

Riziko malignít u pacientov so psoriázou a liečba biologikami

The Risk of Malignities in the Patients with Psoriasis and the Treatment with Biologics

Kampe, T.

Klinika dermatovenerológie UNLP Košice

korešpondencia: tomaskampe@gmail.com

Súhrn

Zavedenie biologík zameraných na selektívne kľúčové imunitné dráhy prinieslo v poslednom desaťročí revolúciu do manažmentu pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou. Tieto liečivá sú dnes základom systémovej liečby psoriázy. Biologiká sú silné imunosupresíva a môžu potenciálne zvýšiť riziko infekcií a malignít. Výsledky pozorovacích štúdií a veľkých metaanalýz naznačujú, že pacienti so psoriázou majú oproti ostatnej populácii zvýšené riziko vzniku malignít, vrátane lymfómu a nemelanómových karcinómov kože (NMSC) v dôsledku zápalovej povahy ochorenia. Pri posudzovaní rizika rakoviny musia byť zohľadňované aj ďalšie rizikové faktory vrátane rodinnej anamnézy rakoviny, fajčenia a konzumácie alkoholu. Zohľadniť treba aj expozíciu non-biologickým imunosupresívom ako je metotrexát, cyklosporín a PUVA. Porozumenie, či je riziko vzniku malignity spôsobené samotným chorobným stavom alebo imunosupresívnou systémovej terapiou, je kľúčovým faktorom pre poskytovateľov a pacientov. Z doterajších dôkazov vyplýva, že neexistuje zvýšené riziko iných typov rakoviny ako NMSC.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba, konvenčná systémovej liečba, malignita

Abstract

Over the last decade, the introduction of biologics targeting at the selective key immune pathways has revolutionized the management of patients with moderate-to-severe psoriasis. These drugs are now the mainstay of systemic treatment for psoriasis. Biologics are potent immunosuppressants and can potentially increase the risk of infections and malignancy. The results of observational studies and a large meta-analysis have indicated that patients with psoriasis have an increased risk of developing malignancies, including lymphoma and nonmelanoma skin cancer (NMSC), compared with other population, because of the inflammatory nature of the disease.

Other risk factors, such as family history of cancer, and comorbidities such as smoking and alcohol consumption, must also be taken into account when assessing the cancer risk. The exposure to non-biologic immunosuppressive drugs, such as methotrexate, ciclosporin, and PUVA, must also be considered. Correct determination whether the risk for malignancy is attributable to the disease state itself or to the immunosuppressive systemic therapy is a key consideration for both, providers and patients. The evidence to date suggests that there is no increased risk of other forms of cancer than NMSC.

Key words: psoriasis, biological treatment, conventional systemic treatment, malignancy

Úvod

Posudzovanie prínosov a rizík systémovej liečby psoriázy je dynamický proces. Údaje akumulované z registrov farmakovigilancie ukazujú, že biologiká sú všeobecne dobre tolerované a účinné aj v podmienkach reálnej praxe. Biologiká sú vysoko terapeuticky efektívne, ale pritom významne zasahujú do vrodených a adaptačných imunitných ciest, ktoré môžu byť relevantné pre mechanizmy nádorovej imunosupresie a obrany proti patogénom [1].

Údaje týkajúce sa dlhodobej potenciálnej systémovej toxicity sú obmedzené. Odporúčania pre liečbu psoriázy doteraz obsahovali pokyny len na základe teoretických obáv z rizika rakoviny, prípadových štúdií a výsledkov časovo limitovaných randomizovaných štúdií. Vzhľadom na viac ako 15-ročné používanie biologík, berúc do úvahy obdobie latencie na rozvoj rakoviny je preto rozumné skúmať dôkazy o dlhodobom riziku možnej indukcie malignít.

Riziko malignity u imunitne mediovaných zápalových ochorení

V stave neustálej aktivácie môžu imunitné mediátory, ako sú cytokíny, chemokíny a voľné radikály, spôsobiť poškodenie tkaniva vedúce k chronickému zápalu a následne zvýšiť riziko karcinogenézy [2]. Okrem toho, pokračujúca stimulácia a následná rýchla proliferácia imunitných buniek v tomto prostredí môžu prispieť k malignej lymfoproliferácii [5, 6]. K ďalším faktorom ovplyvňujúcim imunitnú aktivitu treba priradiť genetické mutácie, faktory životného prostredia a imunomodulačnú liečbu [3].

Epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu medzi zápalovými chorobami ako je reumatoidná artritída (RA) a psoriáza a vznikom malignít už pred érou biologík [4, 5]. Pacienti s RA môžu mať dvojnásobne zvýšené riziko rozvoja lymfómu [6]. Okrem toho so zvýšeným rizikom lymfómu je spojená závažnosť ochorenia. *Baecklund et al* uvádzajú

päťnásobné zvýšenie rizika u miernej až po 20-násobné zvýšenie rizika u závažnej RA [7]. Podobná korelácia medzi výskytom lymfoproliferatívnych malignít a závažnosťou ochorenia sa pozoruje aj u psoriázy, najvýraznejšie u Hodgkinovho lymfómu a kožného lymfómu z T-buniek [8].

Viacere štúdie zaznamenali zvýšené riziko malignít u psoriázy *per se* v súvislosti s fajčením, konzumáciou alkoholu a obezitou [9]. Najlepšie je zdokumentovaná asociácia s rakovinou dýchacích ciest, hornej časti tráviaceho traktu, pankreasu, hrubého čreva a konečníka. Štandardizované pomery incidencie sa podľa typu rakoviny pohybujú od 1,5 do 3,0 [9, 10].

Nie je jasné, či riziko malignity u psoriatickej artritídy (PsA) môže byť extrapolované z predchádzajúcich štúdií pacientov s RA a psoriázou. Napríklad u pacientov s RA sa zistilo, že majú vyššiu hladinu aktivity ochorenia, sedimentácie a väčšie rádiografické poškodenia ako pacienti s PsA. Tak možno predpokladať zníženie rizika malignity u pacientov s PsA, pretože chronický zápal je rizikovým faktorom pre určité malignity u pacientov so zápalovou artritídou. Naproti tomu aditívny vplyv zápalu kože môže toto riziko zvyšovať [11]. *Gross et al* analýzou rozsiahlej kohorty pacientov v registri CORONNA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*) nezistili rozdiely medzi celkovým výskytom malignít u pacientov s PsO a RA. Najčastejšou malignitou boli nemelanómová rakovina kože (NMSC), výskyt lymfómov bol podobný [12].

Hodnotenie asociácie výskytu malignít u biologickej liečby ako druholiniovej systémovej terapie nekomplikuje len raritný výskyt niektorých druhov rakoviny a zvýšenie ich rizika v dôsledku chronickej lymfoproliferácie pri základnom ochorení. Rizikovým faktorom môže byť tiež predchádzajúca terapia. Konvenčné imunopresiva užívané v monoterapii v minulosti alebo v kombinácii s biologikami môžu samotné potenciálne zvyšovať riziko vzniku niektorých malignít. Výskyt NMSC sa zvyšuje lineárne s počtom expozícií PUVA. Dobré je charakterizovaná súvislosť medzi NMSC a cyklosporínom, riziko zvyšuje trvanie liečby viac ako dva roky [13]. Menej je jasné, či cyklosporín predisponuje k vzniku malígneho melanómu. Zdá sa, že metotrexát zvyšuje riziko melanómu a NMSC v závislosti od dávky a dĺžky expozície. Nie je však jasné, či táto predilekcia pretrváva aj po ukončení liečby [14].

Treba poznamenať, že pomer výskytu bazocelulárneho karcinómu a karcinómu dlaždicových buniek je u psoriázy v pomere 1:1 v porovnaní s pomerom 4:1 v bežnej populácii. Tento odlišný pomer je pravdepodobne dôsledok slnečnej expozície a používania PUVA terapie a imunopresív, ako je cyklosporín a metotrexát [13, 15].

Zvýšenie rizika malignít u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa v kombinácii s metotrexátom popisujú viaceré štúdie. Lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s vírusom Epstein-Barr (EBV) boli hlásené počas liečby nízkodávkovaným metotrexátom pri RA aj psoriáze, hoci nie všetky lymfoproliferatívne poruchy sú spojené s EBV. Regresia týchto nádorov po vysadení liečiva u niektorých pacientov je však dobre opísaná [16]. Možným vysvetlením tejto asociácie sú antimetabolické vlastnosti metotrexátu

a zníženie protinádorového imunitného dozoru z výslednej chronickej imunopresie. Tieto účinky sú pravdepodobne odlišné, ak sa liek používa obmedzené obdobie pri liečbe zhubných nádorov v porovnaní s chronickými antimetabolickými režimami používanými na liečbu RA a PsA [17].

Analýza výskytu malignít u konvenčných a biologických chorobu modifikujúcich liekov (DMARDs) v rozsiahlej observačnej štúdií pacientov s RA zistila znížené upravené riziko rakoviny antagonistov TNF-alfa a nebiologických DMARDs v porovnaní s metotrexátom. Rizikovými faktormi boli mužské pohlavie, vek a konzumácia alkoholu [18].

Prípadové štúdie preukázali, že lymfómy u niektorých pacientov môžu ustúpiť po vysadení imunopresívnej liečby a že u pacientov liečených inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-alfa) sa môžu vyskytnúť aj zriedkavé, ale všeobecne smrteľné formy, najmä ak sa používajú v kombinácii s tiopurinmi u pacientov s idiopatickými črevnými zápalmi. Je pravdepodobné, že absolútne riziko týchto foriem lymfómov spojené s inhibítormi TNF-alfa je veľmi nízke, keďže neboli pozorované mimo spontánnych hlásení. K dnešnému dňu neexistujú dôkazy o tom, že tieto biologiká indukujú závažné formy lymfómov u pacientov so psoriázou, kde je kombinovaná liečba s tiopurinmi zriedkavá [19, 20].

Riziko malignity a biologická liečba

Prospektívne kohortové štúdie u RA [21] a PsA poskytujú určité uistenia týkajúce sa rizika rakoviny pri liečbe biologikami, aj keď tieto zistenia nemôžu byť zovšeobecnené aj pre psoriázu. *Asgari et al* v rozsiahlej kohorte dospelých pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa alebo non-biologickou systémovou terapiou po dobu viac ako 5 rokov nezistili štatisticky významné riziko celkovej incidencie malignít, okrem NMSC u pacientov liečených biologikami v porovnaní s konvenčnou systémovou liečbou. Podobne nepreukázali žiadne štatisticky významné rozdiely vo výskyte melanómu alebo lymfómov [23].

Najvýznamnejším nálezom systematického prehľadu poskytujúceho aktuálnu syntézu publikovaných dôkazov o riziku rakoviny u pacientov liečených biologikami autorov *Peleva et al* je zvýšené riziko NMSC spojené s expozíciou TNF-alfa inhibítormi. Zdá sa, že riziko je spôsobené nárastom skvamocelulárneho karcinómu, čo je v súlade s nálezmi pozorovanými pri nonbiologickej imunopresii. Štúdie zahrnuté v analýze ale majú dôležité obmedzenia, ktoré neumožňujú jednoznačnú špecifitu tohto signálu pre biologickú liečbu a podiel predchádzajúcej terapie na tomto riziku [24].

Údaje z registra pacientov so psoriázou PSOLAR nenaznačujú žiadne zvýšené celkové riziko alebo riziko pre často pozorované zhubné nádory pri akomkoľvek trvaní liečby metotrexátom alebo ustekinumabom. Liečba inhibítormi TNF-alfa počas 12 mesiacov a dlhšia zvýšila riziko malignity v primárnej analýze. Dodatočné analýzy citlivosti, ktoré prisudzovali malignity najnovšej systémovej

liečbe psoriázy alebo vylúčené prípady s expozíciou viacerým štúdiám však nepotvrdili zvýšené riziko liečby inhibítormi TNF-alfa [25].

Analýza údajov zo siete PSONET, ktorá monitoruje dlhodobú účinnosť a bezpečnosť systémových liekov u pacientov so psoriázou preukázala zložený pomer pravdepodobných výskytov rakoviny za rok expozície biologikami 1,02 (95 % interval spoľahlivosti, 0,92 - 1,13), čo nepreukázalo žiadne významne zvýšené riziko rakoviny v kumulatívnom roku biologickej expozície pri liečbe psoriázy aj po analýze podľa typu rakoviny [26].

Riziko malignít pri liečbe TNF-alfa inhibítormi bolo široko študované pre mnohé iné indikácie. Metaanalýza štúdií u reumatoidnej artritídy zistila 3,3-násobné zvýšenie rizika malignity pri expozícii infliximabom alebo adalimumabom [27], tieto zistenia ale neboli potvrdené ďalšími štúdiami. Pri dlhodobej extenzii kľúčových štúdií infliximabu a etanerceptu sa pri psoriáze všeobecne ukázali nízke a stabilné hodnoty výskytu malignít, ktoré sú v niektorých prípadoch porovnateľné s údajmi bežnej populácie [28].

V analýze štúdií s adalimumabom v 6 rôznych indikáciách bola celková miera zhubných nádorov obdobná ako očakávaná miera pre celkovú populáciu; výskyt lymfómu sa zvýšil u pacientov s RA, ale v rozsahu očakávanom u RA bez liečby anti-TNF-alfa; incidencia NMSC u RA, psoriázy a IBD. Pri všetkých indikáciách bola miera úmrtí nižšia alebo rovnocenná s mierami úmrtnosti očakávanými vo všeobecnej populácii [29].

Záver

Pacienti so psoriázou majú vyššie riziko rozvoja malignity v porovnaní s ostatnou populáciou. Toto riziko sa zvyšuje so závažnosťou ochorenia. Riziko zvyšuje mnoho atribútov ochorenia ako aj imunosupresívna terapia v minulosti. Okrem niekoľkých prípadov solidných nádorov existujú u pacientov so psoriázou dôkazy o zvýšenom riziku vzniku NMSC, ktoré môže byť ďalej zvýšené anti-TNF-alfa terapiou. S výnimkou NMSC a lymfómov však neexistujú žiadne významné dôkazy o zvýšení celkového rizika malignít pri liečbe inhibítormi TNF-alfa [24]. Ani nové molekuly zo skupiny inhibítorov IL-12/23 a IL-17 jednoznačne nepreukazujú zvýšené karcinogénne riziko, ale ich dlhodobé bezpečnostné profily sú stále predmetom sledovania.

Literatúra

1. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK et al: Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1605-1621.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140:883-899.
3. Franks AL, Slansky JE: Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012 Apr; 32(4):1119-1136.
4. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J: Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:587-590.
5. Mellekjær L, Linet MS, Girdley G, et al: Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer.* 1996; 32:1753-1757.
6. American College of Rheumatology Hotline. FDA Meeting March 2003: update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part I: The risk of lymphoma with rheumatoid arthritis (RA) and TNF inhibitors. Available at: <http://rheumatology.org/publications/hotline/0303tnfl.asp>. Accessed April 2009.
7. Baecklund E, Ekblom A, Sparen P, et al: Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1998; 317(7152):180-181.

8. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL. et al: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:2194-2201.
9. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al: Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl. 3):36-46.
10. Naldi L: Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:88-92.
11. Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al: Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. *J Rheumatol.* 2010; 37(12):2566-2572.
12. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M. et al: A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun; 66(6):1472-1481.
13. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003 Feb; 120(2): 211-216.
14. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M: Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol* 2018 Jun;19(3):363-375. doi: 10.1007/s40257-017-0337-2.
15. Stern RS, Laird N: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study. Cancer.* 1994;73: 2759-2764.
16. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M. et al: A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jun; 66(6):1472-1481.
17. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA: Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Jun; 26(6):794-804.
18. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M. et al: Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Feb; 43(4):489-497.
19. Paul CF et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003 Feb; 120(2):211-216.
20. Dommasch E, Gelfand JM: Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther* 2009 Sep-Oct; 22(5):418-430.
21. Mercer LK, Askling J, Raaschou P et al: Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:386-391.
22. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV et al: Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:105-111.
23. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr;76(4):632-638.
24. Peleva, E, Exton LS, Kelley K. et al: Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018 Jan;178(1):103-113. doi: 10.1111/bjd.15830. Epub 2017 Dec 18.
25. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L. et al: Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov; 77(5):845-854.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013. Epub 2017 Sep 8.
26. Garcia-Doval I, Descalzo MA, Mason KJ, Cohen AD et al: Cumulative exposure to biological therapy and risk of cancer in patients with psoriasis: a meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, the U.K. and Republic of Ireland. *Br J Dermatol.* 2018 May 3. doi: 10.1111/bjd.16715. [Epub ahead of print]
27. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ. et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295: 2275-2286.
28. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov;77(5):845-854.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013. Epub 2017 Sep 8.
29. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB. et al: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5.
30. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015, 29(12): 2277-2294.
31. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al: European S3 Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31(12): 1951-1963.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1808875371*