaci latentní tuberkulózy, zatímco u dvaceti jiných pacientů se rozvinula non-fatální reaktivace latentní infekce herpes zoster. Kromě toho se benigní nebo maligní novotvary vyskytly u deseti pacientů zařazených do ramene s kladribinem, ale u nikoho ve skupině s placebem. Jeden pacient skupiny léčených kladribinem zemřel na rakovinu pankreatu. Celkově byl výskyt závažných nežádoucích účinků vyšší ve skupinách s kladribinem než u skupiny s placebem (9 versus 6 %). Do metaanalýzy studií fáze III u licencovaných léků na RS a studie fáze III kladribinu (CLARITY) bylo zahrnuto jedenáct studií. Zkoumaná léčba zahrnovala kladribin, dimethylfumarát, fingolimod, teriflunomid, natalizumab, alemtuzumab a glatiramer acetát. Výskyt malignit ve studii s kladribinem – studii CLARITY (0,34 %) nebyl zvýšen ve srovnání se všemi ostatními skupinami léčivých přípravků, ať už se jedná pouze o placebo kontrolované studie (0,6 %, $p = 0,4631$) nebo všechny studie, včetně těch s aktivním srovnávacím ramenem (0,67 %, $p = 0,3669$). Ve skupině s placebem CLARITY nebyla hlášena žádná nově vzniklá malignita, zatímco u všech ostatních skupin v ramenech s placebem činil výskyt malignit 1,19 % ($p = 0,0159$). Ve skutečnosti tedy nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu malignit ve skupině s placebem a s účinnou látkou (Marrie, 2015), a to ani po dvouletém sledování (Giovannoni, 2017). Lék byl zaregistrován agenturou EMEA 22. srpna 2017 s omezením pro pacienty s aktivně léčenou malignitou (Comi, 2016).

Alemtuzumab

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, proti buňkám s CD 52. Alemtuzumab prokázal vysokou účinnost v několika klinických studiích. Riziko relapsu a bylo významně sníženo ve studiích fáze II CAMMS223 a fáze III CARE MS I a CARE MS II. Po dokončení jednoletého léčebného cyklu vykazoval alemtuzumab trvalý účinek. I když účinnost alemtuzumabu byla široce prokázána, při jeho užívání bylo hlášeno několik závažných nežádoucích účinků, a to hlavně alergické reakce při infuzi a zvýšený výskyt infekcí. Byla hlášena i autoimunitní onemocnění – především zánět štítné žlázy, idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), autoimunitní nefropatie. Nekrotizující leukoencefalopatie a akalkulózní cholecystitida byly pozorovány méně často (Cuker, 2014). Vzhledem k bezpečnostnímu

profilu je alemtuzumab obvykle vyhrazen pacientům s vysoce aktivním onemocněním, kteří měli nedostatečnou odpověď na dva nebo více linií léčby.

Alemtuzumab se podává intravenózní infuzí 12 mg denně po dobu pěti po sobě jdoucích dnů (celkem 60 mg) na začátku léčby, po 12 měsících později o 12 mg denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů (celkem 36 mg). Je indikována premedikace glukokortikoidy (1 g methylprednisolonu) během prvních tří dnů léčby, která vyžaduje pečlivé sledování (pro možnost alergické reakce, rozvoje ITP a vzniku různě závažné nefropatie) a profylaxi infekce herpesvirem (perorální aciklovir 200 mg dvakrát denně) během léčby a několik týdnů po jejím ukončení. Pacienti by měli být informováni o příznacích ITP a nutnosti okamžitě informovat lékaře, pokud se vyvinou (Gaitán, 2017). Dále je nutno při dlouhodobém sledování (48 měsíců po poslední dávce) kontrolovat krevní obraz a diferenciální rozpočet, protože i po takové době se může rozvinout nedostatečnost kostní dřeně s důsledkem rozvoje závažných infekcí a autoimunitních poruch (Guarnera, 2017). Bylo analyzováno šest jednoramenných studií, kde byl užít alemtuzumab v léčbě refrakterní chronické lymfatické leukemie po selhání fludarabinu, kdy celková odpověď byla zaznamenána u 38 % nemocných (kompletní odpověď u 6 %; částečná odpověď u 32 %). Nežádoucí účinky, hlavně infekční, byly závažné, zvýšený výskyt nádorů při léčbě alemtuzumabem nebyl ale dostatečně prokázán (13). Byl zaznamenán malý rozdíl v incidenci sekundárních malignit – ve skupině s alemtuzumabem 2,8 % versus 0,9 % ve skupině kontrolní s interferonem beta (INF). Ve studii CARE MS bylo zjištěno 0,5 % zhoubných nových nádorů v rameni s alemtuzumabem 12 mg a žádný v rameni s INF β. Ve studii CARE MS II však bylo 0,6 % nových malignit v rameni s alemtuzumabem 12 mg, ale zase 1,5 % v rameni s INF β 1a. Při metaanalýze 1 486 pacientů alemtuzumabem léčených ve všech analyzovaných klinických studiích se u 29 pacientů rozvinul nádor. U šesti pacientů I klinického stadia nádoru štítnice (byl zjištěn 10–41 měsíců po poslední infuzi), dále šest pacientů mělo kožní bazaliom, pět pacientek nádor prsu a čtyři pacienti měli prokázán melanom (Guarnera, 2017).

Teriflunomid

Teriflunomid je aktivní metabolit leflunomidu, který inhibuje biosyntézu pyrimidinu a narušuje interakci T buněk s buňkami prezentujícími

antigen. Účinnost teriflunomidu pro léčbu RS byla prokázána v několika randomizovaných kontrolovaných studiích. Ze studie TEMSO u 1 088 dospělých (ve věku 18 až 55 let) s recidivujícím RS, ve studii TOWER s více než 1 100 dospělými (ve věku 18 až 55 let) s recidivujícími formami RS byl teriflunomid podáván v různých dávkách (7 mg nebo 14 mg jednou denně s mediánem léčby více než 550 dnů). Nejčastější nežádoucí účinky teriflunomidu byly průjem, nauzea, zhoršená kvalita vlasů a zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Vzhledem k riziku hepatotoxicity by pacienti se známým onemocněním jater neměli být léčeni teriflunomidem. Vzhledem k riziku teratogenity je teriflunomid kontraindikován u žen, které jsou těhotné, a ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Teriflunomid může zůstat v séru po dobu až dvou let. Je třeba se vyvarovat těhotenství, dokud sérová koncentrace teriflunomidu neklesne pod 0,02 mg/l. Navzdory tomu nebyly v těhotenství zaznamenány žádné důkazy o poškození plodu u dětí narozených mužům nebo ženám užívajících tento lék (Huang, 2015).

Po devítiletém sledování studie fáze III TEMSO bylo u léčených teriflunomidem zaznamenáno 0,01 % malignit (medián sledování 5,2 roku) v této skupině, zatímco u ostatní populace pacientů s RS se maligní nádory vyskytovaly u 0,11 % pacientů (medián sledování 35,1 let) (O'Connor, 2016). V analýze z roku 2016 byly zaznamenány ve skupině s placebem nádory štítnice, cervixu a prsu, v léčené skupině s teriflunomidem jen jedna prekanceróza na čípku (Comi, 2016).

Závěr

Při léčbě roztroušené sklerózy kladribinem, alemtuzumabem a teriflunomidem není jednoznačný důkaz o zvýšeném výskytu malignit a to ani při léčbě, ani v následném poléčebném sledování, i když první publikované práce tuto možnost naznačovaly. Podle některých metaanalýz je udávané riziko onemocnění zhoubným nádorem u pacientů léčených na roztroušenou sklerózu dokonce nižší než v ostatní populaci. Údaje tedy nejsou jednoznačné. Rozhodně nelze doporučit léčbu těmito preparáty spolu s léčbou aktivního nádorového onemocnění. Souběžný výskyt aktivní malignity a roztroušené sklerózy vždy zvyšuje

riziko nežádoucích účinků protinádorové léčby, tak jako každá imunosuprese, a pacienti s těmito dvěma chorobami souběžně spadají do skupiny se špatnou prognózou stran léčné malignity, informací o léčbě této skupiny pacientů však zatím není dostatek, obzvláště pro pacienty s RS léčené moderními léky (Lalmohamed, 2012). Průkaz zvýšeného vzniku sekundárních malignit je obtížný, protože je nutno analyzovat jednak rizika individuální, dané geneticky u jednotlivců, a také rizikové chování, především kouření a abúzus alkoholu, stejně jako věk v analyzované populaci léčené i neléčené.

Diskuze

I přes velký objem zařazených pacientů ve studiích je výskyt malignit velmi malý a patří mezi tzv. pozdní nežádoucí efekty léčby. U novějších léků je možné, že doba sledování (3,5–5,6 roku) není ještě dostatečně dlouhá, pravděpodobně bychom očekávali přesnější čísla po deseti letech (stejně jako u sekundárních malignit při léčbě tumorů dětského věku a mladých dospělých). Dalším problémem je jednak nedostatečná charakteristika populace, ke které se data o incidenci mají vztahovat. Nemáme také dostatek dat o léčbě pacientů se současným výskytem obou chorob – roztroušené sklerózy a zhoubného nádoru, leukemie nebo lymfomu. Současná nutnost imunosupresivní a protinádorové léčby zvyšuje riziko jejích nežádoucích účinků časných i pozdních, přesná data a doporučení ale nemáme. Zatím lze vždy apelovat na důkladné preventivní vyšetření dle všeobecných doporučení před započetím léčby a důsledné preventivní onkologické kontroly dle všeobecných doporučení po celou dobu léčby i po ní. Zatím není dostatek dat pro zařazení dalších preventivních vyšetření pro tuto skupinu nemocných, i když si vždy lze při podezření na zvýšené riziko výskytu nádorů v rodině nebo u konkrétního pacienta vyžádat konzilium onkologa v příslušné onkologické ambulanci pro pacienty se zvýšeným rizikem, kde plán preventivních postupů mohou pomoci individualizovat.

Velmi důležité je také postmarketingové sledování včetně pečlivého hlášení vzniku nežádoucích účinků, především nový výskyt zhoubného nádoru, protože doba sledování od ukončení léčby do vzniku indukovaného maligního nádoru může být i více než deset let.

LITERATURA

1. Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Miller AE, Wolinsky JS, O'Connor PW, Benamor M, Dukovic D, Truffinet P, Leist TP. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult. Scler. Rel. Disord.* 2016; 5: 97–104.
2. Cuker A, Stasi R, Palmer J, Oyuela P, Margolin D, Bass A. Successful detection and management of immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis (P2.198). *Neurology* 2014; 82: 2.198.
3. FDA warns about rare but serious risks of stroke and blood vessel wall tears with multiple sclerosis drug Lemtrada (alemtuzumab).
4. Fraser G, Smith CA, Imrie K, Meyer R, Hematology Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2007; 14(3): 96–109.
5. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 942–955.
6. Gaitán MI, Ysraelit MC, Correale J. Neutropenia in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Alemtuzumab. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1143.
7. Giovannoni G, Soelberg, Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckemann P, Comi G, Dangond, Adenijini AK, Vernerssch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2017 Aug 1.
8. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 871–879. Published 2017 Jul 14.
9. Huang O, Zhang W, Zhi Q, Xue X, Liu H, Shen D, Jiang M. Featured Article: Teriflunomide, an immunomodulatory drug, exerts anticancer activity in triple negative breast cancer cells. *Experimental Biology and Medicine*, 2015; 240(4): 426–437.
10. Kebir S. Prospective observational long-term safety registry of multiple sclerosis patients who have participated in cladribine clinical trials (PREMIERE). *ClinicalTrials.gov*. 2013.
11. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, Uitdehaag BM, Leufkens HG, De Boer A, De Vries F. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 1007–1014.
12. Marrie RA, Rieder N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Riengold SC, Cutter G, Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis" Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2015; 21(3): 294–304.
13. Merck. Cladribine Tablets Receives Positive CHMP Opinion for Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. www.prnewswire.co.uk. Retrieved 2017–08–22.
14. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebrun-Frenay C, Lesage FX, Duthell F, Taithe F, Clavelou P. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188120.
15. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, Lebrun-Frenay C, Mares J, Benamor M, Thangavelu K, Liang J, Truffinet P, Lawson JS. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study *Neurology* 2016; 86(10): 920–930.
16. Pakpoor J, Disanto G, Ataman DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2015; 2(6): e158.
17. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, Mazzola MA, LoRe V, LoRe M, Realmuto S, Alessi S, D'Angello M, Savettieri G, Salemi G. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 155.