

Sclerosi multipla e patologia neoplastica

Nicola De Rossi

Centro SM di Riferimento regionale per la Lombardia, Spedali Civili Brescia, P.O. Montichiari (BS)

Premessa e dati di studi di popolazione non trattata

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurologica cronica la cui eziologia ad oggi non è ancora ben conosciuta; la malattia è autoimmune con aggressività nei confronti della mielina e la distruzione degli assoni nel sistema nervoso centrale. Il sistema autoimmune, in particolar modo le cellule regolatorie T (*Treg*)⁽¹⁾, gioca un ruolo centrale sia nel tumore che nella SM ed è perciò biologicamente plausibile ritenere che la SM possa essere associata ad un alterato rischio neoplastico⁽²⁾.

Tra gli anni '90 e gli inizi del 2000 furono effettuati studi sulla SM in pazienti non ancora esposti (o esposti solo per breve periodo) a terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs) e che quindi potevano fornire un dato "naturale" della relazione fra SM e tumori; tuttavia, gli studi sull'incidenza e la prevalenza delle neoplasie nella popolazione SM produssero risultati contrastanti o inconsistenti

nella maggior parte delle pubblicazioni. Fra gli studi che riportavano l'incidenza di tumore, le stime hanno prodotto dati variabili dallo 0,5% al 10,55%, con una media complessiva del 4,39%. Allo stesso modo, la prevalenza del rischio tumorale variava dallo 0,01% al 16,4%, per una media stimata del 2,23%. Alcuni ampi studi di popolazione hanno associato la SM ad un rischio di tumore maggiore⁽³⁾ o indifferente⁽⁴⁾ rispetto a quanto atteso nella popolazione generale. Ampia variabilità è stata riscontrata anche rispetto ai dati inerenti al rischio tumorale sesso-specifico: alcuni Autori hanno segnalato una riduzione del rischio tumorale nelle donne⁽⁵⁾, altri solo negli uomini⁽⁶⁾; un piccolo studio su una coorte di pazienti israeliani riporta una diminuzione del rischio tumorale nelle donne, ma non nei maschi⁽⁷⁾. Da segnalare, infine, che vi sono pubblicazioni che non trovano alcuna differenza del rischio tumorale fra maschi e femmine⁽⁸⁾. Nonostante

questa rilevante variabilità, e sebbene i dati siano statisticamente non significativi, complessivamente è possibile affermare che il rischio tumorale è più spesso riportato come ridotto nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale, così come il rischio di mortalità associata al tumore⁽⁹⁻¹²⁾. Negli anni sono state formulate possibili ipotesi riguardo a questo riscontro: molti Autori ritengono verosimile pensare ad un possibile "effetto collaterale" dell'ipervigilanza del sistema immunitario che verrebbe "deviato" verso patologie autoimmuni piuttosto che tumorali; è possibile anche che la predisposizione genetica per la SM abbia un effetto protettivo nei confronti della patologia neoplastica; infine si ipotizza che i pazienti con SM siano più attenti ad uno stile di vita sano, che li porta a correggere eventuali fattori di rischio ben noti anche per le patologie neoplastiche (maggiore attività fisica, minor assunzione di alcool e di tabacco, attenzione alla dieta, etc.).

Sclerosi multipla e tumori specifici

Una metanalisi del 2015 dei maggiori studi epidemiologici ha permesso di ricavare dati di incidenza e prevalenza dei singoli tumori nella popolazione SM⁽¹³⁾. Va segnalato, tuttavia, che la complessità nell'analizzare il rischio di tumore nei pazienti con SM è giustificata da diversi fattori che ora andremo ad evidenziare. Innanzitutto, la relativa povertà di stime di rischio sesso-, età- ed etnia-specifiche, che sono assenti nella maggior parte degli studi di popolazione, non consentono di effettuare una comparazione adeguata fra la popolazione SM e quella generale.

In secondo luogo, nella quasi totalità degli studi di confronto con la popolazione generale non vengono tenuti in considerazione i comuni fattori di rischio tumorali come il fumo, l'attività fisica, la dieta e l'esposizione alle DMTs. Quale terzo fattore va sottolineato che il periodo di *follow-up* spesso differisce nei diversi studi, così come appare differente l'età media nella quale viene analizzata la popolazione SM rispetto a quella generale.

Nonostante questi limiti che potrebbero giustificare le notevoli differenze di rischio osservate, analizzando singolarmente i vari tipi di neoplasia, i tumori al seno, quelli del tratto digerente (in particolare i tumori del colon-retto e dello stomaco), del polmone e della prostata sono quelli maggiormente rilevati nella popolazione SM; nel gruppo specifico del sesso femminile, i tumori maggiormente segnalati sono a carico della mammella, della tiroide e della cervice uterina; al contrario il rischio dei tumori pancreatici, ovarici, prostatici e testicolari è più basso di quanto atteso. In modo abbastan-

za costante nelle varie pubblicazioni, i tumori encefalici, in particolare il meningioma, e le neoplasie delle vie urinarie appaiono avere un'incidenza più elevata rispetto a quanto atteso, indipendentemente dal sesso (Figg. 1, 2).

La relazione fra SM e il rischio di tumori si conferma un argomento complesso, come osservato in altre malattie infiammatorie croniche. Un'inflammazione cronica e persistente potrebbe avere un effetto tumorigenico; per esempio, è

ben nota l'associazione fra malattie infiammatorie croniche intestinali e il rischio aumentato di tumore del colon-retto. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide il rischio di tumori onco-ematologici e polmonari è aumentato⁽¹⁴⁾, mentre il rischio di tumori mammari, ovarici e del colon-retto è ridotto⁽¹⁵⁾. Allo stesso modo, nella popolazione di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico viene segnalato un incremento del rischio di tumori onco-ematologici, dei polmoni e della vulva⁽¹⁴⁾,

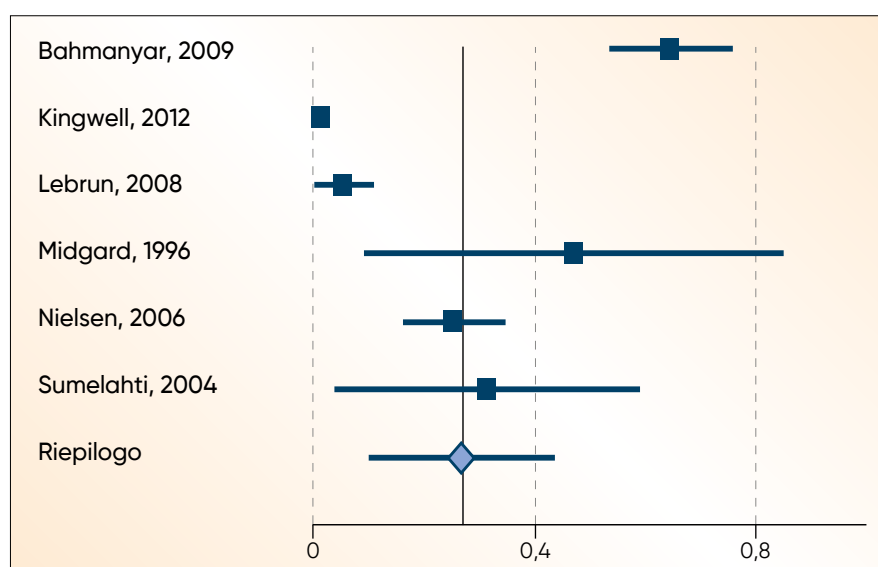


Figura 1. Incidenza del tumore all'encefalo (%) nei pazienti con SM negli studi di popolazione (da Ref. 13).

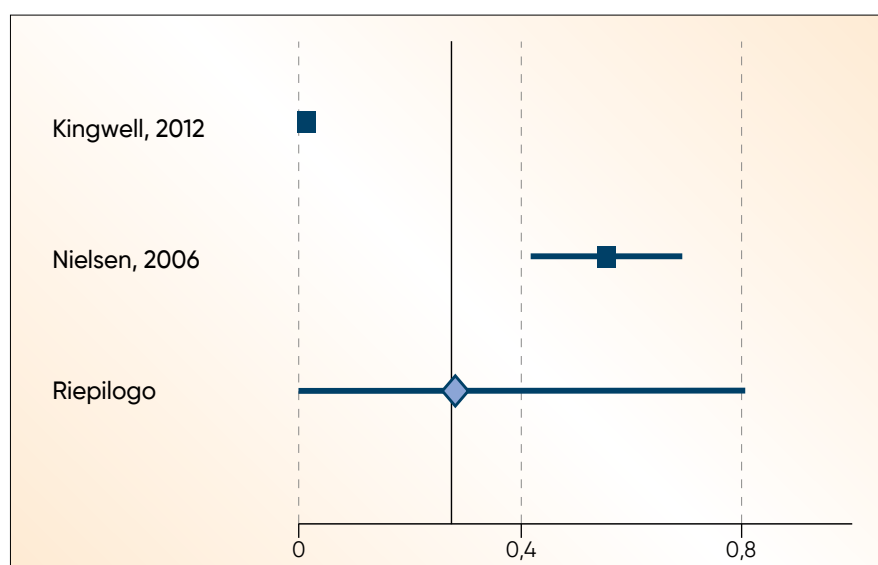


Figura 2. Incidenza del tumore alle vie urinarie (%) nei pazienti con SM negli studi di popolazione (da Ref. 13).

mentre appare ridotto il rischio di tumore alla mammella, ovarico e endometriale ⁽¹⁶⁾. Così, anche nella SM, una maggiore incidenza di tumori encefalici o del tratto urinario potrebbe essere giustificata da processi infiammatori cronicizzati; una cronica irritazione delle vie urinarie dovuta a disfunzioni sfinteriali e/o infezioni recidivanti potrebbe spiegare la maggior incidenza dei tumori delle vie urinarie nei pazienti con SM. Bisogna sottolineare, comunque, la possibilità che il maggior riscontro di lesioni tumorali encefaliche o delle vie urinarie possa riflettere un errore di riscontro diagnostico dovuto alla maggiore frequenza con cui i pazienti affetti da SM effettuano controlli laboratoristici-strumentali all'encefalo (monitoraggio periodico di risonanza) o alle vie del tratto urinario.

Tumori e terapia per la sclerosi multipla

Il possibile ruolo delle DMTs, siano esse immunomodulanti (IM) o

immunosoppressive (IS), sull'incidenza del rischio tumorale non è stato adeguatamente studiato; il numero delle segnalazioni spontanee è basso rispetto a quanto atteso, probabilmente perché i medici non effettuano sistematicamente la segnalazione dell'evento avverso tumorale nei pazienti trattati con terapie specifiche per la SM (Tab. 1) ⁽¹⁷⁾. A rendere maggiormente complesso il quadro, va segnalato che molti farmaci usati nel trattamento della SM sono stati studiati, o addirittura utilizzati, per la loro potenziale attività anti-neoplastica. Esempi di quanto appena detto includono DMTs come dime-tilfumarato, che induce necroptosi nelle cellule del tumore al colon, fingolimod, che è stato studiato in vari tipi di tumore per aumentare l'efficacia di altri farmaci antineoplastici, e teriflunomide, che ha mostrato di possedere attività antitumorali contro le cellule triple negative del tumore mammario. Il mitoxantrone è un farmaco anti-neoplastico ben conosciuto, così come l'alemtu-

zumab (e in modo simile anche la cladribina), farmaco di derivazione onco-ematologica utilizzato per il trattamento della leucemia linfoide. Uno studio francese caso-controllo ha riportato che, tra i pazienti con SM, il 7,32% ha avuto una diagnosi di tumore rispetto al 12,63% del gruppo di controllo ⁽¹⁰⁾, osservando quindi che l'uso delle DMTs, indipendentemente dal decorso di malattia, non appare associarsi ad un aumentato rischio tumorale, anche quando vengono presi in considerazione l'assunzione di alcool o il consumo di tabacco.

Terapie iniettive di primo livello

L'interferone (IFN) e il Glatiramer Acetato (GA) sono le terapie di prima introduzione nella gestione della SM: i dati degli studi registrativi dell'IFN β e del GA, risalenti ai primi anni '90, non riportano un aumentato rischio di tumori. Un ampio studio inglese su una popolazione di 5.146 pazienti con SM-RR trattati con IFN

Farmaci	Pazienti esposti ai trattamenti	Pazienti con neoplasia dopo diagnosi di SM ed esposti al trattamento	P	Rischio relativo	Errore standard	IC 95% del RR
Nessun trattamento	11,724	7	-	1	-	-
Azatioprina	1,311	34	0.04	1.9	1.1	1.7-3.4
Metotrexate	847	27	0.06	1.2	1.5	1.9-4.3
Mitoxantrone	1,243	28	0.06	1.7	1.3	1.4-3
Micofenolato	261	3	0.94	0.3	1.1	0.1-2.4
Ciclofosfamide	1,752	34	10.05	1.9	1.2	1.3-2.6
Natalizumab	820	4	0.18	0.5	1.1	0.1-0.9
Interferone β -1a sc	2,074	18	0.14	0.8	1.6	0.3-2
Interferone β -1a im	3,717	34	0.13	0.8	1.6	0.2-2.1
Interferone β -1b	2,609	25	0.18	0.8	1.6	0.3-2
Glatiramer acetato	1,646	16	0.13	0.9	1.5	0.6-2.2

Tabella 1. Numero di pazienti trattati e cancro nel database EDMUS 2011 (modificato da Ref.17).

e seguiti per un *follow-up* medio di 9,5 anni, non ha mostrato una significativa differenza del rischio tumorale fra i pazienti SM trattati e i controlli. C'era una tendenza non statisticamente significativa a un rischio aumentato di tumore mammario nei pazienti esposti alla terapia con IFN β , ma nessuna evidenza di un effetto dose-dipendente.

In uno studio israeliano, le femmine affette da SM trattate con GA sono state associate ad un elevato rischio di tumori mammari. Questi dati non sono stati successivamente confermati: nella coorte dei pazienti studiati nel *French CARIMS* non è stato descritto alcun aumento del rischio di tumore mammario, nemmeno nei pazienti con lunga storia di terapia con GA. Le segnalazioni fatte a livello europeo, come riportate dal sito *web EudraVigilance* (aggiornate a gennaio 2019), riportano 3.527 casi di tumore segnalati per la terapia con IFN β (7,98% del totale delle segnalazioni); quelle del GA rappresentano il 5,10%.

Terapie orali di primo livello

Dimetilfumarato (DMF) e teriflunomide (TERI) sono farmaci orali di recente introduzione nell'armamentario del neurologo che segue i pazienti con SM. Il meccanismo d'azione del DMF non è ad oggi ancora ben compreso, ma diversi studi dimostrano proprietà anti-infiammatorie e immunomodulanti del farmaco, che sarebbe in grado di ridurre l'attivazione delle cellule immunitarie e di promuovere il rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta a stimoli infiammatori. Ad oggi vi sono pochi dati disponibili riguardo al potenziale effetto neoplastico nei pazienti trattati con DMF; sul sito *web Eudra*

Vigilance, su 12.640 segnalazioni di eventi avversi (dati aggiornati a gennaio 2019), 724 sono eventi avversi di tipo neoplastico, il 5,81% del totale delle segnalazioni.

Il meccanismo della TERI, invece, è ben compreso e comporta l'inibizione della sintesi delle pirimidine, determinando un'immunosoppressione selettiva e conseguente riduzione della conta linfocitaria; è quindi teoricamente pensabile che il farmaco possa associarsi ad un rischio tumorale. Tuttavia, ad oggi, l'analisi dei dati degli studi preclinici e registrativi non riporta un aumentato rischio tumorale; TERI non è stata associata ad un effetto mutagenico *in vitro* o clastogenico *in vivo* e nessuna evidenza di carcinogenesi è stata osservata nei ratti e nei topi. Nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci, vi sono riportati 246 casi di tumore, meno del 4% delle segnalazioni totali.

Fingolimod

Vari tipi di tumore sono stati variabilmente associati all'uso del fingolimod (FTY), ma il numero maggiore delle segnalazioni correla con diversi tipi di tumori cutanei. Nello studio FREEDOMS sono stati segnalati 12 tumori (5 carcinomi a cellule basali, 4 tumori mammari, 3 melanomi) rispetto ad un solo tumore nel gruppo controllo trattato con IFN β (un carcinoma a cellule basali). Uno studio danese riporta 5 casi di melanoma maligno a diffusione superficiale, con un'incidenza più elevata di quanto atteso. La pubblicazione dei dati a 4,5 anni di *follow-up* dello studio TRANSFORM mostra un rischio aumentato di incidenza di tumori cutanei non melanocitici, ma nessun aumento dell'incidenza dei

tumori melanocitici. Nel 2015 l'E-MA ha raccomandato la valutazione dermatologica prima di iniziare il trattamento con FTY, dopo almeno un anno di terapia e successivamente almeno una volta all'anno durante il trattamento con FTY. Il farmaco è controindicato nei pazienti con storia di carcinoma a cellule basali o ogni altro tipo di tumore cutaneo. A livello europeo sono stati segnalati complessivamente 419 casi di neoplasie cutanee, il 21,08% di tutte le segnalazioni di tumori correlate a FTY; da sole, le neoplasie cutanee rappresentano il 2,24% di tutte le segnalazioni avverse associate al farmaco.

Terapie infusive di secondo livello

Negli studi pubblicati in letteratura, il natalizumab (NAT) non appare associarsi ad un significativo aumento del tasso di incidenza dei tumori. Nello studio AFFIRM sono stati segnalati 6 casi di tumore nel gruppo trattato con NAT rispetto ad uno solo nel gruppo controllo. Un'attenzione particolare è stata riportata sulla ricorrenza di melanoma: gli anticorpi contro l' α 4-integrina potrebbero, sopprimendo l'attività di immunosorveglianza, favorire una diffusione del melanoma.

In uno studio con *follow-up* longitudinale usando la videodermatoscopia, è stato osservato che i pazienti trattati con NAT mostrano alcune modificazioni delle lesioni pigmentate ma non una trasformazione maligna dei nevi presenti. Ad oggi, sommando i dati degli studi registrativi e delle segnalazioni *post-marketing*, l'incidenza di melanoma è stimata approssimativamente in 5/100.000 pazienti SM trattati con NAT.

L'alemtuzumab (ALEM) è un anticorpo contro il CD52 che provoca

una pressoché totale deplezione dei linfociti circolanti. I dati a 5 anni di *follow-up* dello studio CARE-MS II riportano due tumori (microcarcinoma papillare della tiroide e un melanoma), entrambi sviluppati nel biennio 3-5. Nell'estensione a 5 anni dello studio CARE-MS I, sono state segnalati complessivamente 6 tumori nei pazienti trattati con ALEM: 2 tumori durante la fase *core* dello studio e 4 durante il periodo di *follow-up* a 3-5 anni. Ad oggi il rischio di tumore nei pazienti trattati con ALEM non pare essere significativo. L'ocrelizumab (OCR) è il più recente anticorpo monoclonale approvato per gestione del paziente con SM-RR; è anche il primo farmaco ad avere indicazione nelle forme primariamente progressive di malattia. Negli studi registrativi (ORATORIO e OPERA) e nelle loro fasi di estensione sono stati segnalati complessivamente 22 casi di tumori rispetto ai 4 del gruppo controllo; in particolare vi sono stati 6 casi di tumo-

ri alla mammella rispetto a nessuna segnalazione del gruppo di controllo. Nonostante questi dati, l'incidenza dei tumori non appare superiore rispetto alla popolazione generale. Se valutiamo un possibile effetto cancerogeno di classe associato agli anticorpi anti-CD20, vi è da segnalare che i pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab per un periodo medio di *follow-up* di 9,5 anni non hanno mostrato un rischio aumentato di infezioni gravi o di tumori.

Cladribina

La cladribina (CLA) è un analogo purinico sintetico con attività citotossica sui linfociti e, in minor grado, anche sui monociti e sulle cellule ematopoietiche. Nonostante gli studi registrativi di fase III (CLARITY) dimostrassero un'efficacia nelle forme RR della SM, nel 2011 la FDA non approvò l'uso del farmaco nei pazienti SM-RR, richiedendo ulteriori dati riguardo alla sicurezza del

farmaco; nel 2013 l'EMA rigettò l'approvazione del farmaco a causa del sospetto di un aumento di rischio di tumori. Una metanalisi del 2015 di 11 studi di fase III non trovò alcun aumento del rischio di incidenza di tumori nei pazienti trattati con CLA rispetto alle altre DMTs. Il rischio tumorale nel gruppo trattato nello studio CLARITY non era superiore rispetto a quello di tutte le altre terapie prese in esame (Fig. 3) ⁽¹⁸⁾. Questi dati trovano conferma anche nell'osservazione a lungo termine dei pazienti con leucemia trattati con CLA nei quali non è stato segnalato alcun rischio aumentato di neoplasia.

Immunosoppressori

Dopo un *follow-up* medio di 11,5 anni lo studio *French CARISM* ha osservato un rischio tre volte superiore di tumore nei 7.418 pazienti con una storia di terapia immunosoppressiva. L'analisi univariata ha trovato un effetto significativo con

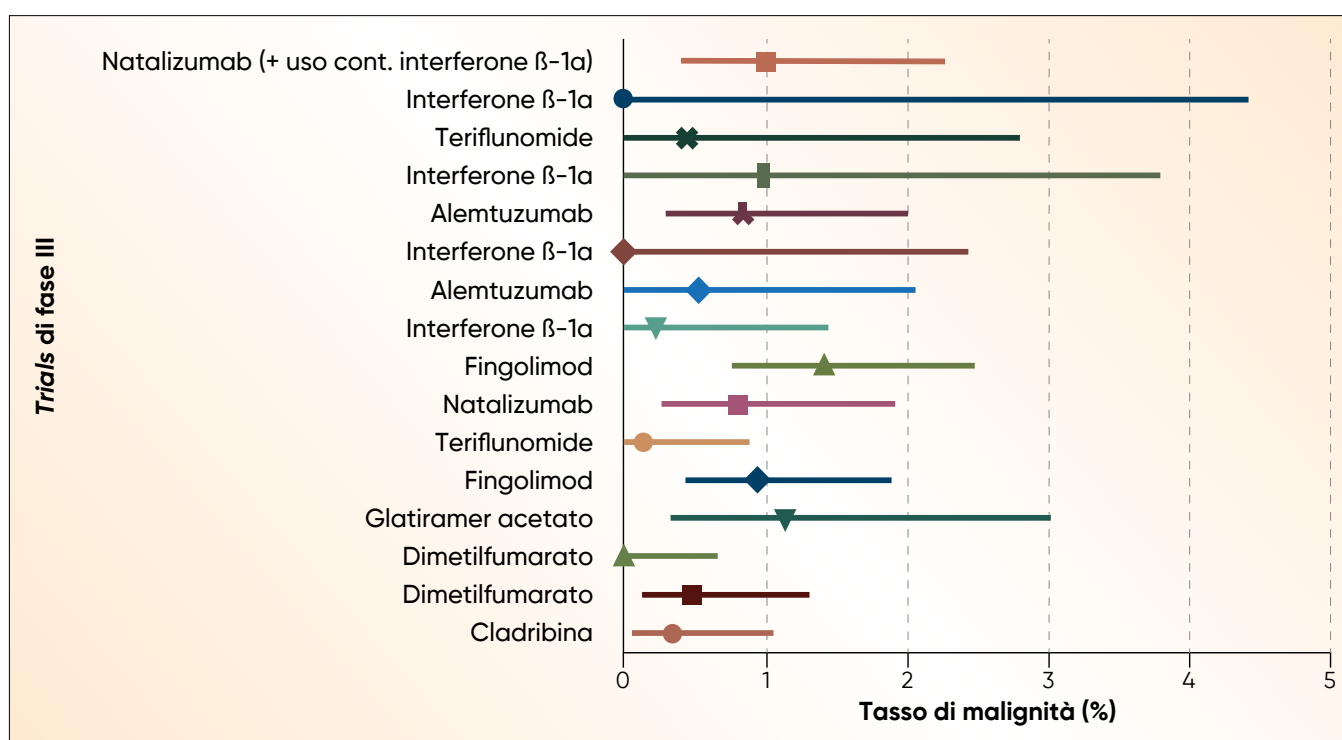


Figura 3. Rischio neoplastico nel gruppo di pazienti trattati dei trials registrativi di fase III (da Ref. 18).

azatioprina, ma non con ciclofosfamide o mitoxantrone. Correlati per età, il rischio di neoplasia nella SM era associato con la durata e il tipo di terapia immunosoppressiva. Ragonese P *et al.*, in un recente studio italiano, hanno osservato come il rischio tumorale fosse aumentato nei pazienti con SM trattati con precedente terapia immunosoppressiva; in questo studio il rischio di tumore sembra essere associato alla durata dell'esposizione e alla dose cumulativa, piuttosto che ad uno specifico immunosoppressore.

Conclusioni

Alla luce di una revisione della letteratura, ad oggi non è possibile trarre conclusioni definitive sulla possibile associazione fra tumori e SM, sebbene il rischio tumorale appaia complessivamente meno frequente di quanto atteso nei pazienti con SM. Le DMTs non sono state associate ad un aumentato rischio tumorale, ad eccezione delle terapie immunosoppressive che necessitano di un monitoraggio specifico per mantenerne il buon rapporto rischio/beneficio. L'avvento di farmaci con meccanismi

complessi, alcuni con aspetti immunosoppressivi selettivi o parziali, altri con attività linfopenizzante più marcata, richiede un corretto monitoraggio del paziente con regolari esami di controllo, in particolare per quanto riguarda i tumori cutanei o mammari. Vista la nostra attuale parziale conoscenza del reale impatto sull'immunosorveglianza a lungo termine delle nuove terapie, è necessario promuovere e rafforzare la necessità di *follow-up* e di segnalazione degli eventi tumorali a lungo termine (anche oltre i 10 anni di trattamento) ■

Bibliografia

- Zozulya AI, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(7):384-98.
- Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:89195.
- Møller H, Kneller RW, Boice JD Jr, Olsen JH. Cancer incidence following hospitalization for multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 1991; 84(3):214-20.
- Midgard R, Glattre E, Grønning M, et al. Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand.* 1996;93(6):411-5.
- Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology.* 2009;72(13):1170-7.
- Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer.* 2006;118(4): 979-84.
- Achiron A, Barak Y, Gail M, et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 89(3):265-70.
- Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian collaborative study group. *Lancet.* 1996; 347(9017):1728-30.
- Gaindh D, Kavak KS, Teter B, et al; New York State Multiple Sclerosis Consortium. Decreased risk of cancer in multiple sclerosis patients and analysis of the effect of disease modifying therapies on cancer risk. *J Neurol Sci.* 2016; 370:13-17.
- Moisset X, Perié M, Pereira B, et al. Decrease prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188120.
- Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, et al. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(3):339-405.
- Sumelahti ML, Pukkala E, Hakama M. Cancer incidence in multiple sclerosis: a 35-year follow-up. *Neuroepidemiology.* 2004;23(5):224-7.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):294-304
- Hemminki K, Liu X, Ji J, et al. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in histology-specific lung cancer. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1489-95.
- Hemminki K, Liu X, Ji J, et al. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in female cancers. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):180-5.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an update international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42:130-5.
- Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol.* 2011;258(7):1304-11.
- Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(6):e158.