

# Anti-tümör nekrozis faktör tedavisi ve kanser

## *Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer*

**Soner Şenel, Saadettin Kılıçkap**

Romatoloji Bilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. S. Şenel), Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. S. Kılıçkap), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, TR-58140 Sivas

### **Özet**

Anti-TNF antagonistleri birçok romatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların en önemli yan etkileri ciddi enfeksiyon ve ikincil kanser varlığı olarak bilinmektedir. Ancak anti-TNF tedavinin artmış kanser riski ile ilişkili olduğu konusundaki bilgiler net değildir. Bu makalede anti-TNF tedavi ve kanser arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Anti-TNF tedavi, kanser, romatolojik hastalıklar.

### **Abstract**

Anti-TNF antagonists are used in the treatment of several rheumatologic diseases. The most important side effects of these group drugs are known as serious infection and secondary malignancies. But, information about that anti-TNF therapy associates with the increased risk of cancer are unclear. In this article the relationship between anti-TNF therapy and cancer is mentioned.

**Keywords:** Anti-TNF therapy, cancer, rheumatological diseases.

**Geliş Tarihi/Received:** 11 Aralık 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 16 Aralık 2009

### **İletişim adresi:**

Dr. Soner Şenel, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı, TR-58140 Sivas. Eposta: ssenelmd@hotmail.com

### **Giriş**

Anti-tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF $\alpha$ ) günümüzde başta romatoid artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarda sık olarak kullanılmaktadır. İnfliximab, etanersept ve adalimumab gibi anti-TNF $\alpha$  grubu ilaçların tedavide sağlamış olduğu etkinlikler yanında, bazen ciddi boyutlara ulaşabilen yan etkileri de beraberinde getirebilmektedir. Anti-TNF $\alpha$  grubu ilaçlar başta enjeksiyon yerinde görülen hafif kızarıklıktan cilt enfeksiyonlarına kadar geniş bir yelpazedeki dermatolojik yan etkileri dışında, ciddi sistemik enfeksiyon, demiyelinizan hastalıklar, otoimmün hastalıkların alevlenmesi ve malignensilere yol açabilmektedir.

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış 4 TNF $\alpha$  inhibitörü kullanılmaktadır. Bunlar etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) ve sertolizumab pegol (Cimzia®) olarak bilinmektedir. Anti-TNF $\alpha$  inhibitörlerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar ve bu çalışmalar sonucunda etkinlik ve güvenlilik analizlerinin yapıldığı meta-analizler, bu grup ilaçların artmış kanser riski ile ilişkisini de değerlendirmektedir. Bu makalede günümüzde kullanılan anti-TNF $\alpha$  inhibitörlerinin olası kanser oluşum mekanizmaları ve kanser ile olan ilişkisinden bahsedilecektir.

### **TNF $\alpha$ ve reseptörleri**

TNF $\alpha$  geni 6. kromozomda yerleşiktir (6p21.3) ve başlıca aktif makrofajlar, Naturel



tümörlerde tedavi amacıyla kullanılan anti-TNF tedavinin etkili olmadığı ortaya konmuştur [10]. Bununla birlikte, devam eden klinik çalışmalarda bazı solid tümörlerde anti-TNF tedavinin etkinliği halen araştırılmaktadır.

### **Anti-TNF tedavi ve kanser**

Anti-TNF tedavi alan hastalarda kanser sıklığının arttığı konusu çok spekülative bir konu olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar başta infliximab olmak üzere anti-TNF tedavi verilen hastaların izlemlerinde solid ve hematolojik kanserlerin görüldüğünü bildiren çok sayıda vaka rapor edilmiştir [11-14]. Ancak, tedavi süresince kanser görülmesinde kullanılan tedavinin etkisi mi olduğu, hastalığın doğal seyri süresince beklenen bir durum mu olduğu, yoksa tamamen tesadüfi olarak mı bu kanserlerin ortaya çıktığı henüz açıklığa kavuşmuş bir durum değildir. Anti-TNF tedavi kullananlarda kanser için rölatif riskin belirlenebilmesi amacıyla randomize kontrollü çalışmaları irdeleyen meta-analiz sonuçları gözden geçirilmelidir. Bu konuda bugüne kadar yayınlanmış meta-analizlerden en önemlisi anti-TNF antikor tedavisi ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignensi riskinin randomize kontrollü çalışmalar kullanılarak değerlendirildiği çalışmadır [15]. Dokuz randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bu meta-analizde Bongartz ve ark. [15], infliximab veya adalimumab ile tedavi edilen 3493 romatoid artritli hasta ve plasebo verilen 1512 hastada anti-TNF tedaviye bağlı kanser riskini değerlendirdiler. Anti-TNF tedavi verilen hastaların izlemleri süresince 29, plasebo verilen grupta ise 3 hastada malignensi olgusuna rastlanmıştır. Bu durumda yazarlar 1 malignite olgusuna rastlamak için toplam 154 hastanın anti-TNF tedavi alması gerektiğini ifade etmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre özellikle düşük doz anti-TNF tedavi ile karşılaştırıldığında yüksek doz ile tedavi edilen hastalarda kanser riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Kanser için risk 3,3 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak çalışma gruplarının homojen olmaması, ek olarak farklı ajanların da tedavide yer alması ve tedavi kullanım süresindeki farklılıklar sonuçların kalitesi ve doğruluğunu etkilemektedir. Bir diğer geniş kapsamlı çalışmada ise yaklaşık 19000 romatoid artritli hastada lenfoma görülme riski değerlendirilmiştir [16]. Bu çalışmada tüm romatoid artritli hastalarda lenfoma için standardize edilmiş insidans oranı 1,9 (%95 güven aralığı: 1,3-2,7) olarak bulunmuş olup, infliximab verilen hastalarda bu oran 2,2 (%95 güven aralığı: 1,0-4,9); etanersept alan hastalarda ise 3,5 (%95 güven aralığı: 1,5-8,4) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre romatoid artritli hastalarda lenfoma riski artmakla birlikte, anti-TNF tedavi verilen hastalarda standardize edilmiş insidans oranının hafifçe daha yüksek olduğundan bahsetmek mümkündür. Bu çalışmada artan dozla kanser arasında bir ilişkinin gösterilememiş olması elde edilen sonuçların doğruluk değerini azaltmaktadır. Benzer olarak daha önce herhangi bir tedavi verilmemiş ve adalimumab ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda lenfoma için standardize edilmiş insidans oranı atmış olarak bulunmuştur [17]. Ancak genel sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında romatoid artritli hastalarda lenfoma sıklığının arttığından söz edilebilir [18, 19].

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde kullanılan anti-TNF tedavisinin güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmada 202 hastanın 6'sında (%3) tedavi süresince kanser olgusu tespit edildi [20]. Olguların 3'ü hematolojik malignite iken diğer 3'ü ise akciğer kanseri idi. Ancak solid tümörü olan 3 olgunun da 65 yaş ve üzeri hasta omaları yanısıra sigara öyküsünün de bulunuyor olması kanser olgularının anti-TNF tedaviye bağlı olma ihtimaline şüphe ile yaklaşılması gerektiğini göstermektedir.

Anti-TNF tedavi ve kanser arasındaki pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmaların aksine bazı çalışmalarda bu grup hastada kanser riskinin artmadığı ortaya konmuştur. Askling ve ark. [21] çalışmalarında anti-TNF tedavi alan 6366 hastanın uzun süreli izlemleri sonrasında toplam 240 hastanın kanser tanısı aldığını rapor ettiler. Bu grup hastalarda kanser için rölatif riskin 1,0 olduğu (%95 güven aralığı: 0,86-1,15) gösterildi. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde çok sayıda gözlemsel çalışmalar anti-TNF tedavinin kanser riskini arttırmadığını göstermektedir [22-25]. Son zamanlarda yayımlanan bir başka çalışma da bu sonuçları desteklemektedir. Lombardy

Rheumatology Network (LORHEN) kayıt çalışmasında yazarlar anti-TNF tedavi verilen hastalarda kanser riskinin genel popülasyon ile benzer olduğunu ortaya koymuşlardır [26]. Ancak bu çalışmada hematolojik kanserlerin anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlenmektedir. Hematolojik kanserler için standardize edilmiş kanser insidans oranı yaklaşık 6 kat olarak değerlendirilmiştir.

### Sonuç

Anti-TNF tedavi verilen hastalarda kanser sıklığının arttığını destekleyen çalışmalar yanında aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak genel görünüm bu grup hastalarda hematolojik malignitelerde bir artış olduğu izlenimi vermektedir. Bu konu ile ilgili çalışmaların başlıca sıkıntılı yönleri, hastaların aynı zamanda anti-TNF tedavi öncesi veya birlikteliğinde çok sayıda ilaç kullanıyor olmaları, bu grup hastaların kronik inflamatuvar bir sürece uzun süreli maruziyetleri ve anti-TNF tedavi süresinin genelde çok heterojen olması olarak sayılabilir. Bununla birlikte çalışmalarda kanser tespit edilen olguların ileri yaş hastalardan oluşması elde edilen sonuçları tartışılır bir duruma sokmaktadır. Anti-TNF tedavi verilen hastalarda kanser riskinin değerlendirilmesi için iyi dizayn edilmiş vaka-kontrol veya kohort çalışmaları gerekliliği hatırla tutulmalıdır.

### Kaynaklar

1. Oppenheim J, Feldmann M. Cytokine reference. San Diego: Academic Press; 2000.
2. Zheng L, Fisher G, Miller RE, Peschon J, Lynch DH, Lenardo MJ. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor. *Nature* 1995; 377: 348-51
3. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
4. Wu S, Boyer CM, Whitaker RS, Berchuck A, Wiener JR, Weinberg JB, Bast RC Jr. Tumor necrosis factor alpha as an autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor alpha expression. *Cancer Res* 1993; 53: 1939-44.
5. Liu RY, Fan C, Liu G, Olashaw NE, Zuckerman KS. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for tumor necrosis factor-alpha supported proliferation of leukemia and lymphoma cell lines. *J Biol Chem* 2000; 275: 21086-93.
6. Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, Holdsworth H, Turner L, Rollins B, Pasparakis M, Kollias G, Balkwill F. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med* 1999; 5: 828-31.
7. Suganuma M, Okabe S, Marino MW, Sakai A, Sueoka E, Fujiki H. Essential role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in tumor promotion as revealed by TNF-alpha-deficient mice. *Cancer Res* 1999; 59: 4516-8.
8. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-73.
9. Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM, Albitar M, Giles FJ. Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 2003; 27:375-80.
10. Du Bois JS, Trehu EG, Mier JW, Shapiro L, Epstein M, Klempner M, Dinarello C, Kappler K, Ronayne L, Rand W, Atkins MB. Randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose interleukin-2 in combination with a soluble p75 tumor necrosis factor receptor immunoglobulin G chimera in patients with advanced melanoma and renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1052-62.
11. Nakashima C, Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008; 33: 437-9.
12. Cansu DU, Kasifoglu T, Acikalın M, Korkmaz C. The Development of Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma in a Patient with Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept. *South Med J* 2009; 102 : 738-40.

13. Aksu K, Donmez A, Ertan Y, Keser G, Inal V, Oder G, Tombuloglu M, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Hodgkin's lymphoma following treatment with etanercept in ankylosing spondylitis *Rheumatol Int* 2007;28:185-7.
14. Simsek I, Pay S, Dinc A, Erdem H, Kurt B. Atypical carcinoid tumor of the thymus with ectopic ACTH production developed during the course of etanercept treatment-case report. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1561-2.
15. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. 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: 2275-85.
16. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1740-51.
17. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, Donovan C. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and U.S. postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 889-94.
18. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343: 1594-602.
19. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1586-93.
20. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, Cochrane CJ, Aitken S, Fennell J, Rogers P, Shand AG, Penman ID, Palmer KR, Wilson DC, Arnott ID, Satsangi J. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286-97.
21. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, Dackhammar C, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapies: Does the risk change with the time since start of treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3180-9.
22. Askling J, Forede C M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson L T, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and following treatment with TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-6.
23. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, Cook EF, Carney G, Schneeweiss S. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757-64.
24. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-95.
25. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. TNF blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.
26. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG, Montecucco C. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: Analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev.* 2010;9 :175-80.