

Sari Atula, Sini Laakso, Riikka Nevala ja Elina Järvinen

MS-taudin ja sen lääketoitojen vaikutus syöpäriskiiin

MS-tauti on keskushermoston autoimmuunitauti, jonka hoidossa käytetään immuunijärjestelmän liiallista aktiivisuutta hillitseviä lääkkeitä. Immuunijärjestelmä toimii syöpäsolukon kasvun estäjänä, joten sekä MS-taudin puhkeamista edeltävä immunologisen normaalitoiminnan häiriintyminen että MS-lääkkeiden suorat ja epäsuorat vaikutukset puolustusjärjestelmään voivat lisätä syöpäriskiä monilla mekanismeilla. Etenevien tutkimusten puuttuessa tiedot on saatu rekisteritutkimuksista, joissa on runsaasti sekoittavia tekijöitä. Osittain ristiriitaisesta näytöstä huolimatta MS-taudilla tai sen hoidossa käytettävillä lääkkeillä ei näytä olevan vahvaa vaikutusta syöpäriskiiin. Tosin useat peräkkäiset MS-lääkitykset, ikä ja muut riskitekijät, kuten tupakointi, lisäävät riskiä. Nykytiedon valossa syöpäriski vaikuttaa MS-taudin lääkevalintaan eniten, kun potilaalla on taustalla syöpäsairaus tai todettu syövän esiaste.

MS-tauti on Suomessa yleinen keskushermoston autoimmuunitauti, jonka monitahoiset oireet ja löydökset aiheutuvat aivoihin ja selkäyttimeen immunologisella mekanismilla syntyvistä tulehduspesäkkeistä. MS-taudin lääkkeet hillitsevät puolustusjärjestelmän epätarkoituksenmukaista aktiivisuutta muuntamalla immuunivastetta (immunomodulaatio) tai tukahduttamalla sitä (immunosuppressio). Miten MS-tauti, sen hoidossa käytettävät lääkkeet ja syöpä sitten liittyvät toisiinsa?

Immuunijärjestelmä on elimistön tärkein puolustusjärjestelmä paitsi kehon ulkopuolisia taudinaiheuttajia myös syövän syntyä vastaan. MS-tautia sairastavan immunologisessa taustasäätelyssä on osin vielä tuntemattomia häiriöitä, jotka voivat altistaa autoimmuunitaudin lisäksi myös syövän synnylle. Toisaalta immuunijärjestelmän solut jakautuvat vilkkaasti ja voivat itsekkin muuttua pahanlaatuisiksi.

MS-tautia hoidetaan immuunijärjestelmän solujen toimintaa muokkaavilla pitkäaikaislääkityksillä, jotka voivat periaatteessa heikentää elimistön kykyä tunnistaa ja eliminoida varhaisvaiheen syöpäsolukkoa ja osaltaan edes-

auttaa syöpäkasvaimen syntyä. Nämä lääkkeet saattavat lisäksi vaikutusmekanisminsa puolesta johtaa syövälle altistavien mutaatioiden kehittymiseen (1,2). Joitain MS-lääkkeitä on aiemmin käytetty syöpähoidoissa, mikä tekee niiden vaikutuksen arvioinnin vieläkin mutkikkaammaksi. Kattava katsaus immunosuppression aiheuttamaan syöpäriskiiin ja sen biologisiin mekanismeihin on hiljan ilmestynyt Aikakauskirjassa, joten viittaammekin kyseiseen artikkeliin tarkempien solutason mekanismeiden osalta (3). Tässä kliinisessä katsauksessa käsittelemme niitä lääketoitoja, joilla on virallinen käyttöaihe tai korvattavuus MS-taudin hoidossa.

MS-taudin ja sen lääkitysten biologiset vuorovaikutukset eivät ole täysin tunnettuja syöpäriskiiin osalta. Riskin selvittäminen kontrolloiduissa etenevissä tutkimuksissa ei käytännössä ole mahdollista syövän kehittymiseen kuluvaan pitkän ajan vuoksi, ja tutkimustieto onkin enimmäkseen rekisteriperusteista. Takautuvan tutkimustiedon vuoksi MS-taudin ja sen lääkitysten vaikutusten erottaminen toisistaan syöpäriskiiin osalta on vaikeaa.

Mistä tietoa MS-lääkkeiden syöpäriskistä?

Kunakin maan lääkeviranomaiset, Suomessa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, keräävät haittavaikutustietoa sekä spontaaneista ilmoituksista että lääkeyritysten julkaisuista. Noin 99 % maailman väestöstä kattava WHO:n kansainvälinen lääketurvatietokanta VigiBase (www.who-umc.org) perustettiin vuonna 1978, ja siihen kerätään jatkuvasti tietoja kansallisilta lääkealan turvallisuusyksiköiltä. Kansallisissa rekistereissä ei kuitenkaan ole täysin luotettavaa tietoa syöpätapauksista, koska niitä ei raportoida tai kerätä järjestelmällisesti. Tiedot lääkkeen käyttöajan tai muiden syövän riskitekijöiden osaltakaan eivät ole kattavia, ja niiden yhdistäminen syöpätapauksiin on vaikeaa. Tiedot heijastavat lisäksi lääkkeiden markkinoillaoloaika mutta antavat kuitenkin jonkinlaista kuvaa maailmanlaajuisesta ilmoitettujen syöpätapausten määrästä ja niiden tyypeistä.

Satunnaistetuista lääketutkimuksista saadaan tietoa seuranta-aikana havaituista syöpätapauksista. Viranomaiset käyvät läpi tutkimusnäytön ja arvioivat sen perusteella valmisteyhteen- vetoon (summary of product characteristics, SPC) koottavan tiedon syövästä ja syöpäriskistä sekä mahdollisista toimenpiteistä esimerkiksi seurannan osalta. Kontrolloitujen MS-tutkimusten aikajänne, tyypillisesti 1–3 vuotta, on liian lyhyt syöpäriskin luotettavaan arviointiin. Kontrolloidun vaiheen jälkeisistä seuranta- ja tosielämän tutkimuksista saadaan arvokasta lisätietoa pidemmältä seuranta-ajalta. Lisäksi lääkeyritykset keräävät lääkkeen markkinoille tulon jälkeen saamansa haittavaikutustiedot, mutta ne perustuvat spontaaneihin raportteihin ja ovat väistämättä puutteellisia.

MS-taudin vaikutus syöpäriskisiin

MS-taudin vaikutuksesta syöpäriskisiin on julkaistu lukuisia, osin ristiriitaisia tuloksia. Monet pohjoismaisista laajoista rekisteriaineistoista tehdyt tutkimukset osoittivat, että MS-potilaiden syöpäriski olisi yleisesti pienentynyt (4–7). Tätä löydöstä on pidetty autoimmuunitaudin lisäämän immunologisen aktiivisuuden

syövältä suojaavana vaikutuksena. Suomalaisessa vuonna 1999 päättyneessä, 35 vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa MS-taudin ei havaittu lisäävän syöpäriskiä (8). Uudemmassa tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin myös, että syövän ilmaantuvuus MS-potilaille vastaa normaaliväestöä (9).

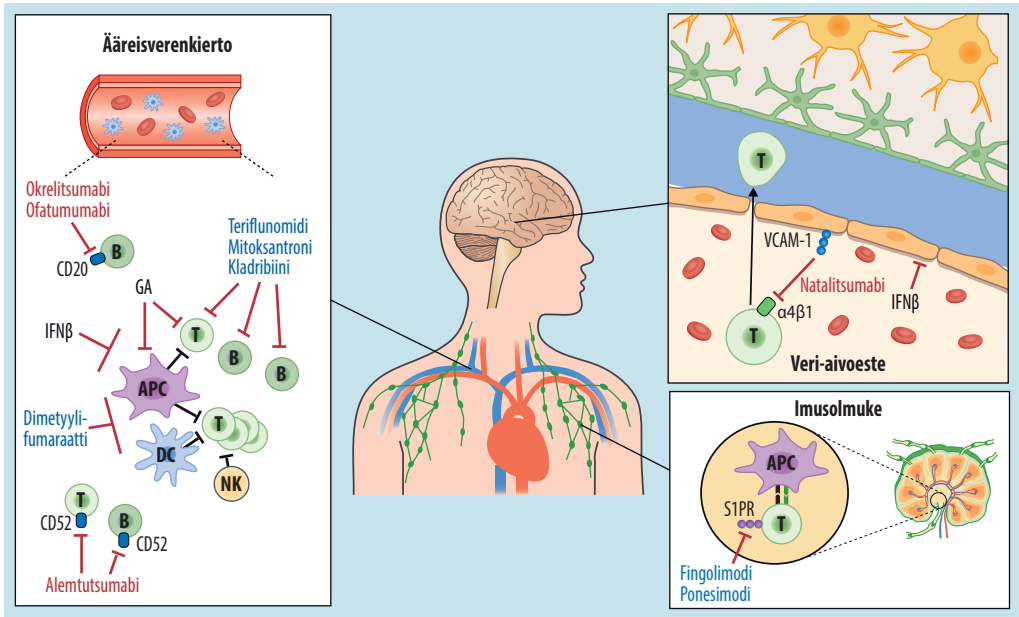
Norjalaisessa laajassa ja huolellisesti tehdyssä 65 vuoden seurantatutkimuksessa osoitettiin, että pääosin ilman lääkitystä olleiden MS-potilaiden syöpäriski oli suurentunut 14 % verrattuna normaaliväestöön. Tutkimuksessa havaittiin suurentunut riski hengitys- (1,7-kertainen) ja virtsatiesyöpiin (1,5-kertainen) sekä lähes kaksinkertainen riski keskushermoston syöpiin, varsinkin pahanlaatuisiin aivokalvokasvaimiin (10). Lisääntynyt aivokalvokasvainten ilmaantuminen saattaa liittyä keskushermoston reaktioon MS-taudin aiheuttamaan krooniseen aivokalvotulehdukseen, koska seurantatarhan osuus oli suljettu pois.

Samassa tutkimuksessa todettiin myös MS-potilaiden sisarusten suurentunut riski sairastua hematologisiin syöpiin, erityisesti lymfoomiin, verrattuna sekä MS-tautia sairastaviin sisaruksiin että normaaliväestöön. Tämä viittaa MS-taudin ja lymfoomien mahdolliseen yhteiseen etiologiaan, esimerkiksi Epstein–Barrin virus (EBV) -infektion laukaiseman mekanismin kautta. EBV-infektio on hiljattain osoitettu MS-taudin tärkeimmäksi riskitekijäksi, ja se on jo pitkään tunnettu osallisuudestaan lymfoomien aiheuttajana (11–13).

Missään näistä tutkimuksista ei erikseen tarkasteltu MS-lääkkeiden vaikutusta syöpäriskisiin tai ollut lääkkeitä kaikkien tutkittavien käytössä. Norjalaisessa rekisteritutkimuksessa todettiin erityisesti yli 60-vuotiaiden MS-potilaiden syöpäriskin olevan suurempi MS-lääkkeiden käytön aikakaudella kuin sitä ennen verrattuna samojen ajanjaksojen muuhun väestöön (14). Tämä viittaisi MS-lääkkeiden osuuteen syövän kehittämisessä varsinkin vanhemmille potilaille.

MS-lääkkeiden vaikutus syöpäriskisiin

Taudinkulkua muokkaavat MS-lääkkeet vaikuttavat immuunijärjestelmän toimintaan monin eri tavoin (**KUVA**). Kaikki myyntiluvalliset



KUVA. MS-lääkkeiden vaikutusmekanismit. Lääkkeet vaikuttavat pääasiassa systeemisesti, keskushermoston ulkopuolella, sillä veri-aivoeste estää useimpien MS-lääkemolekyylien merkittävän pääsyn keskushermostoon. Lymfosyytien väheneminen tai niiden toiminnan hillitseminen tai muokkaaminen on beetainterferonien (IFN β), glatirameeriasetaatin (GA), pienimolekyylisistä lääkeaineista dimetyylifumaraatin (DMF), teriflunomidin, mitoksantronin ja kladribiinin sekä monoklonaalisista vasta-aineista alemtutsumabin, okrelitsumabin ja ofatumumabin pääasiallinen vaikutustapa. Pienimolekyyliset fingolimodi ja ponesimodi estävät lymfosyytien poistumista imusolmukkeista. Monoklonaalinen vasta-aine natalitsumabi estää lymfosyytien pääsyä keskushermostoon veri-aivoesteen läpi. Biologiset lääkkeet merkitty punaisella ja pienimolekyyliset sinisellä tekstillä. APC = antigeenia esittelevä solu, DC = dendriittisolu, NK = luonnollinen tappajasolu

ja korvattavat, Suomessa käytössä olevat valmisteet MS-taudin hoitoon esitetään **TAULUKOS-SA**. Anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) luokittelun mukaan MS-lääkkeet jaetaan immuunivastetta muuntaviin (immunostimulantit) ja selektiivisesti immunosuppressiivisiin valmisteisiin.

Eläinkoehavainnot MS-lääkkeiden muta- ja karsinogeenisuudesta. Prekliiniset muta- ja karsinogeenisuustiedot kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedon mukaisesti on koottu **TAULUKOON**. Kaiken kaikkiaan MS-lääkkeiden, paitsi mitoksantronin, osalta näyttö muta- tai karsinogeenisuudesta on vähäinen. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät todennäköisesti vaikuta DNA:han eivätkä voi olla muta- tai karsinogeenisia, joten niiden osalta näitä tutkimuksia ei ole pidetty tarpeellisina.

Prekliinisten tutkimusten ja lääkkeiden vaikutusmekanismien perusteella MS-lääkkeiden teoreettisen syöpärisikin voidaan otaksua liit-

tyvän enemmän immuunivasteen muuntumiseen kuin suoraan muta- tai karsinogeenisuuteen. Oletus onkin, että tällöin immuunipuolustus ei tunnista ja estäisi syöpäsolujen kehittymistä tai immuunijärjestelmän muutos voisi suosia syöpäsolukon kasvua (3,15).

Kliiniset tiedot MS-lääkkeiden syöpärisikistä. Nykyisin MS-taudin hoidossa käytettävät valmisteet joko tunnetaan pitkän käyttökokemuksen perusteella hyvin (beetainterferonit, glatirameeriasetaatti) tai ne vaikuttavat kohdennetummin immuunijärjestelmään (muut **TAULUKON** lääkkeet ja **KUVA**). Osasta nykyisistä MS-lääkkeistä turvallisuustietoa on kertynyt pidemmältä ajalta muista käyttöaiheista, muun muassa dimetyylifumaraatin osalta psoriaasista, kladribiinin osalta karvasoluleukemiasta ja ofatumumabin osalta kroonisesta lymfaattisesta leukemiasta. Suoraa vertailua eri käyttöaiheiden välillä ei kuitenkaan voida tehdä, koska valmisteiden käytetyt annokset poikkeaa-

TAULUKKO. MS-lääkkeiden vaikuttavat aineet, käyttöönottovuosi Suomessa MS-indikaatiolla, vaikutusmekanismit sekä valmisteyhteenvedon mukaiset prekliiniset (muta- ja karsinogeenisuus eläinkokeissa) ja kliiniset tiedot syöpä-riskistä ja varoitimet sen suhteen.

Vaikuttava aine, käyttöönottovuosi	Farmakodynaaminen vaikutus	Mutageenisuus ¹	Karsinogeenisuus ¹	Syöpätyypit ja niiden ilmaantuvuus ihmisillä ¹	Käyttöön liittyvät varoitimet ¹
Beetainterferoni 1997	Immuunivastetta muuntava endogeeninen glykoproteiini	Ei	Ei tutkittu	Ei mainintaa	Ei varoitoimia
Glatirameeriase-taatti 2000	Immuunivastetta muuntava synteettinen polypeptidi	Ei	Ei	Ihosityöpä: melko harvinainen ³	Ei varoitoimia
Natalitsumabi 2005	Selektiivinen adheesiomolekyylin estäjä	Ei	Ei	Syöpien esiintyvyydessä ei havaittua eroa verrokiryhmään	Vasta-aiheinen, jos aktiivinen syöpä
Fingolimodi 2012	Sfingosini-1-fosfaattireseptorin muuntaja	Ei	Lymfooma hiirille hyvin suurilla annoksilla	Tyvisolusyöpä yleinen ² , melanooma melko harvinainen ³ , okasolusyöpä ja lymfoomat harvinaisia ⁴ , Kaposin sarkooma hyvin harvinainen ⁵ , merkelinso-lukarsinooma ⁶	Ihon tutkiminen käytön alkaessa ja 6–12 kk:n välein Suojaus auringonvalolta
Alemtutumabi 2013	Humaani monoklonaalinen CD52-vasta-aine	Ei tutkittu	Ei tutkittu	Ei mainintaa	Varovaisuutta noudatettava, jos aiempi tai samanaikainen syöpä
Teriflunomidi 2014	Mitokondrioiden dihydro-orotaattidehydrogenaasin estäjä	Ei	Ei	Ei näytä liittyvän suurentunutta pahanlaatuisten kasvainten vaaraa	Ei varoitoimia
Dimetyylifuma-raatti 2015	Nrf2-riippuvaisten antioksidanttigeenien aktivoija	Ei	Munuaistiehytkarsinooma hiirille ihmisten annoksilla	Ei mainintaa	Ei varoitoimia
Mitoksantroni 2016	Synteettinen antraseenidionijohdos	On	On	Akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti leukemia melko harvinainen ³	Kerrottava akuutin leukemian riskeistä, oireista ja merkeistä, hyöty-riskisuhde määritettävä ennen hoidon aloittamista
Kladribiini 2018	Deoksiadenosiinin nukleotidianalogi	Ei	Ei	Syöpätapahtumia useammin vs lume, esiintyvyys = taustaesiintyvyys (RCT, 43)	Vasta-aiheinen, jos aktiivinen syöpä, hyöty-riskisuhde määritettävä ennen hoidon aloittamista Seulontatutkimuksiin normaalisti
Okrelitsumabi 2018	Humanisoitu monoklonaalinen CD20-vasta-aine	Ei tutkittu	Ei tutkittu	Rinta- ja tyvisolusyöpä: ilmaantuvuus lisääntynyt vs vertailuryhmä Esiintyvyys = MS-potilaiden oletettu taustaesiintyvyys	Vasta-aiheinen, jos aktiivinen syöpä Jos syöpien riskitekijöitä tai hoidettu syöpä, hyöty-riskisuhde arvioitava Seulontatutkimuksiin normaalisti
Ofatumumabi 2022	Humaani monoklonaalinen CD20-vasta-aine	Ei tutkittu	Ei tutkittu	2 tyvisolusyöpää, 1 melanooma, 1 rintasyöpä, 1 uusiutunut non-Hodgkin-lymfooma (RCT, 31)	Vasta-aiheinen, jos aktiivinen syöpä
Ponesimodi 2022	Sfingosini-1-fosfaattireseptorin muuntaja	Ei	Hemangiosarkooma ja hemangiooma hiirille suurilla annoksilla	2 tyvisolusyöpää, 1 melanooma (RCT, 27)	Suojaus auringonvalolta Vasta-aiheinen, jos aktiivinen syöpä

¹Valmisteyhteenvedo; ²yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; ³melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; ⁴harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; ⁵hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$; ⁶riski tuntematon

RCT = satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

vat toisistaan ja haittavaikutukset voivat eri käyttöaiheiden yhteydessä olla erilaisia eri tautimekanismien vuoksi. Syöpäriskiinkin vaikutavat käytettyjen MS-lääkkeiden määrän lisäksi myös läkehoidon kesto ja kumulatiivinen annos (16,17).

Uusi genominlaajuinen syöpien evoluutio-tutkimus vahvisti, että ensimmäisen syöpään johtavan mutaation kehittämisestä syöpädiagnoosiin kuluu vuosia tai jopa vuosikymmeniä (18). Beetainterferoni ja glatirameeriasetaatti tulivat markkinoille 1990-luvulla, joten niiden syöpäriskin arviointiin seuranta-aika on riittävä. Uudempien valmisteiden turvallisuusseurannan lyhempi kesto vaikeuttaa luotettavaa arviointia.

Immuunivastetta muuntavat hoidot. Beetainterferonia käyttäneillä potilailla havaittiin kanadalaisessa 9,5 vuoden tapaus-verrokki-seurantatutkimuksessa ei-merkittävä suuntaus rintasyöpäriskin (kerroinsuhde, OR 1,77) muttei muiden syöpien riskin suurenemiseen (19). Satunnaistetuissa tutkimuksissa syöpäriskiä ei ole havaittu. Vanhassa kohorttitutkimuksessa todettiin myös glatirameeriasetaatin osalta ei-merkittävä suuntaus suurentuneeseen rintasyöpäriskiinkin (riskisuhde, RR 3,10) (20). Yksittäisiä hoidon aikaisia ihosyöpätapauksia on raportoitu, mutta suuremmissa tutkimuksissa syöpäriskiä ei ole tullut esiin (21).

Kaikkien valmisteiden kliiniseen käyttöön liittyvät, syöpiä koskevat valmisteyhteenvedon mukaiset haittavaikutustiedot ja varoitukset löytyvät [TAULUKOSTA](#).

Selektiivisesti immunosuppressiiviset hoidot. Teriflunomidin osalta on raportoitu potilastapaus follikulaarisesta lymfoomasta kahdeksan kuukauden hoidon jälkeen, mutta kliinisissä tutkimuksissa siihen ei liittynyt syöpäriskiä (22). Dimetyylifumaraattiin ei kontrolloiduissa tutkimuksissa havaittu liittyvän lisääntynyttä syöpäriskiä, eikä myöhemminkään ole julkaistu syöpätapauksia. Vaikka lääkkeen tiedetään aiheuttavan melko herkästi lymfosytopeniaa, lähes 3 000 potilaan kymmenen vuoden seurannassa ei todettu lymfosyyttimäärän eikä CD4- tai CD8-solumäärien vaikuttavan syöpäriskiinkin (23). Uudessa espanjalaisessa 886 MS-potilaan kohorttitutkimuksessakaan ei ha-

vaittu lisääntynyttä syöpäriskiä keskimäärin yli kolmen vuoden seurannassa (24).

Kladribiinia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla havaittiin syöpätapahtumia useammin kuin lumelääkityillä (0,29/100 potilasvuotta vs 0,15/100 potilasvuotta). Myöhemmin vähintään kahdeksan vuotta seuratuilla 923 kladribiinipotilaalla syöpien vakioitu ilmaantuvuussuhde (standardized incidence ratio, SIR) oli 8,0 ja WHO:n GLOBOCAN-rekisterissä vakioiduilla verrokeilla 8,27, joten syöpäriski ei eronnut normaaliväestöstä (25). Laajemman aineiston tuloksia tarvitaan vielä, ja kladribiinin osalta käynnissä on kansainvälinen, pitkäaikainen turvallisuusseuranta (CLARION-tutkimus, EUPA 24484), johon Suomikin osallistuu.

Fingolimodin osalta on kontrolloiduissa tutkimuksissa todettu muutamia ihosyöpiä, pääasiassa tyvisolusyöpiä. Ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa verrattiin fingolimodia, natalitsumabia tai rituksimabia saaneiden 7477 MS-potilaan sekä ikä- ja sukupuolivakioitujen verrokkien syöpäriskiä. Fingolimodia saaneiden riski oli hieman suurempi kuin normaaliväestön (riskitiheyksien suhde, HR 1,53; 95 %:n luottamusväli 0,98–2,38), mutta mikään yksittäinen syöpätyyppi ei noussut esiin (26). Ponesimodin arviointi on vielä liian aikaista, mutta kontrolloidussa tutkimuksessa syöpäriski ei eronnut teriflunomidiryhmästä (27).

Natalitsumabin viiden vuoden turvallisuusseurannassa 4 938 MS-potilaan yleisen syöpäriskin ei havaittu lisääntyneen (28). Alem-tutumabin osaltakaan viitettä suurentuneesta syöpäriskistä ei todettu kontrolloiduissa tutkimuksissa, mutta näiden tutkimusten avoimes- sa kahdeksan vuoden seurannassa havaittiin ikäriippuvainen syöpätapausten lisääntyminen (29). Verrokkiryhmän puuttuminen vaikeuttaa tosin päätelmien tekoa. Okrelitsumabin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin syöpien, myös rintasyövän, määrän lisääntymistä lumeryhmään verrattuna, mutta esiintyvyyden oli MS-potilaiden oletetun taustaesiintyvyyden mukainen. Näiden tutkimusten seitsemän vuoden avoimessa seurannassa 5 680 MS-potilaan okrelitsumabiryhmässä syöpäriski pysyi normaaliväestöä vastaavana (30). Ofatumumabista ei vielä ole julkaistu rekisteripohjaisia tutkimuk-

Ydinasiat

- ▶ Vaikka MS-taudin taustalla on immuunijärjestelmän poikkeavuuksia, tauti itsessään ei näytä juuri vaikuttavan syöpäriskiä.
- ▶ Koska MS-lääkkeet hillitsevät immuunijärjestelmää, joka puolestaan estää syöpäsolukon kehittymistä, voisi sen heikentäminen altistaa syövälle.
- ▶ MS-lääkkeiden aiheuttama syöpäriski on vähäinen, mutta niistä monien seuranta-ajat ovat vielä lyhyitä.
- ▶ MS-lääkettä aloitettaessa on syytä muistaa syöpäriski, jos potilaan aiempi syöpäsairaus on tiedossa, hänellä on riskitekijöitä tai hän on käyttänyt useita immunosuppressiivisia lääkkeitä.

sia, mutta satunnaistetussa tutkimuksessa ei ole esiintynyt enempää syöpätapauksia verrattuna teriflunomidiin (31).

Mitoksantronin aiheuttama syöpäriski on tunnettu kauan. Esimerkiksi saksalaistutkimuksessa seurattiin 676 MS-potilasta lähes yhdeksän vuoden ajan: paksusuolisyövän osalta SIR oli 2,98 (95 %:n luottamusväli 1,20–6,14) ja akuutin myelooisen leukemian osalta SIR oli peräti 10,44 (3,39–24,36) (32). Riski ei ollut annosriippuvainen. Mitoksantronin käyttö onkin vähentynyt huomattavasti uusien, turvallisempien valmisteiden käyttöönoton jälkeen. Se on varattu vain erityistilanteisiin, joihin muut MS-lääkkeet eivät sovellu.

Usean MS-lääkkeen aiheuttama syöpäriski. Koska MS-lääkkeet vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmään, vaihtuvat lääkkeet saattavat vaikuttaa vahvemmin immuunijärjestelmään myös haittavaikutusten osalta. Espanjalaisaineistossa aika MS-diagnoosista syöpädiagnoosiin oli keskimäärin 10,4 vuotta (\pm 6,9 vuotta), ja tietyn MS-lääkkeen käytön aikainen syöpäilmaantuvuus lisääntyi sen mukaan, monesko aloitettu MS-lääke potilaalla oli kyseessä (33). Myös 1 180 MS-potilaan kymmenen vuoden takautuvassa seurantatutkimuksessa vähintään kaksi lääkevaihtoa lisäsi selvästi syöpäriskiä (RR 3,38) (34).

MS-lääkkeiden syöpäriski lääketurvatietyökaluissa ja syöpäkuolleisuus

VigiBase-rekisterin ikä- ja sukupuolivakioidussa analyysissä 20 vuoden ajalta löytyi 5 966 MS-potilaalla raportoitua syöpätapausta. Natalitsumabin (OR 1,74), beetainterferonin (OR 1,39), dimetyylifumaraatin (OR 1,35) ja fingolimodin (OR 1,15) osalta syöpiä oli ilmoitettu merkitsevästi enemmän kuin muiden valmisteiden. Fingolimodi liittyi vain lisääntyneisiin ihosyöpätapauksiin, kun taas muiden mainittujen valmisteiden osalta lähengitystie-, rintaa-, virtsatie- ja keskushermostosyöpien raportointi oli lisääntynyt (35).

MS-potilaiden syöpäkuolleisuutta tutkittiin kanadalaiskohortissa, jossa potilaiden virtsarakkosen ilmaantuvuus ja kuolleisuus olivat suurempia kuin verrokkien. Vaikka myös munasarja- ja keskushermostosyöpien ilmaantuvuus oli suurempi, syöpäkuolleisuus ei eronnut verrokeista. Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä ja siten luonnollisesti tavallinen diagnoosi naisvaltaisessa MS-tutkimusjoukossa, mutta tässä tutkimuksessa sen ilmaantuvuus tai syöpäkuolleisuus ei poikennut verrokeista (36).

Nykytiedon valossa kaikkiin MS-lääkkeisiin liittyy pieni syöpäkuolleisuus, joka harvoin estää lääkityksen aloittamisen. Tätä tukee myös uusi Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n haittavaikutusrekisteristä vuosilta 2004–2020 tehty analyysi, jossa mihinkään MS-lääkkeeseen ei todettu liittyvän lisääntynyttä syöpäriskiä (37). Tutkimusnäytön perusteella vain mitoksantronin käytön yhteydessä syöpäriski on aina huomioitava, ja muiden valmisteiden, myös erittäin aktiivisen MS-taudin lääkkeiden osalta riski on hyvin pieni. Nuorehkon ja aiemmin terveen potilaan lääkitys voidaan siten valita pääasiassa taudin aktiivisuuden perusteella.

Ikääntymisen vaikutus syöpäriskiä

Yli kymmenen vuoden kumulatiivisen MS-lääkkeiden käyttöajan osalta ja erityisesti yli 50-vuotiaita potilaita hoidettaessa kannattaa syöpäriski pitää mielessä (38). Iän myötä syö-

pien ilmaantuvuus lisääntyy samalla kun immuunijärjestelmä heikentyy (39). Immunologista aktiivisuutta muokkaavan lääkityksen käyttö on harkittava tarkkaan hyöty-riskisuhdetta punniten. Tähän viittaa myös brittitutkimus, jossa vuosina 1990–2016 MS-diagnoosin saaneiden eli pääosin MS-lääkitysten piirissä olleiden MS-potilaiden syöpäriski suureni 2 % vuodessa mutta säilyi verrokkiryhmässä vakautena (40). Jos potilaalla on jo taustalla sairastettu syöpä, kun MS-lääkitystä aloitetaan, normaalia tarkempaa kliinistä seurantaa suositellaan.

Lopuksi

Yksittäisen MS-lääkkeen syöpäriski on pieni. MS-taudin lääkkeiden määrän suurentuessa potilas saattaa kuitenkin käyttää sairautensa ai-

kana useita eri valmisteita joko tehon puutteen tai haittojen takia, ja useisiin läikevaihtoihin näyttäisi yhdistyvän syöpäriskin lisääntymistä. Valmisteiden keskimääräinen käyttöaika vaihtelee, ja yksittäisen lääkkeen syöpäriskin arviointi useiden lääkkeiden ketjussa on vaativaa (41). Pitkän aikavälin kansallista seurantatietoa MS-potilaiden syöpäriskistä kaivataan.

Neurologin tehtävänä on MS-lääkitystä aloitettaessa arvioida yksilöllisesti hyöty-riskisuhdetta ja seurata sen jälkeen potilasta koko lääkityksen käyttöajan myös mahdollisia pitkäaikaishaittoja ajatellen. Potilaan omat elintapavalinnat ja lääkärin merkitys potilaan tukena näiden korjaamisessa on myös muistettava. Esimerkiksi tupakoinnin ja ylipainon tiedetään vaikuttavan sekä MS-taudin puhkeamiseen ja kulkuun että yleiseen syöpäriskiin (42). ■

SARI ATULA, dosentti, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri
HUS, Aivokeskus, neurologian linja

SINI LAAKSO, LT, neurologian erikoislääkäri
HUS, Aivokeskus ja Helsingin yliopisto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma

RIIKKA NEVALA, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Syöpäkeskus

ELINA JÄRVINEN, solu- ja molekyylibiologian dosentti, kansainvälinen lääketieteellinen johtaja
Merck Oy

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Sari Atula: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Merck, Biogen, UCB Pharma, Biogen, UCB Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck), luottamustoimet (Suomalaisen MS-laaturekisterin ohjausryhmä)

Sini Laakso: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen, Novartis, Janssen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Novartis), muut sidonnaisuudet (Roche)

Riikka Nevala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lääketietokeskus), muut sidonnaisuudet (Orion)

Elina Järvinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunology* 2007;19:209–16.
2. Grytten N, Myhr K-M, Celius EG, ym. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: a prospective cohort study. *Mult Scler J* 2020;26:1569–80.
3. Junttila I. Immunosuppression aiheuttama syöpäriski. *Duodecim* 2020;136:1675–82.
4. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, ym. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009;72:1170–7.
5. Thormann A, Koch-Henriksen N, Laursen B, ym. Inverse comorbidity in multiple sclerosis: Findings in a complete nationwide cohort. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:181–6.
6. Moisset X, Perié M, Pereira B, ym. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *PLoS One* 2017;12:e0188120.
7. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, ym. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain* 2012;135:2973–9.
8. Sumelahti ML, Pukkala E, Hakama M. Cancer incidence in multiple sclerosis: a 35-year follow-up. *Neuroepidemiology* 2004;23:224–7.
9. Nørgaard M, Veresa K, Didden EM, ym. Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *MSARD* 2019;28:81–5.
10. Grytten N, Myhr KM, Celius EG. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: a prospective cohort study. *Mult Scler J* 2020;26:1569–80.
11. Bjørnevik K, Cortese M, Healy BC, ym. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301.
12. Ma SD, Hegde S, Young KH ym. A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas. *J Virol* 2011;85:165–77.
13. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr virus associated B-cell lymphomas and iatrogenic lymphoproliferative disorders. *Front Oncol* 2019;9:109.
14. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, ym. Incidence of cancer in multiple sclerosis before and after the treatment era- a registry- based cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55:103209.
15. Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: the ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol* 2020;10:2954.
16. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, ym. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurology* 2017;17:155.
17. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, ym. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011;258:1304–11.
18. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, ym. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature* 2020;578:123–41.
19. Kingwell E, Evans C, Zhu F. Assessment of cancer risk with β -interferon treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1096–102.
20. Achiron A, Barak Y, Gail M. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:265–70.
21. Walker J, Smylie AL, Smylie M. An association between glatiramer acetate and malignant melanoma. *J Immunother* 2016;39:276–8.
22. Landais A, Alhendi R, Gouverneur A ym. A case of lymphoma in a patient on teriflunomide treatment for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:92–4.
23. Mehta D, Miller C, Arnold DL. Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: implications for clinical practice. *Neurology* 2019;92:e1724–e38.
24. Gómez-Moreno M, Sánchez-Seco VG, Moreno-García S, ym. Cancer diagnosis in a Spanish cohort of multiple sclerosis patients under dimethylfumarate treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102747.
25. Cook S, Leist T, Comi G, ym. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;29:157–67.
26. Alping P, Askling J, Burman J, ym. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2020;87:688–99.
27. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, ym. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78:558–67.
28. Foley J, Carrillo-Infante C, Smith J, ym. The 5-year Tysabri global observational program in safety (TYGRIS) study confirms the long-term safety profile of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;39:101863.
29. Bass AD, Arroyo R, Boster AL ym. Alemtuzumab outcomes by age: Post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102717.
30. Hauser SL, Kappos L, Montalban X ym. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97:e1546–e59.
31. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, ym. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–57.
32. Buttman M, Seuffert L, Mäder U, ym. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *Neurology* 2016;86:2203–7.
33. Gil Bernal R, González Caballero JL, Espinosa Rosso R, ym. Potential risk of disease modifying therapies on neoplasm development and coadjutant factors in multiple sclerosis outpatients. *Sci Rep* 2021;11:12533.
34. D’Amico E, Chisari CG, Arena S, ym. Cancer risk and multiple sclerosis: evidence from a large Italian cohort. *Front Neurol* 2019;10:337.
35. Dolladille C, Chrétien B, Peyro Saint Paul L, ym. Association between disease modifying therapies prescribed to persons with multiple sclerosis and cancer: a WHO pharmacovigilance database analysis. *Neurotherapeutics* 2021;18:1657–64.
36. Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, ym. Cancer incidence and mortality rates in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;96:e501–12.
37. Stamatellos V-P, Sifaqs S, Papazisis G, ym. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: a disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:4772–82.
38. Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, ym. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:399–405.
39. Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: an overview. *J Immunol Methods* 2018;463:21–6.
40. Zecca C, Disanto G, Sacco R, ym. Increasing cancer risk over calendar year in people with multiple sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 2021;268:817–24.
41. Lahdenperä S, Soilu-Hänninen M, Kuusisto HM, ym. Medication adherence/persistence among patients with active multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand* 2020;142:605–12.
42. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, ym. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–36.
43. Leist T, Cook S, Comi G, ym. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46:102572.