Biyolojik Ajanlar Kanser Yapıyor mu?

Do Biological Agents Cause Cancer?

Tülin ERGUN[a]

[a]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Tülin ERGUN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE
tulin@marmara.edu.tr

ÖZET Biyolojik ajanlar, patojenlere ve tümöre karşı immün yanıtta önemli olan bazı sitokinleri antagonize ettikleri için, kanser yapma potansiyelleri açısından araştırılmışlardır. İlk geliştirilen biyolojikler olmaları ve birçok farklı endikasyonda kullanılmalarından dolayı, TNF-α inhibitörleri bu alanda en çok araştırılmış ajanlardır. Gerek randomize kontrollü araştırmalar ve uzatma çalışmaları, gerekse gerçek yaşam verileri ve metaanalizler, erişkin ve çocuklarda, biyolojik ajanların solid organ tümörü riskini arttırmadığına işaret etmektedir. Buna karşın melanoma dışı deri kanseri ve melanom riskinin, bazı biyolojiklerle artabileceğini destekleyen veriler vardır. Bu bilgiler ışığında, son 5 yıl içerisinde kanser geçmişi olmayan hastalarda biyolojiklerin kullanımı güvenli görülmektedir. Ancak, tüm araştırmaların yöntemle ilgili kısıtlılıklarının olduğu göz önünde bulundurulmalı ve izlem sırasında kanser göstergesi olabilecek semptomlar sorulmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, yaşa uygun kanser taramalarının aksamaması konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve yönlendirilmelidir. Kanser özgeçmişi olan hastalarda ise, biyolojik ajan kullanımı kaçınılmazsa, daha güvenli olabilecek ajanlar seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-TNF; biyolojik; lenfoma; malignite; tümörler

ABSTRACT Since biological agents inhibit key cytokines in immune surveillance against pathogens and tumours, their potential to increase the risk of malignancy have been investigated extensively. TNF inhibitors are the ones with ample data, as they were first ones on market and are being used in many indications. Currently, data derived from randomized controlled studies, their extensions, real-life studies and metaanalysis indicate the lack of increased solid organ cancer risk attributable to biologics exposure, both in children and adults. However, increased frequency of non-melanoma skin cancer and melanoma has been shown in several studies. Taken together, current evidence supports safe use of biologics in patients without a recent malignancy history. Nevertheless, as every study has limitations, patients should be asked about symptoms consistent with malignancy, examined carefully and encouraged to comply on regular screenings. If biologic therapy is the only option in a patient with a recent cancer history, agents with most data on safety should be choosen in addition to close follow-up.

Keywords: TNF inhibitor; biologics; lymphoma; malignancy; neoplasms

Biyolojik ajanlar, sıklıkla, immün sistemin disregulasyonu sonucunda ortaya çıkan kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Biyolojik ajanların kanser yapıp yapmadığı konusundaki literatürü değerlendirirken, akılda tutulması gereken çok önemli bazı konular vardır. Bunlardan ilki, tedavisinde kullanıldıkları hastalıkların bir kısmında, tedaviden bağımsız olarak, hastalığın kendisinin malignite riskini artırmış olmasıdır.[1] Örneğin, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit hastalarında lenfoma başta olmak üzere hematolojik malignite ve bazı solid organ malinitelerinin görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bunun olası nedenleri arasında, kronik inflamasyona neden olan bazı sitokinlerin hücre sağkalımını ve proliferasyonunu artırması, lenfosit prolifersyonunda artış, persistan EBV enfeksiyonu ve immünsüpresif ajanlar suçlanmaktadır.[1,2] Benzer şekilde psoriasisde lenfoma riskinde hafif bir artış ve bazı araştırma verilerine göre, bir takım solid organ malignitelerinin görülme sıklığında da artış vardır.[3] Hidradenitis süpürativa lezyonları zemininde skuamöz hücreli kanser

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Ergun T. Biyolojik ajanlar kanser yapıyor mu? Karadağ AS, editör. Dermatolojide Biyolojik Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.163-6.

riskini arttığı da uzun süredir bilinmektedir.[4] İkinci önemli konu, ajana maruz kaldıktan sonra kanser gelişimine kadar geçmesi gereken latent süredir (*latency*). Ajanın dozu, kullanım süresi, farmakolojik özellikleri, hastanın yaşı, cinsiyeti, genetik yatkınlığı, eş zamanlı immünsüpresif kullanımı malignite gelişimi riskini ve latent süreyi belirler. Bu süre, kanser türlerine göre değişmekle ve çok daha kısa olabilmekle birlikte, ortalama 10 yıldır. Radyasyona bağlı löseminin 5-7 yıl, solid tümörlerin en az 10 yıl sonra ortaya çıktığı, asbestoza bağlı mezotelyomanın, maruziyetten 10-40 yıl sonrasında oluştuğu bilinmektedir.[5,6] Bu nedenle, araştırmaların, uzun izlem sürelerini kapsaması gereklidir.

Bu derlemede, yöntem açısından daha güvenilir, kanıt düzeyi yüksek araştırma sonuçları değerlendirilerek, TNF inhibitörleri, ustekinumab, secukinumab ve rituximab verileri değerlendirilecektir. Gerçek yaşam verilerinin sınırlı olduğu yeni biyolojik ajanlar kapsanmayacaktır.

Tedavi pratiğimize ilk giren biyolojik ajanlar olan TNF-α inhibitörleri, doğal ve edinsel immün sistemin çok önemli bir sitokini olan TNF-α'yı antagonize ederler. TNF-α, immünositlerin dokuya göçünü, dendritik hücre aktivasyonunu, yapışma molekülü sergilenmesini artırarak antimikrobiyal yanıtta çok önemli rol oynar. Ayrıca programlanmış hücre ölümünün gerçekleştirilmesiyle tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar. Nitekim, bu etkileri nedeniyle öncelikle kanser kemoterapisinde denenmiş ve başarısız olması sonrasında antagonistleri geliştirilerek kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.[7] IL-12, IL-17 ve IL-23'ün tümöre karşı immün yanıttaki etkileri konusunda ise çelişen veriler vardır ve tümör oluşumuna etkileri açık değildir.[8,9] Ancak, transplant hastalarında ve HIV (+) olgularda, immünsüpresyon nedeniyle kanserin daha agresif seyretmesi, biyolojik ajanların da kanser oluşumu ve nüksüne katkısının araştırılmasını gerektirmiştir.[10,11]

Biyolojik ajan-kanser ilişkisine dair en önemli çalışmalardan birisi, Peleva ve ark. tarafından psoriasis hastalarında etanercept, adalimumab, infliksimab ve ustekinumabın, randomize kontrollü faz ve uzatma fazlarını içeren araştırmalarının kanser verilerinin analiz edildiği çalışmadır. Biyolojiklere maruziyet süresinin ve kontrol gruplarının çok değişkenlik gösterdiği, izlem süresinin 12 hafta ile 7 yıl gibi çok geniş bir aralığa yayıldığı bu analiz sonucunda, biyolojik ajanların kullanımına bağlı, herhangi bir kanser türünde, lenfoma veya melanoma sıklığında artış saptanmamıştır. Buna karşın skuamoz hücreli kanser riskinin, etanersept (standart görülme oranı: 1.78) ve adalimumab (standart görülme oranı: 3,84) kullanan hastalarda, topluma göre anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır.[12] Bir başka geniş araştırmada, Vaengebjerg ve ark. biyolojik ajan kullanan 12.000 psoriasis hastasında solid organ kanserleri, melanoma dışındaki deri kanserleri ve lenfoma riskini değerlendirmiş ve tedaviye bağlı bir artış saptamamışlardır.[13] Bu araştırmada, biyolojik ajanlara maruziyet süresi ve izlem süresi belirtilmemiştir. Psoriasis hastalarından elde edilen bu veriler, inflamatuar barsak hastalıkları (İBH) ve romatoid artrit (RA) çalışmalarında da doğrulanmıştır. 56.146 İBH olgusunun, ortanca 9.3 yıl izlendiği, Danimarka hasta kayıt sistemi çalışmasında, TNF inhibitörü kullanımının solid organ kanseri (Göreceli risk: 1.07), lenfoma veya melanoma riskini artırmadığı saptanmıştır.[14] İsveç hasta kayıt sistemi kökenli bir diğer araştırmada, biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan RA hastaları ile toplumda, viral etyolojinin çok önemli olduğu serviks kanserinin sıklığı karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, erken evre kanser sıklığında bir fark olmadığını ancak invaziv serviks kanseri sıklığın iki kat fazla olduğunu saptamışlarıdır (Zarar oranı: 2.1). Ancak araştırmacılar, bu artışın, tedavi edilen her 7000-15.000 kadında 1 fazla kanser anlamına gelebileceğini vurgulayarak, bu riskin, TNF antagonistlerinin yararları göz önünde bulundurularak değerlendirilmesini önermişlerdir.[15] Bu bulgular ışığında, hastaların, düzenli kadın doğum muayenesi ve smear yaptırmak üzere yönlendirilmeleri önemlidir.

Dermatoloji başta olmak üzere, romatoloji ve gastroenteroloji alanlarında da kullanılan ustekinumabın faz çalışmalarının toplu sonuçlarında, malignite açısından bir risk artışı saptanmamıştır. Ayrıca 5 yıllık izlem çalışmasında da kanser ve lenfoma riski açısından artmış risk bulunmamıştır.[16] Dauden ve ark.nın, İspanyol biyolojik ajan güvenliği kayıt sistemi olan BIOBADADERM kökenli araştırmalarında, psoriasis tedavisinde kullanılan 9 biyolojik ve non-biyolojik ajan değerlendirilmiş ve malignite açısından, ustekinumab ve secukinumab güvenli olarak saptanmıştır.[17]

Secukinumabın malignite açısından değerlendirildiği, uzun dönem çalışmaları sınırlıdır. 360 hastanın izlendiği ve 230'unun 5 yıl boyunca izlendiği bir araştırmada malignite 100 hasta yılında 0.6 oranında görülmüştür. [18] BIOBADADERM verilerinin analizinde, secukinumabın da, ustekinumab gibi, TNF inhibitörlerine kıyasla malignite açısından daha güvenli olduğu saptanmıştır.[17]

Ağırlıklı olarak otoimmün büllü hastalıklarda ve B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan rituximabın kanserle ilişkisine dair, uzun izlem çalışmaları yetersizdir. Tedavisinde kullanıldığı lupus hastalarında yapılan, ikisi prospektif kontrollü ilaç, diğeri prospektif kohort çalışmasında malignite raporlanmamıştır.[19,20]

BİYOLOJİK AJANLAR KANSER TEDAVİSİ GÖRMÜŞ HASTALARDA NÜKSÜ ARTIRIYOR MU?

Melanoma dışı kanser haricinde, son 5 yıl içerisinde kansere yakalanmış olmak, biyolojik ajanların kullanımına engel oluşturmaktadır. Ancak 5 yıldan eski kanser özgeçmişi olan hastalarda, biyolojik ajanların nüksü artırıp artırmayacağının aydınlatılması gereklidir. Bu amaçla yürütülmüş en önemli araştırmalardan biri, İsveç kökenli bir romatoid artrit çalışmasıdır. Bu araştırmada, ortalama 8 yıldan daha eski kanser öyküsü olan 467 anti-TNF kullanan ve 2164 biyolojik ajan dışında ilaçlarla tedavi edilen hasta, nüks açısından izlenmiş ve gruplar arasında nüks sıklığının farksız olduğu saptanmıştır.[21] Benzer biçimde, Shelton ve ark. da, inflamatuar barsak hastalığı, psoriasis ve RA nedeniyle biyolojik ajan kullanan hastaları içeren, 16 araştırmanın metaanalizinde, 11.702 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada da, kanser nüksü açısından, anti-TNF ve immünmodulatuar kullanan gruplar arasında fark saptanmamıştır.[22] Bu veriler, TNF inhibitörlerinin eski ve tedavi edilmiş kanser hastalarında, nüks riskini artırmadan kullanılabileceğini desteklemekle birlikte, pratik yaşamda bu tür hastaların, tedavi alternatifleri açısından dikkatle değerlendirilmesi ve dikkatle takip edilmesi akılcı bir yaklaşımdır.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BİYOLOJİK KULLANIMI MALİGNİTE İLE İLİŞKİLİ Mİ?

Çocukluk çağında biyolojik ajan kullanımı ve malignite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir araştırmada, juvenil idiyopatik artrit, inflamatuar barsak hastalığı ve psoriasis nedeniyle anti-TNF kullanan 15.598 çocuk ve hiç biyolojik ajan kullanmamış 73.839 çocukta, malignite sıklığı karşılaştırılmıştır. TNF inhibitörü kullananlarda 15, kullanmayanlarda 42 malignite saptanmış ve bu fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir.[23]

MELANOMA

Biyolojik ajanların kullanımı ile melanoma sıklığının araştırılmasın gerektiren önemli bir bilimsel arka plan mevcuttur. Solid organ nakli hastalarında ve immün yetmezliği olan bireylerde melanoma daha sık görülmektedir. TNF, melanom hücrelerinin proliferasyonunu sınırlayan önemli sitokinlerden birisidir.[24] Ayrıca melanoma tedavisinde immün yanıtı düzenleyen kontrol noktası inhibitörleri en etkili yöntemlerdir. Biyolojik ajan kullanımının melanoma görülme sıklığına etkisi konusundaki en geniş araştırma, romatoid artrit tanısı almış tüm İsveç'li hastaların kapsandığı, TNF inhibitörü kullanan 10.878 ve hiç biyolojik ajan kullanmamış 42.198 olguda melanom sıklığının karşılaştırıldığı araştırmadır. Ortanca 4.8 yıllık izlem sonrasında, invaziv melanom geliştirme açısından rölatif riskin TNF inhibitörü kullanan grupta %50 daha fazla olduğu saptanmıştır.[25] Benzer biçimde, Danimarka biyolojik hasta kayıt sistemi kökenli bir çalışmada TNF inhibitörleri kullanımıyla zarar oranı 1.54 saptanmıştır.[14] Diğer biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır. Kuşkusuz yeni bilimsel çalışmalar bu alana da ışık tutacaktır. Ancak günlük pratiğimizde, biyolojik ajan kullanan hastaların, güneşten korunma ve kendi kendilerini muayene etme konusunda bilgilendirilmeleri ve rutin fizik muayeneleri sırasında melanoma açısından da değerlendirilmeleri yararlıdır.

MELANOMA DIŞINDAKİ DERİ KANSERLERİ

Melanoma dışındaki deri kanseri (MDDK) açısından en önemli risk faktörü, ultraviyole maruziyetidir. Ancak, organ nakli hastalarında ve immünsüpresif ajan kullanan bireylerde skuamoz hücreli kanser görülme sıklığının arttığı saptanmıştır.[26] Biyolojik ajan kullanımı ve MDDK ilişkisinin araştırıldığı, özgeçmişinde nonmelanoma deri kanseri olan 9460 RA ve İBH hastasında, ikinci kez MDDK sıklığı, TNF inhibitörleri için, 1000 hasta yılında 58.2 ve 58.9 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat kullanımının bu riski artırdığı gözlenmiştir. TNF inhibitörü kullanımının, metotreksata kıyasla (zarar oranı: 1.49) kanser riskini daha fazla artırdığı saptanmıştır. Buna karşın, rituksimab ile MDDK riskinde artış saptanmamıştır.[27]

GÜNLÜK PRATİKTE NELERE DİKKAT EDELİM?

Güncel bilgiler ışığında biyolojik ajanlar kanser açısından güvenli görünmekle birlikte, bu konuda dikkatli olmakta yarar vardır. Bu bağlamda, özellikle, sigara içen, genetik yatkınlığı olan, özgeçmişinde kanser olan, biyolojik ajanla eş zamanlı immünsüpresif kullanan, tekrarlayan PUVA tedavileri almış olan bireyler daha dikkatle izlenmelidir. Her muayenede, maligniteye işaret edebilecek ana semptomlar sorulmalı ve yılda 2 kez, fizik muayenede patolojik lenfadenopati, organomegali gibi bulgular, melanoma ve non melanoma deri kanseri ile uyumlu olabilecek lezyonlar değerlendirilmelidir. Koruyucu hekimlik açısından, yaşa uygun malignite taramasına yönelik mamografi, PSA, smear, gastroskopi/kolonoskopi gibi tetkikler için uygun zamanlarda hastalar yönlendirilmelidir. Yakın zamanda kanser geçmişi olan hastalarda biyolojik ajan kullanımı kaçınılmazsa, güncel bilgiler ışığında daha güvenli olabilecek ajanlar seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ladouceur A, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Bernatsky S. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(6):678-81.
2. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic Lupus Erythematous and Malignancy Risk: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(4): e0122964.
3. Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2018;178(6):1435-6.
4. Jung JM, Lee KH, Kim YJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Assessment of Overall and Specific Cancer Risks in Patients With Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2020;156(8):1-10.
5. Eldridge L. Overview of Cancer Latency Periods. https://www.verywellhealth.com/what-is-cancer-latency-period-4057124.
6. Donald K. Fraser Latency period of radiation-induced cancer. CMAJ. 2011;183(17):2017.
7. Montfort A, Dufau C, Colacios C, Andrieu-Abadie N, Levade T, Filleron T, et al. Anti-TNF, a magic bullet in cancer immunotherapy? J Immunother Cancer. 2019;7(1):303.
8. Song Y, Yang JM. Role of interleukin (IL)-17 and T-helper (Th)17 cells in cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2017;493(1):1-8.
9. Xu M, Mizoguchi I, Morishima N, Chiba Y, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27. Clin Dev Immunol. 2010;2010:832454.
10. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. Br J Dermatol. 2006;154:498-504.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007;370:59-67.
12. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. Br J Dermatol. 2018;178(1):103-13.
13. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(4):421-9.
14. Dreyer L, Mellemkjaer L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFalpha inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides: a follow-up study from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2013;72:79-82.
15. Wadström H, Frisell T, Sparén P, et al. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. Ann Rheum Dis. 2016;75:1272-8.
16. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2015;172(5):1371-83.
17. Daudén E, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, et al. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):139-50.
18. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. RMD Open. 2019;5(2):e001005.
19. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62:2458-66.
20. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010;62: 222-33.
21. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Relapse. Ann Intern Med. 2018;169(5).
22. Shelton E, Laharie D, Scott F, Mamtani R, Lewis J, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2016;151(1):97-109.
23. Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. Ann Rheum Dis. 2018;77(7):1012-6.
24. Lazar-Molnar E, Hegyesi H, Toth S, Falus A. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. Cytokine. 2000;12:547-54.
25. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. BMJ. 2013;(8):346:f1939.
26. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. Dermatol Surg. 2012;38(10): 1622-30.
27. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, Haynes K, Chiesa-Fuxench ZC, Zhang J, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients with a History of Autoimmune Disease. JAMA Dermatol. 2016;152(2): 164-72.