



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea in Medicina e Chirurgia

**“Frequenza e tipologia di complicanze neoplastiche in
pazienti con Sclerosi Multipla”**

*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e
Scienze Materno-Infantili (DINO GMI)*

Relatrice

Prof.ssa Maria Matilde Inglese

Correlatrice

Dott.ssa Caterina Lapucci

Candidato

Simone Sturli

Anno accademico 2022/2023

SOMMARIO

INTRODUZIONE	5
EPIDEMIOLOGIA	5
EZIOLOGIA	7
Fattori Genetici.....	7
Fattori Ambientali.....	8
PATOGENESI	11
PRESENTAZIONE CLINICA E FENOTIPI DI MALATTIA	13
DIAGNOSI	18
PROGNOSI	22
TERAPIA	24
Terapia dell'attacco acuto.....	24
Disease Modifying treatments (DMTs).....	24
Terapia sintomatica.....	29
Terapia neuroriabilitativa	30
<i>RISCHIO DI SPECIFICHE TIPOLOGIE DI CANCRO IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA</i>	31
<i>IL POSSIBILE IMPATTO DEI DMT SUL RISCHIO DI CANCRO</i>	42
INTERFERONE-BETA	43
GLATIRAMER ACETATO	45
DIMETILFUMARATO	46
TERIFLUNOMIDE	47
NATALIZUMAB	48
MODULATORI DEL RECETTORE DELLA SFINGOSINA 1-FOSFATO: FINGOLIMOD E SIPONIMOD	49
CLADRIBINA	52
ALEMTUZUMAB	53
ANTICORPI MONOCLONALI ANTI CD-20: RITUXIMAB, OCRELIZUMAB, OFATUMUMAB	54

DACLIZUMAB	57
AZATIOPRINA (OFF-LABEL)	58
CICLOFOSFAMIDE (OFF-LABEL)	58
<i>RAZIONALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO</i>	60
<i>METODI</i>	60
<i>RISULTATI</i>	60
Popolazione con SM inclusa nello studio	60
Popolazione con SM e comorbidità neoplastica inclusa nello studio	61
Caratteristiche della comorbidità neoplastica: sede	62
Caratteristiche della comorbidità neoplastica: terapia per SM in corso	63
Il ruolo dello screening oncologico	65
Comorbidità neoplastica e SM: l’impatto sulla gestione della malattia neurologica	65
<i>DISCUSSIONE</i>	67
<i>CONCLUSIONI</i>	71
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	72

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla è una patologia cronica caratterizzata da interessamento del sistema nervoso centrale.

È una patologia immuno-mediata causata dall'interazione di fattori genetici e ambientali¹.

La caratteristica patologica distintiva della SM è la presenza di lesioni perivenulari demielinizzanti, che conducono a placche di demielinizzazione².

Il danno oligodendrocitario e la demielinizzazione avvengono come risultato dell'infiammazione. Gli assoni sono relativamente preservati negli stadi precoci di malattia; tuttavia, con la progressione di malattia si sviluppa danno assonale irreversibile³.

Dal punto di vista clinico la demielinizzazione dell'assone determina un'alterazione della conduzione che si rende evidente con deficit neurologici focali dapprima reversibili, ma che tendono a diventare permanenti con l'instaurarsi del danno assonale.

EPIDEMIOLOGIA

Il numero stimato di persone con sclerosi multipla a livello mondiale è salito a 2.8 milioni nel 2020.

La prevalenza di sclerosi multipla è in aumento in ogni regione mondiale dal 2013; nel 2020 la prevalenza globale è stata di 35.9 per 100,000 abitanti

Il tasso di incidenza calcolato è di 2.1/100000 abitanti all'anno.

Le variazioni di incidenza regionali (per 100,000 persone all'anno) generalmente seguono il pattern di prevalenza, con l'Europa che mostra la più alta incidenza riportata di 6.8, seguita da America a 4.8. Sud-est asiatico e Africa hanno il minor tasso di incidenza riportata di 0.4.

Tra gli studi, il consenso è che una diagnosi più precoce, associata a miglioramenti negli accertamenti e una più lunga sopravvivenza possano spiegare queste tendenze.

Questi dati sono verosimilmente sottostimati a causa della scarsità di informazioni provenienti da numerosi paesi, tra cui le popolose nazioni di Cina e India⁴.

Con una prevalenza di 113 casi ogni 100 mila abitanti l'Italia è considerata un'area ad alto rischio per la Sm rispetto agli altri Paesi europei⁵.

Numerosi studi epidemiologici hanno osservato un aumento della prevalenza di malattia soprattutto in Nord America e in Europa, con probabile correlazione al "latitude gradient", ovvero l'aumento della prevalenza di malattia all'aumentare della latitudine: si ritiene che la spiegazione di questa variazione geografica rifletta i cambiamenti nella radiazione ultravioletta ambientale (UVR) e/o variazioni concomitanti dei livelli di vitamina D, sebbene questa non sia l'unica possibile interpretazione⁶.

È interessato più frequentemente il sesso femminile con rapporto femmine/maschi 2:1. La manifestazione di esordio si verifica generalmente in un'età compresa tra i 25 e i 45 anni con picco di incidenza intorno ai 32 anni.

Number of people with MS - prevalence per 100,000 people

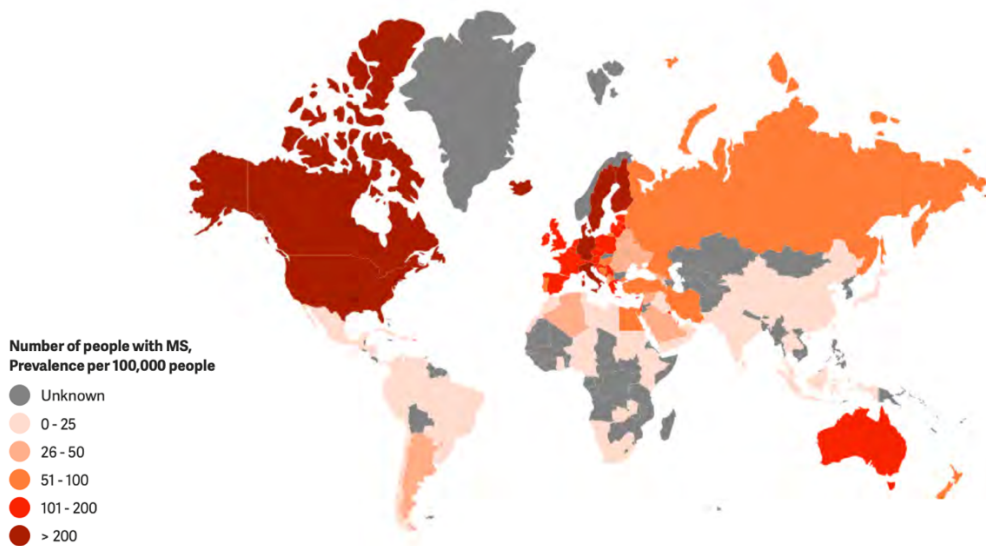


Figura 1 Distribuzione della SM a livello mondiale (Fonte: AtlasMS)

EZIOLOGIA

L'etiologia della SM rimane in gran parte non chiara. L'ipotesi più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale, in cui diversi fattori di rischio, tra cui fattori genetici e ambientali, concorrono all' innesco e al successivo sviluppo della patologia.

Fattori Genetici

I fattori genetici hanno sicuramente un ruolo nello sviluppo di SM.

Studi su gruppi familiari hanno mostrato un' ereditarietà riconoscibile circa la suscettibilità a sviluppare SM; circa un paziente su 8 ha una familiarità positiva e il rischio di sviluppare la malattia cresce con il grado di parentela⁷. Infatti, il rischio nei parenti di un individuo affetto si correla con l'entità dell'informazione genetica condivisa: nei gemelli monozigoti è del 25%, nei dizigoti e nei parenti di primo grado scende al 2-5%. Questo dato mostra una variazione geografica, infatti la concordanza in femmine monozigoti raggiunge il 30% in UK e Canada, mentre raggiunge circa l'8.5% in Europa⁸

L'associazione tra la regione genomica del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e la SM è stata la prima ad essere descritta; il principale rischio genetico associato alla SM risiede in HLA-DRB1*15 e/o in altri loci con un forte *linkage disequilibrium* con questo allele⁹.

Eterozigoti per HLA-DRB1*15:01 hanno un odds ratio di sviluppare SM >3 e gli omozigoti per lo stesso allele > 6.¹⁰ È stato ipotizzato un ruolo di HLA-DRB1*15:01 nella presentazione dell'antigene; tuttavia, questo non spiega il ruolo protettivo di alcuni alleli di classe I (ad esempio HLA-A*02:01).¹⁰

Studi di associazione genetica GWAS (Genome-wide association studies) hanno identificato più di 150 polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) associati a suscettibilità per SM.¹¹

Le varianti identificate includono IL7R¹², IL2RA¹³, TNFR1¹⁴, BAFF¹⁵ e CYP2R1¹⁶

Molti di questi SNP si trovano vicino a geni associati a funzione immunitaria, tipicamente in regioni regolatorie piuttosto che codificanti. Queste evidenze supportano l'ipotesi dell'origine immunomediata antigene-specifica della malattia.

Un recente lavoro ha scoperto differenze genetiche tra SM recidivante-remittente (SMRR) e SM primariamente progressiva (SMPP), probabilmente non riscontrati in studi GWAS a causa della sottorappresentazione di SMPP in queste coorti¹⁷.

La somma di ogni singolo allele associato alla sclerosi multipla, pesato per il suo potenziale effetto definisce il “genetic burden” del singolo individuo.

Fattori Ambientali

I fattori di rischio ambientali giocano un ruolo cardine nella patogenesi della SM.

Studi su popolazioni migrate hanno evidenziato che la SM sia secondaria ad esposizione ambientale¹⁸. Adulti emigrati da paesi a basso rischio, come le Indie Occidentali, verso l'Europa sono a basso rischio di sviluppare SM; tuttavia, i figli nati da coloro che sono emigrati in Europa risultano ad alto rischio di SM. Questi studi indicano che i fattori ambientali superano la genetica e sostengono con forza il ruolo della prevenzione attraverso la limitazione dei fattori di rischio noti.

I fattori di rischio principali sono:

Fumo: fumo e rischio di sviluppare SM hanno una relazione dose-dipendente, all'aumentare del fumo correla un incremento del rischio¹⁹. Inoltre, il fumo è anche associato al rischio di sviluppare anticorpi neutralizzanti contro i farmaci biologici utilizzati nel trattamento della SM, inclusi Natalizumab²⁰ e INF-beta²¹. Al contrario, l'uso di tabacco orale ha una associazione dose-dipendente con un ridotto rischio di sviluppare SM^{19,22}. Questa osservazione rafforza la teoria che l'infiammazione polmonare stessa sia determinante nell'aumento del rischio, nonostante l'apparente effetto protettivo esercitato dalla nicotina.

Agenti infettivi: un'estesa letteratura supporta l'ipotesi che un'infezione da EBV aumenti il rischio di SM, ma, come altri fattori correlati, è difficile dimostrare una relazione causale tra EBV e la malattia. Secondo una recente metanalisi, che hanno avuto una mononucleosi clinicamente manifesta hanno un rischio più che raddoppiato di sviluppare SM²³. Sembra inoltre esserci una finestra temporale critica per l'infezione: soltanto infezioni occorse durante l'adolescenza o successivamente, e non durante l'infanzia, sono rilevanti per il rischio di SM²⁴.

Esposizione solare e livelli di vitamina D: sia esposizione solare (UVR) che vitamina D hanno dimostrato di essere importanti fattori protettivi contro la SM, come estesamente riportato in letteratura²⁵. Come riportato in precedenza, è presente un *latitude gradient*, con

prevalenza di SM maggiore nelle regioni più distanti dall'equatore, riferito a variazione della radiazione ultravioletta ambientale e/o dei livelli di vitamina D⁶. Un aumento dell'esposizione solare è correlato ad un ridotto rischio di sviluppare SM; anche se una base fisiologica di questo potenziale effetto protettivo non risulta chiara attualmente^{26,27}.

Già nel 2006, Munger et al.²⁸ dimostrarono che elevati livelli di vitamina D, in particolare prima dell'età di 20 anni, sono associati con un ridotto rischio di sviluppare SM successivamente nella vita; dati successivi su supplementazione ed esposizione solare hanno supportato il ruolo della vitamina D nella riduzione del rischio di SM^{29,30}. La carenza di vitamina D potrebbe agire come fattore di rischio non solo in termini ambientali, ma anche genetici; sono state osservate correlazioni tra alterazioni di geni coinvolti nel metabolismo della vitamina e il rischio di malattia³¹. I possibili meccanismi alla base del ruolo della vitamina D comprendono numerose funzioni, tra le quali proliferazione e differenziamento cellulare. I suoi effetti sul sistema immunitario in direzione immunomodulante sono stati abbondantemente documentati; essa è responsabile dell'induzione di apoptosi dei linfociti B, sintesi di IL-10 e riduzione della produzione di INF- γ e IL-2⁸.

Inoltre, una dieta ricca in pesce contenente vitamina D riduce il rischio di SM in individui con bassa esposizione alla luce solare, spiegando il perché la Norvegia rappresentasse un'eccezione al *latitude gradient* di distribuzione della prevalenza di SM^{32,33}.

Dieta: il ruolo di specifici fattori nutrizionali sulla patogenesi della sclerosi multipla non è ancora stato chiarito, al contrario, crescenti evidenze sono state ottenute riguardo al ruolo di obesità in età infantile e adolescenziale come possibile fattore di rischio^{34,35}. Questa associazione risulta più stretta per BMI>27, nonostante anche uno stato di modesto sovrappeso sia associato ad un aumentato rischio di SM.

La relazione tra consumo di caffè e SM è stata indagata solo di recente; in individui con consumo di caffè elevato (>900 mL giornalieri) il rischio di SM sembra ridotto di circa il 30%³⁶.

Uno studio caso-controllo volto a indagare la relazione tra SM e alcol ha dimostrato un'associazione inversa, con caratteristiche di dose-dipendenza³⁷.

Una dieta ricca di sale sembra associarsi ad una aumentata attività di malattia (sia clinica che alla RM)³⁸.

Lavoro notturno: è stato dimostrato che il lavoro notturno (soprattutto prima dell'età di 20 anni) sia associato ad un maggior rischio di sviluppare SM^{39,40}.

Epigenetica: il crescente interesse verso l'epigenetica ha identificato connessioni tra fattori genetici e legati allo stile di vita in numerose patologie, tra cui la SM. I primi studi che hanno analizzato i cambiamenti globali e genomici nelle modificazioni epigenetiche hanno rivelato alcune differenze tra pazienti con SM e controlli⁴¹⁻⁴⁵. Tuttavia, sono necessari studi più ampi per indagare i cambiamenti dinamici dell'epigenoma nei pazienti con SM a livello cellulare in relazione alla sequenza genetica sottostante e alle esposizioni ambientali.

PATOGENESI

La SM è una malattia autoimmune cronica organo-specifica del SNC.

L'interazione tra fattori genetici e ambientali citata precedentemente determina la selezione di linfociti autoreattivi che superano la barriera ematoencefalica. L'infiltrato infiammatorio contiene soprattutto linfociti-T, soprattutto CD8+ e Th17; sono anche presenti linfociti B e plasmacellule, sebbene in quantità minore. Nella cronicizzazione del processo infiammatorio intervengono anche cellule dell'immunità adattativa, come macrofagi e microglia, che alimentano il processo infiammatorio attraverso meccanismi come produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e citochine⁴⁶.

Una delle prime descrizioni della patologia la si deve a Charcot, il quale la definì sclerosi a placche, osservando la presenza di placche di demielinizzazione a livello dell'area periventricolare, del ponte e del midollo spinale⁴⁷. Infatti, La lesione paradigmatica è di tipo infiammatorio a livello perivenulare che conduce a danno oligodendrocitario e demielinizzazione. Gli assoni sono relativamente preservati nelle fasi precoci della malattia; tuttavia, come risultato della progressione di malattia si sviluppa danno assonale. La rimielinizzazione è presente in tutti gli stadi della malattia, più comunemente nella malattia progressiva³. La classica lesione attiva, con un abbondante infiltrato infiammatorio linfocitico predomina nella SM-RR. È osservato meno frequentemente nelle forme progressive di malattia, dove le lesioni tendono ad avere un "core" inattivo circondato da uno stretto anello di microglia e macrofagi⁴⁸.

La mielina, è un rivestimento concentrico lipidico del SNC composta da oligodendrociti che si estende lungo l'assone, la cui funzione è quella di condurre lo stimolo nervoso da un nodo di Ranvier al successivo in modalità definita "saltatoria" in maniera estremamente veloce.

Nelle fibre demielinizzate, l'impulso nervoso è trasmesso più lentamente, per propagazione continua invece che per modalità saltatoria. In questo caso i canali del sodio, originariamente presenti solo a livello dei nodi, tenderanno a ridistribuirsi lungo la superficie nuda dell'assone, consentendo una lenta ripresa della conduzione⁴⁹.

La perdita funzionale causata dalla sofferenza assonale, qualora si verifichi una regressione della infiammazione o rimielinizzazione da parte degli oligodendrociti superstiti, potrà essere recuperata (questa fase corrisponde verosimilmente al decorso a ricadute e

remissioni); con il progredire della malattia, le lesioni tenderanno a cronicizzare e la prolungata sofferenza assonale porterà ad un danno cellulare irreversibile che comporterà la mancata regressione dei sintomi e la stabilizzazione del deficit neurologico.

Il rallentamento nella conduzione nervosa dipende non solo dalla localizzazione della lesione, ma anche dalle proprietà intrinseche dell'assone colpito e ha manifestazioni sintomatologiche eterogenee. La compromissione dei vari sistemi funzionali (come quello motorio, sensoriale) che si manifesta con l'insorgenza di "sintomi negativi" sembra essere causata dall'interazione tra danno assonale, demielinizzazione e disfunzione delle cellule gliali; invece, l'insorgenza dei "sintomi positivi" come parestesia, nevralgie del trigemino e anche il fenomeno di Lhermitte pare essere causato da un fenomeno di ipereccitabilità dell'axolemma in risposta alla demielinizzazione.

La composizione dell'infiltrato infiammatorio in SM recidivante-remittente e progressiva è simile, ciò nonostante, la proporzione di cellule B e plasmacellule è maggiore nelle forme progressive di SM⁵⁰. I pazienti con SM secondariamente progressiva presentano livelli più elevati di demielinizzazione e una riduzione della densità assonale nella materia bianca di aspetto normale del midollo spinale cervicale nella SMPP. Non esiste un'unica differenza istologica caratteristica tra i sottotipi di SM, ma piuttosto una differenza nella proporzione di aree che mostrano particolari caratteristiche. Pertanto, sebbene siano state definite tre forme cliniche di SM, le alterazioni patologiche formano un continuum. Ciò corrisponde alla graduale evoluzione clinica della malattia nei pazienti, dalla SM-RR alla SM secondaria progressiva nell'arco di anni.

PRESENTAZIONE CLINICA E FENOTIPI DI MALATTIA

L'esordio della può essere acuto/subacuto con insorgenza in un arco temporale di ore/giorni oppure cronico con un esordio di malattia lento e insidioso.

La presentazione sintomatologica della malattia è eterogenea, in quanto dipendente dalla localizzazione delle aree di demielinizzazione nel SNC, praticamente qualsiasi funzione può essere interessata, anche se alcune manifestazioni risultano più frequenti di altre.

I sintomi sensoriali sono la prima manifestazione clinica nel 43% dei pazienti con SM e possono includere:

- ipoestesia, parestesie e disestesie superficiali: descritte come sensazione di formicolio o puntura di spillo, talvolta associate a iperestesia;
- ipoestesia profonda ed atassia sensitiva degli arti: causate da lesione del fascio spino-bulbo-talamico;
- dolore: descritto come dolore somatico a partenza osteoarticolare oppure dolore muscolare crampiforme;
- dolore neuropatico cronico: si manifesta con algie urenti continue associate ad iperalgesia e allodinia;
- nevralgia del trigemino: insorge specialmente nella popolazione più giovane;
- segno di Lhermitte: fenomeno accessuale doloroso, scatenato dalla flessione del capo, descritto come “una scossa elettrica” irradiata dal collo agli arti;

Le manifestazioni motorie sono i sintomi iniziali nel 30-40% dei pazienti e sono caratterizzate dal coinvolgimento della via piramidale che si manifesta come ipostenia agli arti inferiori, paraparesi asimmetrica associata a iperreflessia profonda, spasticità e segno di Babinski.

I disturbi visivi comprendono la neurite ottica retrobulbare, il fenomeno di Uhthoff e la diplopia.

- Neurite ottica: è la prima manifestazione neurologica nel 25% circa dei pazienti e si presenta in maniera più frequente nei giovani. Si manifesta con perdita della vista parziale o totale in un occhio, discromatopsia e dolore all'interno dell'orbita che è peggiorato dal movimento degli occhi. La neurite ottica è associata a una

conversione a SM clinicamente definita nel 34-75% dei pazienti tra 10 e 15 anni dopo l'esordio clinico.

- Fenomeno di Uhthoff: si manifesta come perdita o annebbiamento transitorio della visione, solitamente monocolare, della durata che varia da minuti a decine di minuti, indotto da un aumento anche modesto della temperatura corporea. È più frequente a seguito di una neurite ottica.
- Oftalmoplegia internucleare: causata da lesioni del fascicolo longitudinale mediale, si manifesta con deficit di adduzione in un occhio e nistagmo compensatorio nel controlaterale abdotto.
- Diplopia: meno frequente.

I disturbi cerebellari comprendono tremore intenzionale, disartria cerebellare con parola scandita, nistagmo di tipo centrale e atassia assiale e nella marcia.

I disturbi vescicali sono molto frequenti soprattutto nelle fasi avanzate della malattia: il sintomo più comune è l'urgenza minzionale causata da iperreflessia del detrusore ma possono verificarsi anche esitazione minzionale e incontinenza da urgenza. La stipsi è frequente e connessa anche alla scarsa attività fisica.

I disturbi sessuali sono caratterizzati sia da una componente organica come disfunzione erettile nell'uomo, perdita di risposte vasomotorie genitali femminili e una generale perdita di sensibilità genitale, sia da una componente depressiva.

Il quadro di disturbo depressivo potrebbe essere derivato anche da alterazioni endogene, nel contesto più ampio di un disturbo cognitivo che si può manifestare con riduzione della capacità di calcolo, della memoria episodica, l'attenzione e della funzione esecutiva.

La fatigue è uno dei sintomi più frequenti e più invalidanti che peggiora in maniera significativa la qualità della vita del paziente affetto da SM: sebbene vi siano ipotesi che suggeriscano che alla base della fatica vi sia un'alterazione dei circuiti corticali, è importante correlare anche la presenza di comorbidità come l'insonnia, lo stato depressivo concomitante e l'astenia indotta dai farmaci usati per la cura della spasticità^{1,51}.

Dai dati del North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS), che ha compilato un database raccogliendo dal 1996 al 2011 informazioni contiene informazioni provenienti da oltre 35.000 pazienti volontari sulla gravità dei sintomi in 11

domini comunemente colpiti dalla sclerosi multipla (SM): mobilità, funzione delle mani, visione, affaticamento, cognizione, funzione intestinale/vescicale, sensorialità, spasticità, dolore, depressione e tremore/coordinamento. Il registro si è dimostrato uno strumento indispensabile per studiare la frequenza e severità della sintomatologia in una coorte di pazienti in trattamento nel corso di diversi anni di malattia. Dalle “tabelle di prevalenza dei sintomi” costruite sulla base dei dati raccolti è possibile trarre informazioni sulla differente percezione sintomatologica durante il corso della malattia. L’85% dei pazienti ha riportato la presenza di disturbi sensitivi e l’81% di fatica nel primo anno dopo l’esordio della malattia. Circa il 50% ha notato minime alterazioni cognitive e il 35% ha sofferto di peggioramento della mobilità. Le tabelle illustrano l’entità dell’impatto percepito della malattia ed evidenziano l’entità del bisogno insoddisfatto nella gestione dei sintomi. È stato possibile osservare un peggioramento della sintomatologia nei primi 10 anni di malattia a carico dei domini clinici indagati⁵².

Nel 1996 vennero definiti 3 possibili decorsi di malattia⁵³:

- **Forma a ricadute e remissioni (SM-RR):** decorso presente in circa l’85% dei pazienti⁵⁴. Si caratterizza per ricadute di malattia chiaramente definite con recupero completo o con sequele e deficit residuo alla ripresa; periodi tra le ricadute di malattia caratterizzati dalla mancanza di progressione della malattia. Gli elementi che definiscono la SM-RR sono episodi di peggioramento acuto della funzione neurologica seguiti da un grado variabile di recupero, con un decorso stabile tra gli attacchi⁵³.
- **Forma secondariamente progressiva (SM-SP):** rappresenta uno stadio evolutivo del quadro di SM-RR; dopo circa 10-20 anni dall’esordio si manifesta un aggravamento del quadro neurologico caratterizzato da scomparsa degli attacchi acuti e dall’instaurarsi di disabilità irreversibile a lenta progressione.
- **Forma primariamente progressiva (SM-PP):** presente nel 10-15% dei pazienti⁵⁴. Progressione di malattia dall’esordio, con plateau occasionali e miglioramenti temporanei di lieve entità. L’elemento essenziale è un peggioramento graduale e quasi continuo con piccole fluttuazioni ma senza ricadute distinte.

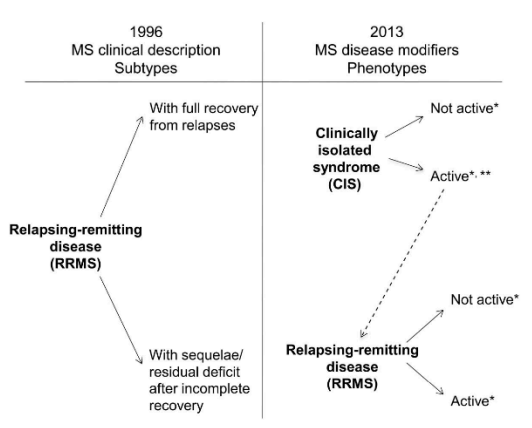
Nel 2013 Lublin et. Al. revisionarono il precedente lavoro del 1996 apportando modifiche significative⁵⁵.

- **Sindrome clinicamente isolata (CIS):** episodio clinico monofasico acuto o subacuto con durata inferiore alle 24 ore, con o senza remissione e caratterizzato da sintomi e segni riferibili a un evento di infiammatorio demielinizzante del SNC in assenza di febbre o infezioni. Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che in relazione al tipo di evento clinico presentato esiste una differente frequenza di conversione in SM di una sindrome clinicamente isolata^{56,57}.
- **Sindrome radiologicamente isolata (RIS):** identifica pazienti in cui vengono riscontrate accidentalmente alterazioni suggestive di demielinizzazione, in assenza di sintomi o segni clinici di malattia. Nella classificazione del 2013 (Lublin et al.) la RIS è considerata un'entità separata dalla SM in quanto rappresentativa di una condizione eterogenea nella quale possono confluire differenti situazioni patologiche. È stato indagato il rischio di progressione clinica e radiologica della RIS, con riscontro di un aumentato rischio di sviluppare SM⁵⁸.
- **Introduzione di descrittori addizionali di malattia quali attività di malattia e progressione di malattia:** i fenotipi clinici proposti nel 1996 forniscono una descrizione statica della malattia e ne caratterizzano poco l'andamento. Un' inquadramento sulla base di attività di malattia e progressione clinica ha un impatto su scelte terapeutiche, prognosi e inclusione nei trial clinici.

L'attività di malattia riflette la presenza di infiammazione ed è definita da: evidenza clinica di ricaduta di malattia e/o comparsa alle immagini di risonanza magnetica di una nuova lesione captante contrasto nelle sequenze T1 pesate e/o comparsa o aumento delle dimensioni della lesione nelle sequenze pesate in T2. Il descrittore di attività di malattia può essere applicato sia alle forme recidivanti-remittenti che a quelle progressive.

La progressione di malattia riflette il processo di neurodegenerazione, che non rappresenta un processo uniforme; infatti, la malattia può mantenersi relativamente stabile per diverso tempo^{59,60}. Purtroppo, l'attuale assenza di marker immunologici o di imaging specifici per la fase di progressione ne permette una valutazione esclusivamente clinica. Viene valutata per mezzo delle informazioni fornite dal paziente ed è definita da un peggioramento, confermato in un certo intervallo di tempo, della disabilità.

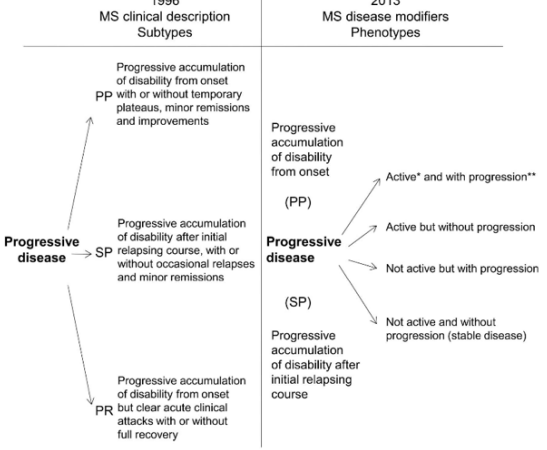
Figure 1 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for relapsing disease



*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Figura 2 Definizione del 2013 dei fenotipi di SM recidivante-remittente

Figure 2 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease



*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

Figura 3 Definizione del 2013 dei fenotipi di SM progressiva

DIAGNOSI

Non esistendo una singola caratteristica clinica patognomonica o un test diagnostico sufficienti per la diagnosi, questa si basa sull'integrazione di risultati clinici, risonanza magnetica, analisi del liquido cefalorachidiano e potenziali evocati visivi.

La diagnosi è definita dalla dimostrazione di disseminazione delle lesioni nello spazio e nel tempo.

- La **disseminazione spaziale** si riferisce alla presenza di lesioni in sedi anatomiche distinte, indicando un processo multifocale del SNC.
- La **disseminazione temporale** è definita dalla presenza di almeno due episodi compatibili con sofferenza focale del SNC separati da almeno un mese di distanza; la sintomatologia deve essere presente per almeno 24 ore in assenza di febbre.

Oltre a soddisfare questi criteri, devono essere escluse diagnosi alternative tra cui: altre condizioni infiammatorie del SNC (neuromielite ottica, encefalomyelite acuta disseminata), condizioni infiammatorie sistemiche (sarcoidosi), disturbi ereditari (malattia di Fabry), infezioni (sifilide), disturbi tossici e nutrizionali (carenza di B12), neoplasie (glioblastoma) e malattie vascolari (infarto cerebrale).

La **RM** ha rivestito sempre maggiore importanza nella diagnosi di SM; già nel 2001 McDonald et al. intuivano che le lesioni evidenziabili in RM potessero fornire prove di disseminazione spaziale e temporale, così come successivamente sottolineato nella revisione del 2017^{61,62}.

Negli anni numerose revisioni sono state proposte per semplificare il conteggio delle lesioni per la dimostrazione del criterio spaziale e per modificare le tempistiche della risonanza per la dimostrazione del criterio temporale. A questo fine nel 2007 fu pubblicata la prima edizione delle linee guida MAGNIMS per l'uso della RM per diagnosi, prognosi e monitoraggio della Sclerosi multipla recidivante-remittente⁶³. Queste sono state poi aggiornate nel 2016⁶⁴ e nel 2021⁶⁵. La versione del 2016 di queste è inclusa nell'edizione 2017 dei criteri di McDonald.

Nei criteri di McDonald del 2010 venivano definite⁶⁶:

- La disseminazione spaziale può essere dimostrata da un numero di lesioni ≥ 1 evidenziate alla RM in sequenze T2 pesate in almeno due aree considerate caratteristiche di Sclerosi Multipla tra cui:
 - Periventricolare
 - Iuxtacorticale
 - Infratentoriale
 - Midollo spinale
- La disseminazione temporale può essere dimostrata da:
 - Almeno una nuova lesione alla RM nelle sequenze pesate in T2 e/o captante il mezzo di contrasto al follow-up confrontata con una scansione al baseline, indipendentemente dal timing del baseline.
 - Presenza simultanea di più lesioni captanti e non captanti asintomatiche.

L'utilizzo di questi criteri permette di porre la diagnosi di Sclerosi Multipla, dimostrando la presenza dei criteri temporale e spaziale per mezzo di una singola risonanza eseguita all'esordio della sintomatologia, anche in pazienti con sindrome clinicamente isolata.

Nella versione del 2010 nei pazienti con sindromi troncali o spinali è necessario escludere dal conteggio le lesioni localizzate nelle aree sintomatiche. I criteri MAGNIMS del 2017 hanno dimostrato che l'inclusione nel conteggio per la disseminazione spaziale di lesioni sintomatiche e asintomatiche individuate alla risonanza magnetica aumenta la sensibilità diagnostica, peraltro con una riduzione della specificità trascurabile⁶⁴. Nella versione del 2017 dei criteri di McDonald sono state apportate modifiche al criterio di disseminazione spaziale in questa direzione.

Sono di seguito riportati i criteri di McDonald aggiornati alla più recente revisione⁶²:

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Figura 4 Criteri di McDonald del 2017 per diagnosi di Sm all'esordio di malattia

Quando è presente la tipica sindrome clinica, accompagnata da lesioni caratteristiche, il quadro clinico e la risonanza magnetica sono sufficienti per confermare la diagnosi. In alcuni pazienti, tuttavia, il processo diagnostico necessita di informazioni aggiuntive fornite dall'analisi del liquor cefalorachidiano.

Le alterazioni evidenziabili tramite **analisi del liquor cefalorachidiano** sono⁶⁷:

- Conta leucocitaria normale o lievemente aumentata (solitamente >25 cellule per cm^3 , prevalentemente linfociti)
- Proteine liquorali normali o lievemente aumentate (solitamente < 1g/L)
- Aumento delle IgG riferibile a produzione intratecale, variazione espressa come aumento dell'indice di link per valori > 0.69.

L'indice di link è definito dalla formula:

$$\frac{(IgG \text{ liquor})/IgG \text{ siero}}{(Albumina \text{ liquor})/(Albumina \text{ siero})}$$

Valutazioni quantitative delle IgG utilizzando tecniche di isoelectrofocusing e immunofissazione rappresentano uno dei metodi migliori per identificare le bande oligoclonali, con riscontro nel 90% circa dei pazienti con sclerosi multipla (la percentuale risulta minore nel caso di sindrome clinicamente isolata)^{68,69}.

Numerosi studi hanno evidenziato che la presenza di bande oligoclonali in un paziente adulto con sindrome clinicamente isolata rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di un secondo episodio⁶⁹⁻⁷⁴.

Sulla base di queste evidenze, i criteri di McDonald del 2017⁶² considerano che in caso di:

- Sindrome clinicamente isolata
- Soddiscamento dei criteri alla risonanza magnetica per disseminazione spaziale
- Assenza di spiegazione alternativa per la clinica

La dimostrazione di bande oligoclonali nel liquor in assenza di reperti liquorali atipici permette di porre diagnosi di SM nei casi in cui la RM baseline non soddisfa il criterio di disseminazione temporale, o in assenza di un secondo episodio, o in assenza di evidenza di nuova lesione o lesione attiva ad una RM successiva⁷⁴.

Secondo i criteri di McDonald del 2017 la Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva (SM-PP) può essere diagnosticata in pazienti con⁶²:

- 1 anno di progressione della disabilità (determinata retrospettivamente o prospettivamente) indipendentemente dalla ricaduta clinica
- Più due dei seguenti criteri:
 - Una o più lesioni iperintense in T2 caratteristiche di SM in una o più delle seguenti regioni cerebrali: periventricolare, corticale, iuxtacorticale o infratentoriale
 - Due o più lesioni iperintense in T2 nel midollo spinale
 - Presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor

PROGNOSI

L'andamento della malattia nel singolo individuo risulta imprevedibile, per cui non è semplice formulare una prognosi corretta.

Sono mostrati in tabella i principali fattori di rischio⁷⁵.

Fattori prognostici positivi

Sesso femminile

Età di esordio precoce

Neurite ottica o sintomi positivi all'esordio

Esordio monofocale

Fattori prognostici negativi

Sesso maschile

Età di esordio tardiva

Sintomi piramidali o cerebellari all'esordio

Esordio multifocale

Coinvolgimento cognitivo

Etnia non caucasica

Incompleto recupero dopo episodio

Alto numero di recidive nei primi 2-5 anni dall'esordio

Decorso progressivo di malattia

Dal punto di vista neuroradiologico i fattori associati ad una peggior prognosi sono:

- Maggiore numero e/o volume delle lesioni iperintense in T2
- Lesioni infratentoriali
- Lesioni a livello del midollo spinale
- Nuove lesioni iperintense in T2 sviluppate entro 5 anni dall'esordio

Sono stati sviluppati diversi strumenti per descrivere la severità clinica e il deficit funzionale dovuto alla malattia. Il più popolare e maggiormente utilizzato è l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) di Kurtzke⁷⁶.

La scala riporta un punteggio compreso tra 0 (esame neurologico fisiologico) e 10 (decesso causato da SM) ottenuto dalla valutazione di due fattori: autonomia e deambulazione e punteggi alla sottoscala FSS (Function System Score) relativi al coinvolgimento di 8 sistemi funzionali valutati all'esame neurologico (cerebellare, sfinterico, visivo, etc.).

L'EDSS rappresenta un valido strumento per la valutazione clinica dell'andamento di malattia e per verificare l'efficacia della terapia in atto.

EDSS Significato clinico

- 0** Grado 0 in tutti i sistemi funzionali - Esame neurologico normale
- 1** Grado 1 in uno o più sistemi funzionali - Nessuna invalidità e minimi segni (ad esempio Babinski) o ipopallestesia.
- 2** Grado 2 in uno o due sistemi funzionali - Minima invalidità da ipostenia o andatura incerta, disturbi visivi o sensitivi.
- 3** Grado 3 in uno o due sistemi funzionali oppure grado 2 in tre o più sistemi funzionali - Moderata invalidità da monoparesi, atassia moderata o combinazioni di disfunzioni minori, capacità deambulatoria interamente conservata.
- 4** Grado 4 in un sistema funzionale oppure grado 3 in tre o più sistemi funzionali - Invalidità relativamente grave, sebbene interamente in grado di camminare o autosufficiente ed alzato per circa 12 ore al giorno.
- 5** Grado 5 in un sistema funzionale o combinazioni di gradi minori - Grave invalidità che preclude la capacità di lavoro per tutto il giorno, senza speciali provvedimenti. Massima funzione motoria: camminare senza aiuto per 100-200 metri.
- 6** Grado 3 o peggiore in combinazione in più sistemi funzionali - Assistenza (bastoni, grucce o bretelle) per camminare.
- 7** Grado 4 o peggiore in più sistemi funzionali raramente grado 5 solo nel sistema piramidale - Costretto su una sedia a rotelle, ma capace di guidare le ruote ed entrare ed uscire da solo dalla sedia.
- 8** Grado 4 o peggiore nella maggior parte dei sistemi funzionali - Costretto a letto, ma con effettivo uso delle braccia.
- 9** Grado 4 o più alto nella maggior parte dei sistemi funzionali - Pazienti totalmente impotenti a letto.
- 10** Decesso dovuto a sclerosi multipla.

Figura 5 scala EDSS

TERAPIA

I progressi degli ultimi anni hanno reso disponibili nuovi farmaci grazie ai quali si è riusciti a rallentare il decorso della malattia e ridurre la progressiva insorgenza di disabilità.

Attualmente l'approccio terapeutico si compone di diversi tipi di intervento:

- Farmaci per l'attacco acuto
- Disease-modifying therapy (DMT) nella terapia a lungo termine
- Terapie sintomatiche
- Terapie riabilitative
- Terapie di supporto psicologico

Terapia dell'attacco acuto

Per la terapia dell'attacco acuto, sia primo episodio che recidiva di malattia; si ricorre all'utilizzo di corticosteroidi. Le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di metilprednisolone endovena per 3-5 giorni associato o meno a somministrazione di prednisone per via orale. Tali farmaci si sono dimostrati utili nel velocizzare il recupero funzionale e nel proteggere il paziente dalla comparsa di deficit più gravi. Tuttavia, mentre l'utilità della terapia steroidea nelle singole ricadute è indiscussa, l'efficacia a lungo termine della terapia steroidea risulta ancora poco chiara. Le ricadute che non dovessero rispondere alla terapia steroidea possono essere trattate con plasmaferesi o somministrazione endovenosa di immunoglobuline¹.

Disease Modifying treatments (DMTs)

I farmaci Disease-modifying (DMT) intervengono sul decorso di malattia agendo in senso immunomodulatorio o immunosoppressivo⁷⁷. Il primo DMT reso disponibile fu l'Interferone beta-1b, approvato dall'FDA nel 1993; da allora l'offerta di soluzioni terapeutiche si è ampliata.

Con l'introduzione dei DMT si è reso necessario disporre di endpoint definiti per la valutazione dell'efficacia della terapia in atto; per rispondere a questa necessità è nato il concetto di NEDA (No Evidence of Disease Activity). Nonostante non siano disponibili definizioni comuni per le tre componenti che costituiscono i NEDA-3, i parametri da tenere in considerazione sono:

- Assenza di ricaduta clinica: per ricaduta clinica ci si riferisce a un sintomo nuovo o ricorrente di durata maggiore di 24 ore, non preceduto da febbre e dopo un periodo di 30 giorni di stabilità o miglioramento clinico⁷⁸.
- Assenza di progressione: per progressione si intende un aumento di 1.5 punti alla scala EEDSS se valore di EDSS baseline = 0 o un aumento di 1 punto se EDSS ≥ 1 o un aumento di 0.5 punti se EDSS ≥ 5.5 durante un periodo di osservazione variabile tra 3-6 mesi. (comparing longitudinal brain atrophy measurement)
- Assenza di attività alla RM: per attività si intende la presenza di più di una nuova lesione e/o aumento di volume delle lesioni T2 e/o lesioni captanti Gadolinio⁷⁹.

Sebbene lo score NEDA-3 sia stato sviluppato e utilizzato in principio nel campo dei trial clinici, negli anni il suo uso è stato esteso alla pratica clinica, nella quale è stata proposta come obiettivo principale nella gestione clinica della SMRR nell'ambito di un algoritmo treat-to-target. Questo approccio incoraggia il passaggio da un DMT all'altro o la ripetizione della terapia di induzione in caso di evidenza di attività di malattia. Qualsiasi evidenza di ricaduta, progressione o lesioni infiammatorie alla risonanza magnetica dopo un periodo di "rebaseline" (che varia a seconda dell'inizio della piena attività biologica del DMT utilizzato) indurrebbe a riconsiderare la terapia⁷⁹.

I limiti relativi all'utilizzo del NEDA-3 nella pratica clinica sono in parte legati alla sua caratteristica intrinseca di score combinato: in primo luogo mette in risalto l'attività infiammatoria di malattia, mentre risulta ben nota l'importanza della componente degenerativa della SM; inoltre, la misura della disabilità con il solo EDSS presenta limiti intrinseci dovuti alla scala di valutazione stessa⁸⁰.

I DMT possono essere suddivisi in due classi:

- Farmaci di prima linea: prevalentemente ad azione immunomodulante, caratterizzati da un miglior profilo di sicurezza;
 - Interferoni
 - Glatiramer acetato
 - Dimetilfumarato
 - Teriflunomide
 - Azatioprina
- Farmaci di seconda linea: prevalentemente ad azione immunosoppressiva, caratterizzati da maggiore efficacia;

- Fingolimod
- Natalizumab
- Alemtuzumab
- Ocrelizumab
- Mitoxantrone
- Ciclofosfamide
- Cladribina

Prima di approcciarsi alla scelta della strategia terapeutica, è opportuno definire il decorso di malattia (RR, PP o SP), poiché ad ognuno di questi quadri corrisponde un differente approccio terapeutico. Infatti, le DMT non sono approvate per tutti i fenotipi di malattia, bensì solo per le forme caratterizzate da una maggiore componente infiammatoria, ovvero le forme RR e SP con attività. Nella forma PP, dove domina la componente neurodegenerativa, l'unico farmaco ad oggi approvato è l'Ocrelizumab, che sembrerebbe avere un'attività anche nel rallentare la progressione di malattia.

DMT per SM-RR: un farmaco DMT dovrebbe essere prescritto non appena viene diagnosticata la SMRR o la CIS per ridurre il rischio di progressione della malattia. Le DMT iniettabili, come l'IFN β o il Glatiramer acetato, sono state le principali opzioni terapeutiche di prima linea per due decenni, soprattutto grazie ai loro eccellenti profili di sicurezza, ma anche per il loro costo inferiore rispetto ai farmaci più recenti. Tuttavia, sebbene queste terapie abbiano un rischio molto basso di reazioni avverse gravi, hanno solo un'efficacia clinica moderata e spesso una scarsa tollerabilità a causa degli effetti avversi correlati all'iniezione, come i sintomi flogistici con l'IFN β e l'infiammazione del sito di iniezione sia con l'IFN β che con il Glatiramer acetato, che spesso richiedono il cambio di trattamento⁸¹. Il numero crescente di DMT approvati migliora la possibilità di adattare la terapia alle esigenze dei singoli pazienti in termini di efficacia, sicurezza e preferenze.

L'attuale strategia di trattamento dominante per la SMRR, chiamata **terapia di escalation**, è approvata dalle linee guida europee⁸² e americane⁸³, consiste nell'iniziare con un DMT sicuro ma moderatamente efficace, in genere IFN β , Glatiramer acetato, Teriflunomide o Dimetil fumarato, e passare a un altro DMT di prima linea nei pazienti con effetti avversi intollerabili o a un DMT più efficace (terapie di seconda o terza linea) in quelli con nuove ricadute o lesioni alla risonanza magnetica. Nei pazienti con malattia grave che non

rispondono alle DMT tradizionali, il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche potrebbe essere efficace⁸⁴. Tuttavia, grazie alla disponibilità di DMT più efficaci, questi fallimenti del trattamento sono sempre più rari e, in generale, <1% dei pazienti con SMRR è candidato al trapianto^{84,85}.

Un'altra strategia di trattamento, nota come **terapia di induzione**, è stata introdotta sulla base della disponibilità di farmaci più efficaci e del concetto, in evoluzione, di trattare i pazienti più precocemente con farmaci più efficaci (come Alemtuzumab o Ocrelizumab) per prevenire l'accumulo di danni irreversibili al SNC e la disabilità clinica. La terapia di induzione si riferisce a un forte intervento immunitario iniziato subito dopo la conferma della diagnosi in un paziente con fattori prognostici negativi (cioè un'attività di malattia più elevata (ricadute gravi e frequenti e un numero maggiore di lesioni alla risonanza magnetica) e un aumento della disabilità).

Questo approccio consente di ridurre rapidamente l'infiammazione associata alla malattia, eliminando le cellule T, le cellule B e le cellule mieloidi e passando eventualmente a una condizione di maggiore tolleranza grazie a un reset del sistema immunitario, che può essere seguito dall'uso di terapie meno aggressive di mantenimento, se necessario⁸⁶. Si possono eseguire uno o più cicli di terapia di induzione, seguiti da un'eventuale terapia di de-escalation. Tuttavia, quando si interrompe il trattamento con un farmaco ad alta efficacia, è necessaria un'attenta valutazione della selezione del trattamento successivo; in particolare, per le terapie che non esercitano un sostanziale reset immunitario (come Natalizumab o Fingolimod), dovrebbe essere iniziato un altro trattamento ad alta efficacia per prevenire una potenziale riattivazione della malattia⁸².

Tuttavia, nonostante i benefici della terapia di induzione, un motivo importante per limitare l'uso di DMT più efficaci, come i trattamenti di seconda o terza linea, è il loro profilo di rischio. Nel complesso, i DMT iniettabili più vecchi presentano il rischio più basso di effetti avversi più gravi, anche se queste terapie hanno effetti avversi più frequenti ma meno gravi che influiscono sulla tollerabilità⁸⁶. Al contrario, i DMT più recenti hanno in genere una migliore tollerabilità, ma sono associati a maggiori rischi di effetti avversi gravi, soprattutto infezioni⁸⁶. Questi effetti includono infezioni del tratto respiratorio e urinario, riattivazione di herpesvirus e PML. In particolare, la PML, che è un'infezione opportunistica che colpisce il cervello a causa del virus di John Cunningham, è stata descritta in pazienti che hanno ricevuto trattamenti con Natalizumab, Dimetilfumarato e

Fingolimod. Per il Natalizumab, il rischio di PML può essere determinato analizzando i pazienti per gli anticorpi del virus di John Cunningham.

Inoltre, i DMT più recenti hanno una notevole attività immunosoppressiva, che suggerisce il rischio di un aumento del numero di neoplasie, anche se il rischio preciso di queste è ancora incerto⁸⁷. Il trattamento con Alemtuzumab è stato associato a malattie autoimmuni; tra cui la malattia tiroidea e altre reazioni autoimmuni più rare e gravi, tra cui porpora trombocitopenica immune, malattia di Goodpasture, neutropenia, anemia emolitica, agranulocitosi ed emofilia acquisita⁸⁸⁻⁹⁰.

È importante effettuare una valutazione individualizzata del rapporto rischio/beneficio delle terapie per la SM, poiché il beneficio relativo dei singoli DMT varia da un paziente all'altro e tutti i DMT sono associati a effetti avversi di diversa gravità. Ad esempio, l'età più giovane e una malattia più attiva (in termini di frequenza di ricadute e attività di risonanza magnetica) sono associate a un maggiore beneficio per quanto riguarda la protezione a lungo termine delle funzioni neurologiche associata al trattamento.

DMT per forma progressiva: I DMT utilizzati per il trattamento della SMRR non sono in grado di prevenire il peggioramento della malattia nei pazienti con SM-PP e SM-SP⁹¹. Fingolimod e Natalizumab sono stati testati rispettivamente in pazienti con SM-PP⁹² o SM-SP⁹³, ma non hanno dimostrato la superiorità rispetto al placebo. Il Mitoxantrone, un farmaco citostatico, è stato approvato dalla FDA nel 2000 per la SM-SP, ma il suo uso è limitato dagli effetti avversi cardiotossici e mutageni⁹⁴.

Dati più promettenti sono emersi da uno studio placebo-controllato con rituximab nella SMPP, in cui il rischio di progressione della disabilità è stato ridotto nei pazienti più giovani con segni di infiammazione attiva alla risonanza magnetica di base⁹⁵. L'effetto benefico degli agenti antiCD20 nella SMPP è stato confermato da uno studio con Ocrelizumab, che ha ridotto significativamente il rischio di progressione della disabilità rispetto al placebo e ha portato alla prima approvazione di un DMT per la SM-PP⁹⁶. In particolare, i pazienti di questo studio erano giovani (età media 44,6 anni) e il 27% dei pazienti presentava segni di infiammazione attiva alla risonanza magnetica basale, che suggerisce che le fasi più precoci della malattia potrebbero essere più reattive al trattamento. Nel complesso, i dati indicano che i DMT che agiscono principalmente sul sistema immunitario adattativo hanno un'efficacia ridotta nella malattia progressiva rispetto alla SMRR, ma anche che il trattamento con DMT antiCD20, dovrebbe essere preso in

considerazione, soprattutto nei pazienti con una durata di malattia più breve e/o con segni di infiammazione attiva alla RM.

Terapia sintomatica

Con il progredire di malattia, il recupero funzionale successivo a una ricaduta diminuisce progressivamente e, al contrario, gli esiti neurologici tendono ad aumentare. Lo scopo della terapia sintomatica è migliorare la qualità di vita del paziente con SM^{97,98}.

- Baclofen, Dantrolene, Tizanidina, Nabiximols (derivato dei cannabinoidi) sono efficaci per il trattamento della spasticità^{99,100}.
- La Dalfampiridina è un bloccante dei canali del potassio voltaggio dipendenti che migliora la trasmissione del segnale nervoso lungo gli assoni demielinizzati e ha dimostrato miglioramento della deambulazione nei pazienti trattati^{101,102}.
- Il danno a carico di nervi sensitivi può determinare condizioni di dolore neuropatico cronico in cui Pregabalin, Gabapentin, Antidepressivi triciclici (TCA) e Inibitori della ricaptazione di serotonina e adrenalina (SNRI) rappresentano la prima linea di trattamento. Oppioidi deboli, come Tramadolo e Codeina, rappresentano soluzioni di seconda linea per il dolore da moderato a grave¹⁰³.
- Per il trattamento dei sintomi urinari è indicata la somministrazione di Antimuscarinici per via orale, ai quali si può associare autocateterizzazione intermittente se necessaria. Nelle forme più severe si può ricorrere a infiltrazioni vescicali di Tossina botulinica A, e nei casi refrattari si interviene chirurgicamente¹⁰⁴.
- Non sono attualmente disponibili opzioni terapeutiche efficaci nella gestione del deterioramento cognitivo, sebbene questo sia molto frequente. È possibile che la performance cognitiva possa essere stabilizzata tramite associazione di alcuni DMT (tra cui Interferone beta, Natalizumab e Fingolimod) e la riabilitazione cognitiva¹⁰⁵.
- La Fatigue e le comorbidità psichiatriche possono contribuire, in associazione all'accumulo di disabilità, alla perdita della capacità lavorativa e della partecipazione sociale dei soggetti affetti da SM^{106,107}. Dai risultati di studi effettuati su piccoli gruppi di pazienti emerge evidenza che l'associazione tra esercizio fisico, assunzione di Alfacalcidolo (analogo della vitamina D), terapia cognitivo-comportamentale e stimolazione magnetica transcranica possano fornire beneficio in questi ambiti¹.

Terapia neuroriabilitativa

La Terapia neuroriabilitativa rappresenta un importante presidio sintomatico e di supporto, utile anche a scopo preventivo. Un preciso programma riabilitativo mirato a precisi obiettivi da raggiungere sembra essere in grado di determinare riorganizzazione funzionale, come sottolineato dallo studio di Bonzano et al.¹⁰⁸

RISCHIO DI SPECIFICHE TIPOLOGIE DI CANCRO IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

La possibilità di un'associazione tra SM e cancro è un argomento di crescente interesse. La relazione tra queste entità è complessa: se è vero che, come osservato in altre patologie autoimmuni quali le malattie infiammatorie croniche intestinali, uno stato infiammatorio persistente può promuovere la tumorigenesi; allo stesso tempo i disordini immuno-correlati possono caratterizzarsi per un aumento dell'attività di immunosorveglianza che può riflettersi in una riduzione del rischio. La stessa immunosoppressione ottenuta con le terapie può a sua volta determinare il rischio di neoplasie¹⁰⁹.

Gli studi che hanno indagato la relazione tra SM e cancro sono limitati e di solito basati su dati ottenuti da registri; di seguito sono riportati i 4 principali presenti in letteratura.

- Nel **British Columbia MS Study** sono stati inclusi un totale di 6917 casi eleggibili. In 110666 anni-persona di follow-up sono stati registrati 410 casi di tumore maligno (esclusi i tumori della pelle non melanoma). Nello studio l'incidenza complessiva di tumori è risultata inferiore rispetto al previsto; tuttavia, questa riduzione si è rivelata statisticamente significativa solo per il tumore del colon-retto e il tumore dello stomaco. È però interessante notare come nello studio la riduzione del rischio sia rimasta significativamente ridotta dopo l'esclusione del tumore del colon retto. Tuttavia, alcuni tumori hanno mostrato un rischio aumentato come il cancro della pelle non melanoma, del SNC e della vescica^{110,111}.
- Il **Danish MS Registry (DMSR)** and **Cancer Registry** hanno identificato 11.817 pazienti con SM seguiti per l'insorgenza di tumori per una media di 13 anni, ovvero 153.875 anni-persona. Complessivamente sono stati identificati 1037 casi di cancro tra i pazienti con SM. Le indagini per sottotipo di tumore hanno dimostrato un aumentato rischio di tumore al seno, ma una diminuzione del rischio per tumori dell'apparato respiratorio e degli organi genitali maschili. In questo studio non è stato rilevato alcun rischio statisticamente significativo di tumore del SNC (risultato in disaccordo con il precedente studio delle British Columbia). Gli uomini con SM hanno presentato un rischio di cancro complessivamente ridotto in modo statisticamente significativo rispetto alla popolazione generale, mentre le donne non hanno presentato differenze rispetto alle donne non affette da SM. L'aumento del

rischio di tumore al seno osservato nelle donne non è risultato correlato all'età o al tempo trascorso dalla diagnosi di SM¹¹¹⁻¹¹³.

- Nell'**Oxford record linkage study (ORLS)** non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra SM e cancro, indipendentemente che la neoplasia sia stata diagnostica prima o dopo il cancro. È stato identificato un aumentato rischio di tumori del SNC (in accordo con lo studio della British Columbia). In questo studio risultava elevato anche il rischio di neoplasie renali ed ossee dopo la diagnosi di SM, dato, tuttavia, non riportato in altri studi epidemiologici. I dati dell'ORLS non hanno mostrato aumento significativo dell'incidenza di tumore al seno né prima né dopo la SM¹¹⁴.
- Nello **Swedish SM registry** sono stati seguiti oltre 20.000 pazienti svedesi affetti da SM per valutare la possibilità di sviluppare cancro. Dopo un periodo di osservazione di 35.1 anni, i risultati più evidenti sono stati una riduzione dell'Hazard ratio complessivo per cancro, e una riduzione per alcuni tumori specifici come cancro del polmone, cancro dell'ovaio, cancro del collo dell'utero, cancro alla prostata, qualsiasi tumore gastrointestinale, per il cancro del pancreas e per il linfoma¹¹⁵. Lo stesso studio, tuttavia, ha dimostrato un aumento dell'HR per le neoplasie cerebrali (in accordo con gli studi della British Columbia e l'ORLS).

Rischio aumentato di neoplasie specifiche in pazienti con SM

- Tumore al seno: un aumento del rischio piccolo, ma significativo, è stato riportato in alcuni studi. Lo studio del DSMR ha mostrato un significativo aumento del rischio, inoltre lo stesso studio ha dimostrato che i pazienti con SM tendevano ad avere maggiori dimensioni del tumore alla diagnosi se confrontati con pazienti senza SM¹¹³. Le cause di questo aumento del rischio di cancro al seno risultano oscure e necessitano di essere ulteriormente indagate; il riscontro di SM in associazione a cancro in una famiglia con positività per BRCA-1 suggerisce un ruolo dei fattori genetici¹¹⁶.
- Tumori del SNC: nella coorte di pazienti con SM della British Columbia, l'aumento non significativo del rischio di tumore cerebrale è stato più evidente subito dopo l'esordio della SM, ciò indica che il work-up diagnostico per SM può rilevare tumori cerebrali primitivi di basso grado clinicamente silenti. Il risultato appare in linea con altri studi che hanno evidenziato un aumentato rischio di cancro^{114,117}.

Altri studi non hanno riscontrato un aumento significativo del rischio di tumori del SNC.¹¹⁸⁻¹²⁰ Nello Swedish SM registry è stata rilevata l'evidenza di un potenziale bias di sorveglianza, poiché sono stati riscontrati più casi di meningioma, un tumore benigno, nei pazienti con SM (35,6%), rispetto al gruppo di controllo (29,2%). Non è invece stato riscontrato un chiaro eccesso di tumori maligni nei pazienti con SM¹¹⁵.

- Tumore della vescica: Nello studio DMSR, il rischio complessivo di cancro alla vescica non è risultato significativamente aumentato¹¹³. A causa di precedenti segnalazioni di un'associazione tra SM e cancro alla vescica, è stata esaminata l'importanza dell'età e del tempo trascorso dalla diagnosi di SM. Le donne, ma non gli uomini, che hanno ricevuto la diagnosi di SM all'età di 30-39 anni hanno mostrato un aumento del rischio di cancro alla vescica. Analogamente, le pazienti di sesso femminile con SM da più di 10 anni presentavano un aumento del rischio di cancro alla vescica, mentre negli uomini il rischio di cancro alla vescica era aumentato da 1 a 9 anni dopo la diagnosi di SM¹¹³. Approssimativamente, gli stessi risultati sono stati osservati nella coorte di SM della British Columbia per quanto riguarda il rischio di sviluppare il cancro alla vescica.¹¹⁰

Rischio ridotto di neoplasie specifiche in pazienti con SM

- Tumori del tratto gastrointestinale: nella coorte della British Columbia¹¹⁰ è stata riscontrata una riduzione del rischio di tumori del tratto digestivo nei pazienti con SM, in linea con i risultati ottenuti in Norvegia¹¹⁸, nell'ORLS¹¹⁵, in Francia¹²⁰, anche se non sempre statisticamente significativi. I fattori legati allo stile di vita sono stati associati ai tumori del colon-retto, ma le scelte alimentari delle persone con SM non sono state studiate in modo approfondito. Resta da stabilire se la riduzione del rischio di cancro dell'apparato digerente nei pazienti con SM sia un fenomeno reale o dovuto a fattori di stile di vita o ai farmaci utilizzati.
- Tumore del polmone: Diversi studi hanno esaminato l'incidenza del tumore al polmone nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale poiché il fumo di sigaretta sembra essere un fattore di rischio per entrambe le patologie.¹²² Tuttavia, i risultati di questi studi non hanno mostrato differenze significative di cancro al polmone nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale^{114,115,118} o addirittura un rischio inaspettatamente ridotto.^{113,121} Sebbene l'eziologia di questa riduzione del rischio di cancro al polmone non sia chiara, potrebbe essere dovuta,

almeno in parte, a una maggiore sorveglianza immunitaria nella SM. A favore di questa spiegazione c'è il fatto che le cellule NK, un tipo di cellula chiave coinvolta nella patogenesi della SM, possono ridurre la diffusione del tumore polmonare in modelli sperimentali¹²³. Questa riduzione paradossale del tumore polmonare nei pazienti con SM richiede ulteriori studi in vitro e in vivo sui meccanismi che potrebbero mediare questo effetto.

Nel 2015 Marrie et al. hanno pubblicato una revisione sistematica della letteratura con lo scopo di stimare incidenza e prevalenza di cancro nei pazienti con SM¹⁰⁹. Lo studio ha selezionato 38 articoli presenti in letteratura come materiale dell'analisi.

Nel complesso, il rischio di qualsiasi tumore è stato più spesso riportato come inferiore nella SM rispetto alla popolazione generale, sebbene i risultati siano stati incoerenti. Al contrario, il rischio di tumori cerebrali, in particolare meningiomi, e di tumori del sistema urinario è apparso leggermente più alto del previsto. Ciò potrebbe riflettere un bias legato a un più frequente ricorso all'urologia o all'uso della RM nella popolazione con SM. I rischi di cancro al pancreas, alle ovaie, alla prostata e ai testicoli sono risultati più bassi del previsto.

Nella metanalisi l'incidenza di cancro era riportata in 11 degli studi esaminati, in periodi di follow-up differenti e variabili momenti del decorso di SM, le stime variavano ampiamente tra il 0.50% e il 10.55%. Il risultato ottenuto dall'analisi è stato di 4.39% (95% CI: 2.67-6.1%). Se comparata con la popolazione generale l'incidenza di cancro ottenuta risulta inferiore nella popolazione affetta da SM. Per quanto riguarda la prevalenza negli studi esaminati (5 studi) variava tra 0.01% e il 16.4%; il risultato nel complesso riporta una prevalenza stimata del 2.23% (95% CI: 1.18-3.29%).

Sono di seguito riportati i risultati dell'analisi suddivisi per diverse neoplasie:

Tumori del SNC:

Otto degli studi analizzati hanno riportato l'incidenza dei tumori cerebrali, dei quali quattro studi di hanno riportato che il rischio di sviluppare un tumore cerebrale non differiva in modo statisticamente significativo tra la popolazione con SM e quella generale; uno studio

ha riportato un rischio ridotto nella popolazione con SM. Gli ultimi tre studi un rischio elevato di sviluppare tumori cerebrali; in uno di questi, che riportava i tassi di incidenza per tipo di tumore, l'aumento del rischio sembrava essere in gran parte guidato da un aumento del rischio di tumori benigni.

L'incidenza di qualsiasi tumore cerebrale variava dallo 0,035% allo 0,65%. I risultati dell'analisi mostravano un'incidenza dello 0,27% (95%CI: 0,10-0,43%).

Due studi hanno riportato la prevalenza dei tumori cerebrali, con stime simili tra lo 0,17 e lo 0,18%, nonostante le differenze sostanziali tra le popolazioni studiate^{118,124}. Il primo studio ha coinvolto persone assicurate di tutte le età, mentre il secondo ha coinvolto persone ospedalizzate di età superiore ai 65 anni. La prevalenza dei tumori

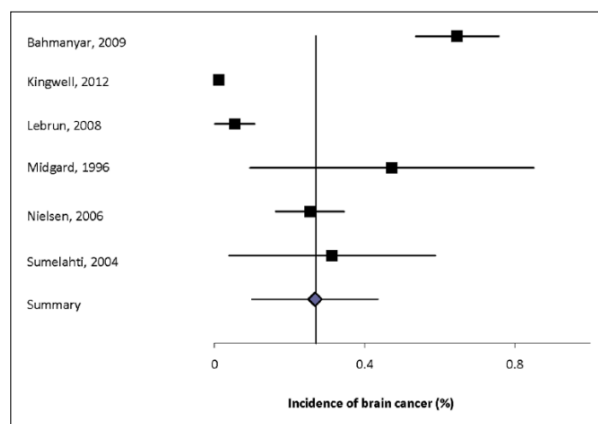


Figura 6 Forest Plot incidenza tumori SNC

cerebrali era la stessa nella popolazione con SM e in quella generale assicurata¹²⁵, mentre era più bassa nella popolazione anziana con SM rispetto alla popolazione generale anziana.

Tumore alla mammella:

Nove degli studi analizzati hanno riportato l'incidenza del tumore al seno, con stime che vanno dallo 0,98% al 3,59%. Solo uno degli studi analizzati riportava l'incidenza negli uomini. La stima complessiva del tumore mammario era dell'1,64% (95% CI: 0,98-2,30%)

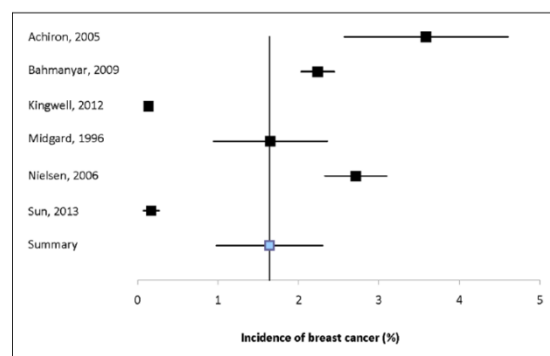


Figura 7 Forest plot incidenza tumore al seno

Sei studi hanno riportato la prevalenza del cancro al seno, con stime che vanno dallo 0,38% al 2,3%.

Rispetto alla popolazione generale, l'incidenza del tumore al seno è stata variamente riportata come uguale (4 studi), aumentata (3) o ridotta (2) nella popolazione con SM.

Tumori ossei:

Uno studio ha riportato una prevalenza di tumore osseo dello 0,46% tra i pazienti con SM ospedalizzati di età superiore ai 65 anni, e che questa era inferiore a quella dei pazienti ospedalizzati senza SM. Lo studio dello Swedish SM registry ¹¹⁵ ha riportato un'incidenza di tumore osseo dello 0,01%, con un'incidenza maggiore negli uomini rispetto alle donne. Il rischio di tumore osseo non differiva tra la popolazione con SM e quella generale.

Tumori dell'apparato digerente:

Nove studi hanno riportato l'incidenza dei tumori dell'apparato digerente. L'incidenza dei tumori dell'apparato digerente nei diversi studi dallo 0,02% all'1,74%. La stima complessiva è stata dell'1,05% (95% CI: 0,098-2,01%).

L'incidenza del cancro esofageo variava dallo 0,0013% allo 0,06%, del cancro dello stomaco dallo 0,0004% allo 0,17%, del cancro del piccolo intestino dallo 0% allo 0,08%, del cancro del grande intestino, del cancro del fegato dallo 0,00016% allo 0,01% e del cancro del pancreas dallo 0,0004% allo 0,16%.

Le stime complessive sono state 0,028% (95% CI: 0-0,084%) per il tumore dell'esofago, 0,082% (95% CI: 0-0,25%) per il tumore dello stomaco, 0,61% (95% CI: 0-1,78%) per il tumore del colon-retto, 0,081% (95% CI: 0-0,22%) per il tumore del pancreas.

Cinque studi hanno riportato la prevalenza dei tumori dell'apparato digerente. In uno studio la prevalenza del tumore dell'esofago era dello 0,01%. La prevalenza del cancro allo stomaco variava dallo 0,02% allo 0,48% (due studi). La prevalenza del cancro al fegato variava dallo 0,02% allo 0,31% (due studi). La prevalenza del cancro del colon-retto variava dallo 0% allo 0,7%.

L'incidenza dei tumori dell'apparato digerente tendeva a essere più bassa nella popolazione con SM rispetto alla popolazione generale, in particolare per quanto riguarda il tumore del pancreas.

Tumori del sistema endocrino:

Solo lo studio dello Swedish SM registry ha riportato l'incidenza dei tumori endocrini in generale (0,31%). Gli studi che hanno riportato l'incidenza del tumore della tiroide sono stati condotti in Svezia, Canada (Columbia Britannica) e Taiwan, con risultati che variano dallo 0,006% allo 0,13%. La stima complessiva è stata dello 0,056% (95% CI: 0-0,12%). Uno studio ha riportato una prevalenza di tumore della tiroide dello 0,14% in una popolazione assicurata di SM negli Stati Uniti¹²⁵, mentre un secondo studio¹²⁶, basato su popolazione, ha riportato una prevalenza dello 0,48%.

Dei tre studi che hanno riportato l'incidenza del cancro alla tiroide, solo uno ha riscontrato un aumento del rischio nella popolazione con SM rispetto alla popolazione generale, ma questo risultato non era statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per età, sesso e comorbidità.

Tumori oculari e dell'orbita:

Tre degli studi analizzati hanno riportato l'incidenza del cancro oculare, con stime coerenti dallo 0,03% allo 0,04% e la stima risultante dello 0,033% (95% CI: 0,013-0,053%).

Nessuno di questi studi ha rilevato una differenza nel rischio di tumore oculare nella popolazione con SM rispetto alla popolazione generale.

Tumori dell'apparato genitale femminile:

Otto studi hanno riportato l'incidenza dei tumori genitali femminili, sei dei quali sono stati condotti in Europa.

L'incidenza di qualsiasi tumore genitale femminile era compresa tra lo 0,60% e l'1,39% (quattro studi). La stima complessiva è stata dello 0,95% (95% CI: 0,11-1,80%).

L'incidenza del cancro cervicale variava dallo 0,01% allo 0,56% (cinque studi), mentre l'incidenza del cancro endometriale era dello 0,65% (uno studio), del cancro ovarico dallo 0,01% allo 0,42% (tre studi) e del cancro dell'utero dallo 0,06% allo 0,70% (cinque studi). La stima risultante è stata dello 0,29% (95% CI: 0,0050-0,58%) per il cancro cervicale, dello 0,24% (95% CI: 0-0,54%) per il cancro ovarico e dello 0,29% (95% CI: 0,083-0,51%) per il cancro uterino.

Tre studi americani hanno riportato la prevalenza dei tumori genitali femminili: la prevalenza del cancro cervicale era compresa tra lo 0,05% e lo 0,67% (due studi), del cancro ovarico tra lo 0,13% e l'1,34% (tre studi) e del cancro dell'utero tra lo 0,12% e lo 0,67% (tre studi). La prevalenza del cancro vulvare è stata dello 0,67%.

Tra gli studi che hanno confrontato l'incidenza di tumori genitali femminili nella popolazione con SM e nella popolazione generale, tutti tranne uno hanno riscontrato che il rischio di cancro era uguale o inferiore nella popolazione con SM. Il rischio di cancro ovarico, in particolare, era ridotto.

Tumori dell'apparato genitale maschile:

Sette studi hanno riportato l'incidenza dei tumori genitali maschili. L'incidenza del tumore alla prostata variava dallo 0,05% al 2,25%. Da notare che l'incidenza stimata del cancro alla prostata era quasi doppia in uno degli studi danesi rispetto all'altro studio.

L'eterogeneità delle stime del cancro alla prostata basate sulla popolazione era elevata ($I^2 = 98,7\%$). La stima complessiva era dello 0,94% (95% CI: 0,021-1,86%). L'incidenza del cancro al testicolo variava dallo 0,01% allo 0,10%. L'eterogeneità tra le stime basate sulla popolazione era sostanziale ($I^2 = 78,4\%$). La stima complessiva era dello 0,055% (95% CI: 0-0,12%).

Due studi americani hanno riportato la prevalenza dei tumori genitali maschili. La prevalenza del cancro alla prostata variava dallo 0,58% allo 0,77%. La prevalenza stimata del cancro ai testicoli era dello 0% (Tabella supplementare 25).

Tra gli studi di incidenza, i rischi di cancro alla prostata e ai testicoli sono risultati costantemente inferiori nella popolazione con SM rispetto alla popolazione generale, anche se alcuni risultati non erano statisticamente significativi.

Neoplasie ematologiche:

Le neoplasie valutate includevano linfoma, mieloma multiplo e leucemia. Nove studi hanno riportato l'incidenza delle neoplasie ematologiche. L'incidenza del linfoma (non specificato) era dello 0,40%, del mieloma dallo 0,01% allo 0,06% e della leucemia dallo 0,02% allo 0,23%. Il valore di incidenza che ne è risultato era dello 0,28% (95% CI: 0,16-0,40%).

Tre studi hanno valutato la prevalenza delle neoplasie ematologiche. In uno di questi studi la prevalenza del linfoma non-Hodgkin era dello 0,12%, quella del linfoma di Hodgkin dello 0,02% e quella della leucemia dello 0,06%.³⁵ In tre studi la prevalenza del mieloma multiplo variava dallo 0,02% allo 0,97%.

Due studi non hanno riscontrato differenze o aumenti non significativi nell'incidenza delle malattie ematologiche nella popolazione con SM, mentre uno ha riportato una diminuzione statisticamente significativa dell'incidenza.

Tumori del cavo orale e della laringe:

Quattro studi hanno riportato l'incidenza di tali tumori. L'incidenza del tumore della laringe era dello 0,01% (uno studio). L'incidenza del tumore delle ghiandole salivari era dello 0,02% (uno studio). L'incidenza del tumore del rinofaringe variava dallo 0,06% allo 0,02% (due studi danesi). L'incidenza del tumore del cavo orale variava dallo 0,01% allo 0,06% (due studi), ma solo uno di questi era realmente basato su popolazione.

Uno studio ha riportato la prevalenza dei tumori che colpiscono la cavità orale e la laringe, con risultati dello 0,01% per il tumore della laringe, dello 0,03% per il tumore delle labbra/cavità orale e dello 0,03% per il tumore della faringe.

L'incidenza del tumore del cavo orale non differiva tra la popolazione SM e quella generale.

Tumore del polmone:

Dieci studi hanno stimato l'incidenza del cancro al polmone. L'incidenza del cancro al polmone variava dallo 0,04% allo 0,80% a stima sommativa era dello 0,12% (95% CI: 0,069-0,17%).

Cinque studi hanno riportato la prevalenza del tumore al polmone nella popolazione di SM; uno era basato sulla popolazione. La prevalenza del tumore al polmone variava generalmente dallo 0,14% allo 0,50%. La prevalenza nello studio basato sulla popolazione era dello 0,48%.

L'incidenza del tumore al polmone è risultata più bassa nella popolazione con SM rispetto alla popolazione generale in due studi condotti in Danimarca¹¹³ e Svezia¹¹⁵ mentre

l'incidenza non differiva tra le popolazioni in sette studi. Solo lo studio di Taiwan ha suggerito che il rischio di cancro ai polmoni era due volte superiore nella popolazione con SM.

Tumori cutanei:

Sei studi hanno stimato l'incidenza del cancro della pelle, con risultati che vanno dallo 0,19% all'1,61%. Tutti gli studi, tranne uno, sono stati condotti in Europa e le popolazioni dei due studi danesi si sono sovrapposte. L'incidenza del melanoma variava dallo 0,01% allo 0,41% e quella del tumore della pelle non melanoma dallo 0,08% all'1,36%.

L'eterogeneità delle stime di incidenza era elevata ($I^2 = 98,6\%$ per il cancro della pelle in generale, $98,0\%$ per il melanoma, $98,9\%$ per il non-melanoma). La stima sintetica dell'incidenza per il tumore della pelle è stata dello 0,61% (95% CI: 0,21-1,01%), per il melanoma dello 0,22% (95% CI: 0-0,41%) e per il tumore della pelle non melanoma dello 0,60% (95% CI: 0,14-1,06%).

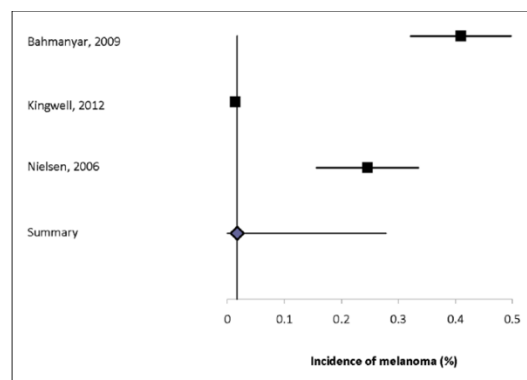


Figura 8 Forest plot incidenza di melanoma

Quattro studi hanno stimato che la prevalenza del cancro della pelle variava dallo 0,16% al 3,5%. Nessuno di questi studi era basato sulla popolazione. La prevalenza del melanoma variava dallo 0,08% allo 0,46%.

Due studi hanno riportato che il rischio di cancro della pelle nella popolazione con SM non differiva da quello della popolazione generale. Tutti e cinque gli studi che hanno valutato la questione hanno riportato che né l'incidenza né la prevalenza del melanoma differivano tra la popolazione con SM e quella generale, mentre uno dei cinque studi ha riportato un aumento del rischio di tumori cutanei non-melanoma.

Tumori di vescica e vie urinarie:

Sette studi hanno riportato l'incidenza del tumore dell'apparato urinario. L'incidenza del tumore dell'apparato urinario in generale variava dallo 0,09% allo 0,77%, quella del tumore renale dallo 0,01% allo 0,34% e quella del tumore della vescica dallo 0,02% allo 0,56%. L'eterogeneità delle stime di incidenza degli studi basati sulla popolazione era elevata ($I^2 = 97,9\%$ per il tumore urinario, $93,4\%$ per il tumore renale e $96,8\%$ per il tumore della vescica). La stima

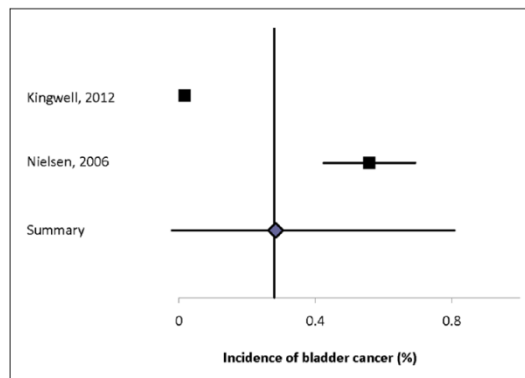


Figura 9 Forest plot incidenza di tumore alla vescica

complessiva per il tumore dell'apparato urinario era dello 0,41% (95% CI: 0,10-0,72%), per il tumore renale era dello 0,16% (95% CI: 0-0,36%) e per il tumore della vescica era dello 0,28% (95% CI: 0-0,81%).

Uno studio ha riportato la prevalenza del tumore del sistema urinario. La prevalenza del tumore renale era dello 0,05% e quella del tumore della vescica dello 0,10%.

L'incidenza del tumore dell'apparato urinario è aumentata in modo statisticamente significativo in uno studio ed è aumentata senza significatività statistica negli altri tre studi che hanno valutato questa domanda. L'incidenza del tumore della vescica, in particolare, non è aumentata in modo statisticamente significativo nei due studi che hanno valutato questa domanda.

IL POSSIBILE IMPATTO DEI DMT SUL RISCHIO DI CANCRO

Dal 2000 ad oggi è aumentato il numero di DMT e, disponendo di almeno 23 farmaci tra cui scegliere, si ha possibilità di cambiare terapia qualora questa risulti inefficace; gli attuali DMT mirano a modulare il sistema immunitario innato e adattativo verso un fenotipo con minor infiammazione. Siccome il sistema immunitario è cruciale nell'individuazione ed eliminazione delle cellule neoplastiche, la condizione di immunosoppressione ottenuta con i DMT potrebbe aumentare il rischio di sviluppare cancro.

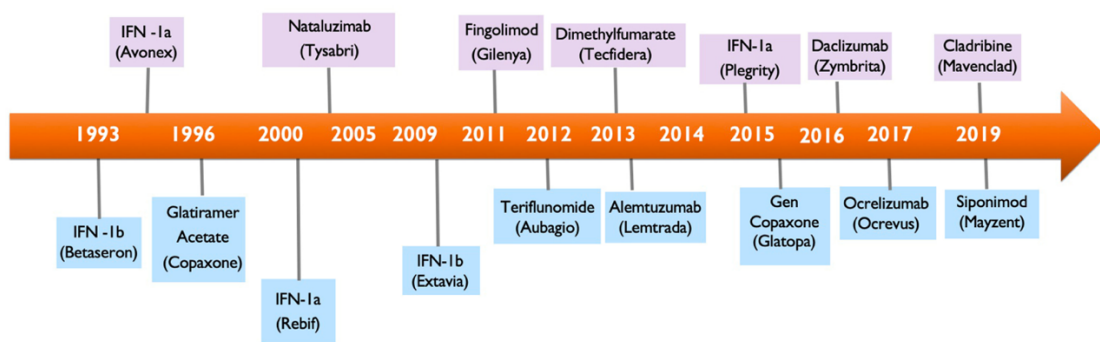


Figura 10 Timeline dell'introduzione in terapia dei DMT

Il sistema immunitario svolge un ruolo importante sia nella SM che nel cancro. È possibile che l'attivazione del sistema immunitario nella SM produca effetti protettivi contro il cancro aumentando l'immunosorveglianza, mentre l'infiammazione cronica e l'uso di alcune terapie immunosoppressive potrebbero causare la perdita della protezione immunitaria contro il cancro o l'attivazione del sistema immunitario in senso pro-tumorale¹¹⁵. Allo stesso tempo, molti dei DMT disponibili per la SM sono stati utilizzati per anni come trattamenti antitumorali prima di essere riproposti per la SM, come Rituximab, Cladribina e Metotrexato, mentre altri DMT sono in fase di valutazione attiva per il loro potenziale antitumorale, come il Dimetilfumarato, il Fingolimod e la Teriflunomide. Questa interessante dicotomia tra il potenziale di induzione e di inibizione del cancro suggerisce che i farmaci immunomodulatori e immunosoppressivi per la SM possono agire in modo dipendente dal contesto nei soggetti predisposti¹²⁷.

Per i pazienti che sviluppano sia la SM che il cancro, queste presentazioni in comorbilità creano una sfida per i medici sulla gestione terapeutica della neoplasia nel contesto dell'autoimmunità della SM.

I registri nazionali sulla SM spesso contengono un numero molto basso di pazienti con cancro. Questo sottolinea il fatto che l'informazione proveniente da report spontanei possa essere sottostimata. Inoltre, sottolinea il fatto che i medici non segnalano sistematicamente l'insorgenza di tumori associati al trattamento della SM.

Per i DMT più vecchi, il numero di segnalazioni di cancro è stato probabilmente sottostimato. Al contrario, un database dedicato ai nuovi DMT per la SM, reso disponibile dal 2005, segnala nella fase di estensione degli studi pivot l'esistenza di alcuni casi di tumore, senza una relazione di causalità, che deve essere confermata con un periodo di follow-up più lungo.

La questione se e quali tra questi farmaci aumentino il rischio neoplastico è stata sollevata. In uno studio italiano del 2017, Ragonese et al. dimostrarono che il rischio di cancro risultava più elevato nei pazienti con SM associato a una precedente esposizione a immunosoppressori (IS) rispetto ai tassi osservati in un numero uguale di pazienti non esposti a IS e al rischio nella popolazione generale in Sicilia per gruppi di età simili (hazard ratio aggiustato 11,05, intervallo di confidenza [CI] al 95% 1,67-73,3; $p = 0,013$)¹²⁸. Il rischio di cancro osservato nei soggetti con SM esposti a IS sembra essere correlato alla durata dell'esposizione e alla dose cumulativa, non a un IS specifico. Occorre inoltre considerare un bias di dichiarazione, poiché i pazienti con SM che hanno riportato un tumore avevano anche una maggiore probabilità di aver utilizzato una DMT.

Verranno di seguito riassunti i meccanismi molecolari degli attuali DMT nella sclerosi multipla e le ipotesi di come gli stessi possano avere un ruolo nell'insorgenza o nel trattamento di alcuni tipi di cancro.

INTERFERONE-BETA

Le terapie a base di interferone- β (IFN- β) hanno rivoluzionato la gestione della malattia, essendo stati i primi DMT specifici per la SM.

Gli IFN sono classificati come tipo I (IFN- α , β e ω), tipo II (IFN- γ) o tipo III (IFN- λ). Sebbene sia l'IFN- α che l'IFN- β siano stati studiati, le terapie a base di IFN- β hanno dimostrato di essere superiori nella gestione della SM, probabilmente grazie alla loro maggiore azione immunoregolatrice e al profilo di effetti avversi meno gravi¹²⁹⁻¹³¹. Nella SM, si ritiene che l'IFN- β regoli l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità II (MHC II) e diminuisca l'attivazione dei linfociti¹³².

L'IFN- β -1a è stato utilizzato anche nel trattamento dei tumori surrenalici e carcinoidi^{133,134}.

Sia le cellule immunitarie che le cellule tumorali possono produrre interferoni in una complessa interazione. Gli interferoni di tipo I, come l'IFN- α e l'IFN- β , prodotti dalle cellule dendritiche plasmacitoidi possono portare a molteplici azioni a valle. Queste includono l'upregolazione di MHC I sulle APC e l'espressione di antigeni di cellule tumorali, la differenziazione di cellule T CD8⁺ in cellule effettrici citolitiche, la downregulation delle cellule T regolatorie, la riduzione di IL-12p40 e l'upregulation di IL15 insieme a un'ulteriore espansione dei linfociti. Le azioni orchestrate dall'IFN di tipo I contribuiscono a inibire la differenziazione, la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali e ad aumentarne la morte.

L'IFN- α e l'IFN- β possono inibire la crescita delle cellule tumorali in diverse neoplasie secondo modalità specifiche. Ad esempio, nel neuroblastoma, l'IFN- β può indurre l'apoptosi attraverso la downregulation del segnale della fosfatidilinositolo 3-chinasi/protein chinasi B. Nel melanoma e nel cancro al seno, l'IFN- β induce la morte cellulare attraverso la via estrinseca TNF-related- apoptosis-inducing-ligand (TRAIL)-dipendente. Nel tumore del collo dell'utero, gli interferoni di tipo I segnalano attraverso la via estrinseca FLICE (FADD-like IL-1 β -converting enzyme)-proteina inibitoria (cFLIP) e i ligandi della caspasi-8.

È interessante notare che le cellule tumorali, attraverso alterazioni somatiche del numero di copie (SCNA), possono "spegnere" la produzione di IFN- α e IFN- β attraverso la cancellazione omozigote dei rispettivi geni. Questi meccanismi potrebbero potenzialmente consentire alle cellule tumorali di eludere il sistema immunitario e di metastatizzare¹²⁷.

Negli studi clinici sulla SM non sono stati riscontrati tumori associati all'IFN- β .

I dati clinici forniti per l'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno evidenziato alcun rischio di cancro.

Lo studio della British Columbia ha valutato se interferone-beta fosse associato con rischio di cancro o di specifici tipi di cancro. L'esposizione all'IFN- β non era significativamente diversa per i casi e i controlli (odds ratio [OR] 1,28, 95% CI 0,87-1,88). C'era una tendenza non significativa verso un aumento del rischio con l'esposizione all'IFN- β per i casi di cancro al seno (OR 1,77, 95% CI 0,92-3,42), ma nessuna evidenza di un effetto dose-risposta¹¹⁰. Le dimensioni dei tumori erano simili nei casi trattati e non trattati con IFN- β . Questo dato è in accordo con uno studio francese che ha incluso pazienti con SM, con o

senza cancro, seguiti in 12 centri SM e inclusi nel Database Europeo per la SM; i risultati non hanno rivelato un aumento del rischio di cancro con l'esposizione a qualsiasi preparato di IFN- β ¹²⁰.

Questi risultati contrastano in qualche modo con quelli di uno studio più piccolo condotto in Israele, che ha incluso 1338 pazienti con SM (15 dei quali hanno sviluppato un tumore quando hanno ricevuto la DMT) e che ha mostrato un'associazione borderline tra il rischio di tumore non al seno e il trattamento con IFN- β , senza raggiungere la significatività statistica.

In uno studio del 2021 Doladille et al.¹³⁵ hanno eseguito un'analisi statistica, basata su dati di farmacovigilanza della WHO, evidenziando una possibile relazione tra interferone e cancro. Tuttavia, hanno anche dimostrato il tempo di insorgenza di cancro è stato il più lungo tra i DMT.

Analizzando criticamente i risultati hanno affermato che, sulla base di ciò, studi di follow-up a medio termine potrebbero essere fuorvianti; mentre il lungo intervallo di tempo per lo sviluppo di neoplasia si lega a un lungo periodo di esposizione ai DMT, così come alla possibilità utilizzo di DMT multipli¹³⁶; fattori che di per sé aumentano il rischio di neoplasia che potrebbe quindi essere erroneamente attribuito all'interferone.

GLATIRAMER ACETATO

Il Glatiramer acetato è stato approvato nel 1996 in USA e nel 2001 in Europa con indicazione nella SM-RR. Il meccanismo di azione del GA non è completamente compreso, probabilmente coinvolge l'attivazione di entrambi i sistemi immunitari innato e adattativo, upregulation dei monociti M2 antinfiammatori, cellule Th2 e T regolatorie (Treg). Il GA e i suoi metaboliti sono idrofili, il che potrebbe impedirgli di attraversare la barriera emato-encefalica, indicando un'azione prevalentemente periferica del GA nella SM¹³⁷.

Nonostante l'efficacia relativamente inferiore nella modulazione della malattia, si considera che il GA abbia un ottimo profilo di sicurezza e negli studi clinici non sono stati segnalati tumori. Nella sorveglianza post-marketing, uno studio condotto a Israele¹³⁸ ha riscontrato un aumento del rischio relativo di cancro al seno per le donne, anche se non statisticamente significativo. Altri studi (British Columbia¹¹⁰ e uno studio francese¹²⁰) non hanno trovato un'associazione significativa tra GA e cancro al seno.

Sono stati segnalati casi tumori della pelle in pazienti in terapia con GA, tra cui un caso di linfoma cutaneo primario a grandi cellule anaplastico¹³⁹ ed un case report che descrive il caso di una donna di 43 anni che ha presentato un melanoma allo stadio IIIb durante la terapia con GA, nella quale è stata osservata risoluzione spontanea in seguito alla sospensione del farmaco¹⁴⁰.

Lo studio di Dolladille del 2021 ha escluso un'associazione tra Glatiramer acetato e rischio di cancro¹³⁵.

DIMETILFUMARATO

Inizialmente utilizzato per la psoriasi, il Dimetilfumarato è stato approvato per la SM nel 2013. Sebbene il meccanismo d'azione del DMF non sia completamente compreso, si pensa che il DMF sia una terapia immunomodulante che riduce le cellule T infiammatorie attraverso l'aumento del fattore nucleare erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) e glutatione (GSH), regolatori della risposta antiossidante della cellula¹⁴¹. Il DMF deriva dall'acido fumarico e viene metabolizzato in monometil fumerato (MMF), il componente attivo responsabile degli effetti antinfiammatori e antiossidanti del DMF. Il DMF è stato associato a un basso livello di tumori maligni negli studi clinici DEFINE¹⁴² e CONFIRM¹⁴³, rappresentando <1% di tutti gli eventi avversi.

Numerosi studi preclinici hanno esplorato il possibile ruolo del DMF e del MMF nell'attività antitumorale attraverso l'impatto sul meccanismo apoptotico della cellula.

Il DMF ha dimostrato di essere citotossico in linee cellulari tumorali derivate da pazienti e topi di adenocarcinoma polmonare e del colon con mutazioni KRAS, probabilmente attraverso l'effetto di ridurre l'attività della via antiossidante Nrf2/DJ-1 e di contribuire alla morte delle cellule tumorali.^{144,145}

Diversi studi hanno illustrato il ruolo positivo del DMF nella soppressione di tumori attraverso meccanismi che interferiscono con la proliferazione delle cellule tumorali o contribuiscono all'apoptosi e all'inibizione del ciclo cellulare.

Uno studio ha dimostrato che il DMF inibisce la proliferazione delle linee cellulari di melanoma attraverso l'interferenza con le proteine del ciclo cellulare e l'upregulation del soppressore tumorale p53¹⁴⁶. In un altro studio, il DMF ha indotto la morte cellulare in cellule di carcinoma del colon, attraverso la deplezione di GSH e l'attivazione della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK)¹⁴⁷. In una linea cellulare di carcinoma

mammario, è stato riscontrato che attraverso il blocco del fattore di trascrizione p65 nella via del fattore nucleare B (NFK B), il DMF è in grado di ritardare la proliferazione tumorale e la crescita di xenotrapianti di tumore¹⁴⁸. Sia il DMF che il MMF sono risultati in grado di ritardare la crescita tumorale in linee cellulari primarie di glioblastoma umano da soli o in combinazione con altri farmaci antitumorali della famiglia degli inibitori del proteasoma (ad esempio, velcade e carfilzomib)¹⁴⁹.

Nel 2021 Doladille et al. pubblicarono uno studio basato su dati di farmacovigilanza nel quale il DMF risultò associato significativamente ad un aumento del rischio di cancro¹³⁵.

TERIFLUNOMIDE

Teriflunomide è stato il secondo farmaco con assunzione per via orale per la SM, approvato nel 2012. È un metabolita attivo della Leflunomide e agisce attraverso l'inibizione reversibile dell'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHODH), necessario per la sintesi de novo delle pirimidine. Bloccando la sintesi del DNA e dell'RNA, la Teriflunomide colpisce le cellule in attiva divisione, come i linfociti T e B.

Negli studi clinici la Teriflunomide è stata associata a rari casi di carcinoma cervicale in situ e leiomiomasarcoma uterino^{150,151}.

Nei database di farmacovigilanza sono riportate altre possibili associazioni con il cancro al seno e alla pelle¹³⁶. È stato riportato un caso di possibile associazione tra linfoma e teriflunomide¹⁵². (paziente di 54 aa ha sviluppato linfoma follicolare dopo 8 mesi dall'inizio del trattamento).

Sia la Teriflunomide che la Leflunomide sono state studiate per i loro potenti effetti antitumorali in diversi tipi di cancro. È interessante notare che, sebbene la DHODH sia espressa in modo ubiquitario, non è sovraespressa o mutata nelle cellule maligne. Tuttavia, si pensa che il suo ruolo importante nella biologia del cancro sia legato al fatto che le cellule maligne hanno una soglia inferiore per la privazione di pirimidina rispetto alle cellule non maligne. Esempi di meccanismi antitumorali della Teriflunomide e della Leflunomide includono: la down-regulation delle proteine anti-apoptotiche e dei recettori dei fattori di crescita nelle cellule tumorali), l'interruzione della segnalazione di sopravvivenza delle cellule tumorali, l'induzione della morte delle cellule tumorali, l'abolizione delle cellule staminali tumorali e la distruzione mitocondriale delle cellule tumorali¹²⁷.

La Teriflunomide può essere un interessante farmaco antitumorale grazie alla sua efficacia a dosi inferiori rispetto ad altri farmaci che inibiscono la sintesi del DNA, come il Metotrexato, e può quindi evitare danni citotossici cumulativi all'organismo. In particolare, la Teriflunomide ha dimostrato di migliorare gli outcome del carcinoma basocellulare¹²⁷.

La Teriflunomide rappresenta attualmente l'unico farmaco approvato in caso di neoplasia attiva.

NATALIZUMAB

Natalizumab è stato il primo anticorpo monoclonale per la gestione della SM, approvato nel 2004, e rimane uno dei più potenti DMT nella SM. Bloccando selettivamente l'integrina $\alpha 4\beta 1$ dei linfociti, il Natalizumab impedisce efficacemente la tras migrazione dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica fino al SNC¹⁵³.

Il Natalizumab sembrava un farmaco antitumorale promettente grazie alla sua capacità di bloccare l'adesione cellulare. Ad esempio, l'integrina $\alpha 4\beta 1$ è necessaria per la metastasi del melanoma nei linfonodi e le integrine sono importanti per l'angiogenesi tumorale. Sebbene il Natalizumab sia stato preso in considerazione come trattamento per il mieloma multiplo e per alcuni stadi del melanoma, nel complesso non si è dimostrato un candidato di successo nella terapia oncologica. Si ritiene che il motivo sia in parte legato alle differenze nell'extravasazione di leucociti e cellule tumorali nei tessuti. Mentre i leucociti si affidano fortemente alle integrine per la migrazione nei tessuti infiammati, le cellule tumorali hanno sviluppato approcci complessi e variegati, infatti, possono non utilizzare le integrine a causa della transizione dalla forma mesenchimale a quella ameboide, possono esprimere più recettori adesivi o possono passare dall'uso di un'integrina a un'altra per l'adesione e la metastasi.

Con l'uso di Natalizumab sono stati segnalati diversi tipi di tumori, tra cui il melanoma, il carcinoma mammario e il linfoma diffuso a grandi cellule B. Il meccanismo che potrebbe spiegare la suscettibilità ai tumori associati a Natalizumab ha probabilmente a che fare con la diminuzione della migrazione delle cellule T verso i siti tumorali, dovuta al blocco dell'integrina $\alpha 4$ che interferisce con l'attivazione delle cellule T antigene-specifiche.

Nello studio AFFIRM, sono stati segnalati sei casi di cancro, un caso (<1%) nel gruppo placebo e cinque casi (<1%) nel gruppo Natalizumab, ma alcuni pazienti avevano ricevuto DMT prima di natalizumab¹⁵⁴.

Particolare attenzione è stata rivolta all'insorgenza di melanoma. I neurologi si sono chiesti se esista un rapporto di causa-effetto tra l'uso di Natalizumab e il melanoma nei pazienti con SM¹⁵⁵. Gli anticorpi contro le integrine $\alpha 4$ potrebbero favorire la diffusione locoregionale del melanoma attraverso la downregulation del sistema immunitario. Ad oggi, combinando gli studi clinici e i dati post-marketing, l'incidenza del melanoma è stimata in circa 5/100.000 anni-persona con SM trattati con Natalizumab¹³⁶.

Diversi studi riportati in letteratura descrivono un'associazione significativa tra Natalizumab e rischio di sviluppare neoplasie^{135,156}.

MODULATORI DEL RECETTORE DELLA SFINGOSINA 1-FOSFATO: FINGOLIMOD E SIPONIMOD

I modulatori S1PR svolgono un ruolo importante sia nella SM che nel cancro. Fingolimod è stata la prima terapia orale approvata per la SM nel 2010. Siponimod è stata approvata per la SM-RR e la SM secondariamente progressiva (SM-SP) a partire da aprile 2019. Il meccanismo d'azione del modulatore S1P è stato ampiamente valutato in studi preclinici in modelli murini di SM, nonché in modelli in vitro e in vivo di tumorigenesi e trapianto.

Il Fingolimod è stato originariamente sintetizzato da un composto naturale, la miriocina, proveniente da una famiglia di funghi parassiti, il *Cordyceps sinclarii*, e ha dimostrato una potente attività immunosoppressiva superiore a quella della ciclosporina A.

Successivamente è stato dimostrato che il Fingolimod è un profarmaco analogo della sfingosina, che viene fosforilato in Fingolimod-P dalla sfingosina chinasi 2 (S1K2) e interagisce con i recettori S1P di vari tipi di cellule, superando la S1P nativa. Sebbene il Fingolimod-P possa legarsi a tutti gli S1PR tranne che a S1P2, presenta la massima affinità per S1P4¹⁵⁷. In seguito al legame con S1PR, Fingolimod porta all'internalizzazione di S1PR sulle cellule T e B, impedendo la loro uscita dagli organi linfoidi secondari, come i linfonodi mesenterici e le placche di Peyer, e portando a una linfopenia periferica¹⁵⁸.

Analogamente a fingolimod, Siponimod si lega ai recettori S1P1, determinando una diminuzione dell'uscita delle cellule immunitarie periferiche dai linfonodi. Attraverso l'azione sui recettori S1P5 nel sistema nervoso centrale, si ritiene che Siponimod possa contribuire a ridurre l'estensione e la progressione della neurodegenerazione¹⁵⁹.

In competizione con S1P, i modulatori di S1P partecipano all' intricato meccanismo cellulare degli sfingolipidi, componenti principali della membrana plasmatica, che

svolgono un ruolo importante nel destino cellulare e nella segnalazione cellulare. Gli sfingolipidi sono importanti nel meccanismo apoptotico della morte cellulare programmata, mentre S1P è coinvolta in proliferazione, migrazione, angiogenesi, risposte infiammatorie e traffico di linfociti.

La disregolazione del metabolismo degli sfingolipidi consente alle cellule tumorali di sfuggire alla morte cellulare attraverso l'aumento della segnalazione di S1P, l'alterazione dell'espressione degli enzimi che degradano la ceramide e l'upregulation delle sfingosine chinasi, come la sfingosina chinasi 1 (SK1). Pertanto, come analogo della sfingosina, il fingolimod è stato studiato in vitro e in vivo per i suoi potenziali effetti antitumorali.

In effetti, negli studi preclinici è stato dimostrato che il fingolimod ha un'attività antitumorale in vari tipi di cellule tumorali, tra cui il cancro alla vescica, il cancro al seno, il glioblastoma, carcinoma epatocellulare, mesotelioma maligno, leucemia e linfoma, cancro del polmone, cancro del fegato, cancro del pancreas, cancro della vescica, cancro renale; glioma, cancro gastrointestinale e cancro ovarico¹²⁷.

Un potenziale meccanismo antitumorale di fingolimod è l'inibizione o la degradazione di SK1, che è upregolato in diversi tipi di cancro, tra cui SNC, gastrointestinale (colon, stomaco, retto, intestino tenue), genitourinario (ovaio e utero), polmonare e mammario¹⁶⁰.

Fingolimod ha anche dimostrato di avere un'azione sensibilizzante nei confronti di altri farmaci in diversi studi. Ad esempio, fingolimod dimostra un effetto additivo con 5-fluorouracile, SN-38 e oxaliplatino, in studi sul cancro del colon-retto. Inoltre, in combinazione con cetuximab, determina l'inibizione della crescita tumorale e l'induzione dell'apoptosi delle cellule tumorali e della sopravvivenza dei topi¹²⁷.

Nonostante il significativo potenziale di fingolimod come farmaco antitumorale, diversi rischi ne precludono l'uso esclusivo come trattamento oncologico. In primo luogo, dato l'effetto di fingolimod sul sequestro dei linfociti, la diminuzione della sorveglianza delle cellule T può aumentare il potenziale sviluppo del cancro. Uno studio ipotizza un possibile ruolo di Fingolimod nello sviluppo di tumori maligni post-trapianto¹⁶¹. Inoltre, l'upregulation delle cellule regolatorie B (Bregs) e dell'IL-10 potrebbe servire come un altro meccanismo di alimentazione della potenziale tumorigenesi¹⁶².

A tal proposito, esiste un significativo numero di neoplasie associate a fingolimod emerse negli studi clinici e nell'era degli studi post-clinici, tra cui il melanoma, il carcinoma basocellulare, il carcinoma mammario, il carcinoma a cellule squamose, il linfoma a grandi

cellule B, il linfoma oculare, il carcinoma a cellule di Merkel, il linfoma cutaneo a cellule T CD30+ e il mieloma multiplo. Inoltre, le dosi richieste per gli effetti antitumorali di fingolimod superano di gran lunga il dosaggio attualmente approvato per fingolimod nella SM e possono portare a effetti collaterali eccessivi¹⁶³. Tuttavia, dato il suo ruolo importante nella sensibilizzazione dei tumori, fingolimod potrebbe essere utilizzato come sensibilizzatore per il trattamento del cancro insieme ad altre strategie terapeutiche.

Forse in futuro altri analoghi di S1PR, attualmente in diverse fasi di sperimentazione preclinica e clinica, quali SKI-178, o le formulazioni liposomiali per garantire somministrazione mirata di fingolimod, massimizzeranno gli effetti antitumorali minimizzando gli effetti immunosoppressivi e altri effetti collaterali di Fingolimod.

Le considerazioni fatte potrebbero guidare la decisione del medico di non interrompere la terapia con fingolimod in pazienti in trattamento con SM in cui viene diagnosticata una neoplasia, ma di utilizzarlo come coadiuvante di altri trattamenti antitumorali.

Nello studio FREEDOMS, uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 24 mesi che ha confrontato fingolimod con IFN- β -1a in 1033 pazienti (702 sono stati arruolati nel gruppo fingolimod), sono stati segnalati 12 tumori (cinque carcinomi basocellulari, quattro tumori della mammella, tre melanomi), rispetto a un carcinoma basocellulare nel gruppo IFN- β -1a¹⁶⁴.

Due pubblicazioni hanno riportato casi di carcinoma a cellule di Merkel (MCC), un tumore cutaneo neuroendocrino raro e aggressivo, in relazione a Fingolimod, con il farmaco in associazione sia con le neoplasie che con la riattivazione dei virus.

Lo studio di follow-up a lungo termine TRANSFORM, conferma queste osservazioni, mostrando un'aumentata incidenza di tumori della pelle non melanoma (NMSC) e nessun aumento dell'incidenza di melanoma in pazienti seguiti fino a 4,5 anni¹⁶⁵.

Sono descritti in letteratura un caso di linfoma cutaneo a cellule T CD30+¹⁶⁶, alcuni casi di papulosi linfomatoide¹⁶⁷ e di linfoma a cellule B e T, nonché un singolo caso di leucemia linfoblastica acuta¹⁶⁸. Il ruolo di Fingolimod come agente causale in questo caso è stato ipotizzato per il fatto che le lesioni cutanee sono comparse dopo l'inizio del trattamento e si sono risolte rapidamente dopo la sospensione della terapia.

Infine, nel 2015, considerato il rischio di carcinoma basocellulare, l'EMA ha raccomandato una valutazione dermatologica prima di iniziare il trattamento, dopo almeno 1 anno e poi almeno ogni anno durante il trattamento con fingolimod. Il farmaco non è raccomandato in pazienti con storia di carcinoma basocellulare o qualsiasi altro tipo di cancro.

Non disponiamo di dati su Siponimod in quanto approvato solo nell'aprile 2022.

CLADRIBINA

La Cladribina è uno dei più recenti DMT approvati per la SM. A inizio 2019, la Cladribina è stata approvata in Europa e successivamente è stata approvata dalla FDA nell'aprile 2019 per il trattamento di SM-RR e SM-SP.

La Cladribina è stata sintetizzata negli anni '80 come analogo dell'adenosina, con resistenza all'adenosina deaminasi dovuta a una sostituzione di un cloruro in posizione 2-idrogeno. Nella sua forma fosforilata non è in grado di diffondere fuori dalla membrana cellulare e quindi rimane intrappolata a livello intracellulare. L'incorporazione della Cladribina nella catena del DNA provoca la terminazione della catena e la morte cellulare definitiva. È interessante notare che la Cladribina risulti citotossica non solo per le cellule in divisione, ma anche per quelle a riposo, suggerendo un meccanismo d'azione alternativo nelle cellule non in divisione, come i meccanismi caspasi-dipendenti e caspasi-indipendenti, attraverso la tossicità mitocondriale diretta, l'inibizione della riparazione del DNA e le alterazioni epigenetiche¹²⁷.

Inizialmente si pensava che la Cladribina fosse specifica per i linfociti, invece, la scoperta successiva della tossicità della Cladribina per i monociti e i macrofagi ha sollevato la questione del potenziale della Cladribina per il trattamento delle neoplasie mieloidi. Gli studi iniziali sulla Cladribina sono stati condotti nella leucemia mieloide acuta (AML) pediatrica.^{169,170} Ulteriori studi su diversi tipi di tumore, tra cui leucemie acute e croniche, linfoma a cellule mantellate, leucemia a cellule capellute, linfoma del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) e istiocitosi a cellule di Langerhans, sono stati condotti con terapie combinate sia in ambito pediatrico che adulto¹⁷¹. I principali effetti avversi della Cladribina, documentati dagli studi sul cancro, comprendono una significativa immunosoppressione associata a infezioni opportunistiche come l'herpes simplex, parestesie e possibile malignità secondaria¹⁷².

La Cladribina, data la sua azione linfo-soppressiva, nello studio CLARITY ha dimostrato di ridurre l'attività di malattia nel 45% dei pazienti con SM-RR dopo 2 cicli di trattamento^{173,174}. A causa della preoccupazione di indurre neoplasia (un totale di 10 casi nel braccio di trattamento attivo di melanoma, carcinoma ovarico, carcinoma pancreatico e sindrome mielodisplastica)¹⁷³ la Cladribina è stata respinta dalla FDA nel 2010. Tuttavia, una metanalisi di Pakpoor et al. del 2015, che ha confrontato il rischio di cancro in 11 studi di fase III tra i diversi DMT disponibili all'epoca, tra cui GA, Natalizumab, Dimetilfumarato, Teriflunomide e Fingolimod, ha dimostrato che non c'era un rischio di cancro più elevato nei pazienti con SM trattati con la Cladribina⁸⁷.

Il monitoraggio a lungo termine dei potenziali effetti collaterali del cancro nei pazienti con SM che assumono Cladribina è giustificato ed è stato raccomandato dall'EMA e dall'FDA per determinare il reale rischio di cancro in questa popolazione di pazienti.

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CD52, approvato per la SM-RR nel 2013. Il trattamento con Alemtuzumab porta a una significativa deplezione di linfociti T e B, cellule natural killer (NK), cellule dendritiche, granulociti e monociti attraverso diversi meccanismi. In primo luogo, attivando la C1q e la generazione del complesso di attacco della membrana (MAC), l'Alemtuzumab provoca una citotossicità complemento-dipendente. In secondo luogo, attivando le cellule NK e i macrofagi attraverso il loro recettore del frammento C delle IgG, Alemtuzumab contribuisce alla citotossicità cellulare anticorpo-dipendente. Infine, Alemtuzumab può anche provocare l'induzione dell'apoptosi. Il risultato finale dell'azione del farmaco è una profonda deplezione dei linfociti periferici che si verifica nelle ore e nei giorni successivi all'infusione e si mantiene fino a un anno¹²⁷. I linfociti B tendono a ripopolarsi più velocemente dei linfociti T, contribuendo a uno squilibrio immunitario che può spiegare alcuni degli effetti collaterali autoimmuni associati ad Alemtuzumab¹⁷⁵.

Poiché il CD52 è espresso sulla superficie cellulare dei linfociti sia normali che maligni, Alemtuzumab è stato un'importante terapia per diversi tipi di cancro per oltre 20 anni prima della sua approvazione come terapia per la SM. Infatti, Alemtuzumab, è stato utilizzato negli anni '80 per il trattamento del linfoma di Hodgkin ed è stato approvato dalla FDA nel 2001 per il trattamento della leucemia linfocitica cronica (LLC)¹⁷⁶. Nel corso degli anni, Alemtuzumab è stato utilizzato per il trattamento di linfomi e leucemie, tra cui

linfomi a cellule T, linfoma periferico a cellule T non altrimenti specificato (PTCL-NOS), leucemia prolinfocitica a cellule T (T-PLL), linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) e linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto (ATLL), nonché i tumori maligni a cellule B, come il linfoma non-Hodgkin a cellule B (B-NHL) e il linfoma linfocitico cronico a cellule B (B-CLL).

Diverse neoplasie sono state associate all'uso di Alemtuzumab nella SMRR, tra cui il carcinoma papillare tiroideo di stadio 1, il carcinoma basocellulare, il carcinoma mammario, il melanoma, il linfoma di Burkitt non associato a EBV e la malattia di Castleman. Complessivamente, su 1.486 pazienti trattati con Alemtuzumab in 3 studi clinici, 29 pazienti hanno sviluppato una neoplasia, in tempi variabili dopo il trattamento.

Nello studio CARE-MS I, nell'arco di 5 anni, sono stati segnalati in totale sei tumori maligni in pazienti trattati con Alemtuzumab (tasso di incidenza corretto per l'esposizione di 0,3/100 anni-paziente). Due tumori maligni si sono verificati nel corso dello studio principale (entrambi carcinomi papillari della tiroide) e gli altri quattro sono stati segnalati negli anni 3-5 (n = 5; uno ciascuno per tumore della mammella, cheratoacantoma, tumore del polmone non a piccole cellule e carcinoma micropapillare della tiroide)⁹⁰

Nel follow-up a 5 anni di CARE-MS II, sono stati segnalati due tumori maligni (microcarcinoma papillare della tiroide e melanoma) negli anni 3-5. Nell'arco di 5 anni, sono stati segnalati in totale quattro tumori maligni (un caso di carcinoma tiroideo e un caso di carcinoma basocellulare verificatisi nel core study)⁸⁹.

È stato descritto un altro caso di melanoma, ma non è stata tracciata un'imputabilità diretta.

Nello studio di Dolladille del 2021 non è stata dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra Alemtuzumab e rischio neoplastico¹³⁵.

ANTICORPI MONOCLONALI ANTI CD-20: RITUXIMAB, OCRELIZUMAB, OFATUMUMAB

Il Rituximab e l'Ocrelizumab, anticorpi monoclonali anti-CD20, sono diventati agenti fondamentali nella gestione della SM. Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il CD20, mentre l'Ocrelizumab è un agente umanizzato anti-CD20.

Sebbene non sia approvato dalla FDA per le malattie demielinizzanti, il Rituximab è ampiamente utilizzato nel trattamento della SM e della neuromielite ottica.

Ocrelizumab è stato approvato dalla FDA nel 2017 per la SMRR e la sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP) sulla base di due ampi studi di fase III (OPERA I e II)^{96,177}. Altri agenti anti-CD20, attualmente in fase avanzata di sviluppo, includono Ofatumumab e Ublituximab.

Le terapie anti-CD20 portano all'eliminazione delle cellule pre-B che esprimono il CD20 e dei linfociti maturi attraverso una serie di meccanismi, tra cui la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente, la citotossicità complemento-dipendente (CDC), la morte cellulare per apoptosi e la diminuzione della produzione di anticorpi.

Le cellule B sono ben note per il loro ruolo nella modulazione della risposta immunitaria nel cancro. I metaboliti tumorali, come il leucotriene B4, possono attrarre le cellule B nei siti tumorali e promuovere la differenziazione dei linfociti B e dei T regolatori, spostando l'ambiente immunitario dalla risposta CD8 e T-helper 1 (Th1) a quella guidata dai Th2 ¹⁷⁸.

Mentre un ambiente immunitario maggiormente regolatorio risulta benefico in condizioni autoimmuni come la SM, il passaggio a Breg/Tregs/Th2 impedisce al sistema immunitario dell'ospite di individuare ed eliminare le cellule tumorali e potrebbe alimentare la crescita del cancro attraverso i Bregs produttori di IL35 e IL10.

Inoltre, la presenza di cellule B CD19+ è stata associata a peggior prognosi nel carcinoma ovarico metastatico¹⁷⁹.

È importante notare che il marcatore di superficie cellulare CD20 è presente nella maggior parte delle neoplasie ad origine dalle cellule B. Pertanto, le terapie anti-CD20, come il Rituximab, hanno guadagnato un ruolo di primo piano nel trattamento dei tumori, compresi i linfomi a cellule B, il linfoma di Hodgkin, il linfoma di Burkitt e le leucemie linfoblastiche a cellule B¹⁸⁰.

Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 di seconda e terza generazione, Ocrelizumab e Ofatumumab, si sono dimostrati promettenti come terapie oncologiche alternative nei pazienti con intolleranza al rituximab. Tuttavia, a differenza del rituximab, non esistono dati sulla sicurezza a lungo termine di questi nuovi agenti di seconda e terza generazione.

Nonostante il successo degli anticorpi monoclonali anti-CD20 nel trattamento del cancro, ci sono anche diversi tumori associati all'uso di terapie contro le cellule B. Ad esempio, Ocrelizumab è stato associato a diversi casi di malignità negli studi clinici, tra cui casi di tumore renale, melanoma e cancro al seno. Complessivamente, nello studio OPERA 1 sono stati riportati 4 casi di malignità in pazienti affetti da SMRR e 11 casi di malignità in pazienti affetti da SMPP nello studio ORATORIO⁹⁶.

Le ragioni della predisposizione al cancro con le terapie a base di cellule B potrebbero avere a che fare con il ruolo potenzialmente protettivo delle cellule B nel microambiente tumorale come APC e attivatori delle cellule T NK e citolitiche mirate alla lisi dei tumori.

Un recente studio di profiling oncologico ha collegato una firma genica delle cellule B a tumori a rapida proliferazione, come quelli della mammella, suggerendo che la soppressione della risposta delle cellule B nel cancro al seno potrebbe contribuire a esiti meno favorevoli¹⁸¹. Altri studi hanno anche dimostrato che la presenza di cellule B, e in particolare di cellule B CD20, è legata a una prognosi migliore nel tumore al seno^{182,183}. Analogamente, è stato dimostrato che la compresenza di cellule B CD20 e di cellule T CD8 nell'ambiente tumorale migliora la sopravvivenza nel carcinoma ovarico¹⁸⁴.

È interessante notare che il timing della terapia anti-cellule B può anche dettare il tipo di risposta tumorale. Ad esempio, uno studio ha rilevato che il trattamento dei topi con una terapia anti-CD20 prima della terapia oncologica ha portato all'eliminazione delle metastasi tumorali. In confronto, il trattamento con terapia anti-CD20 dopo la terapia oncologica ha aumentato la sopravvivenza delle cellule tumorali e le metastasi¹⁸⁵. Pertanto, la tempistica della terapia anti-cellule B nel contesto delle co-morbidità del cancro nella SM può essere un fattore importante nel processo decisionale clinico.

Ad oggi, nello studio OPERA sono state registrate sei neoplasie: linfoma a cellule mantellari e carcinoma a cellule squamose nel braccio IFN- β -1a e carcinoma renale, melanoma e due tumori al seno nel braccio Ocrelizumab¹⁷⁷. Nello studio ORATORIO, sono stati segnalati 11 tumori maligni nel braccio Ocrelizumab, rispetto a due nei pazienti trattati con placebo⁹⁶.

Una ricerca sul database della WHO ha fornito 3853 tumori maligni per i pazienti trattati con Rituximab. La maggior parte dei casi riguardava tumori ematologici, come la sindrome

mielodisplastica, la leucemia acuta e il linfoma, ma pochissimi dati riguardavano pazienti con SM¹²⁷.

Se considerato come un effetto di classe, il tasso di infezioni gravi e l'incidenza di malattie maligne non sono aumentati nei pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab nel corso di un follow-up di 9,5 anni, il che è abbastanza rassicurante¹⁸⁶.

DACLIZUMAB

Il Daclizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina (Ig) G1 attivo sulla subunità alfa del recettore per IL-2 nelle cellule T (CD25).

La sua prima approvazione è stata come farmaco per la prevenzione del rigetto dell'organo trapiantato, soprattutto di rene, in quanto ha dimostrato una riduzione della severità e dell'incidenza del rigetto acuto nel trapiantato, ma senza aumentare l'incidenza di infezioni opportunistiche.

Nello studio CHOICE è stata dimostrata l'efficacia del farmaco nella SM-RR^{187,188}.

Mentre l'EMA ha approvato Daclizumab per il trattamento di adulti con forme recidivanti di SM, a causa di problemi di sicurezza, la FDA ha raccomandato l'uso di Daclizumab in pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due DMT di prima linea.

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza sulla carcinogenesi e sulla mutagenesi.

Nell' studio di estensione in aperto SELECTED, della durata di 3 anni e pubblicato nel 2016, non è stato osservato un aumento del rischio neoplastico¹⁸⁹. Diciannove dei 2236 pazienti (0,8%; N = 19) hanno avuto una neoplasia. Non sono stati osservati modelli nei tipi e nelle percentuali di malignità riportate. Poiché ad oggi sono disponibili pochi dati di sicurezza per i pazienti affetti da SM, sono necessari ulteriori rapporti di farmacovigilanza postmarketing per valutare ulteriori potenziali eventi avversi gravi che possono essere associati all'uso di Daclizumab.

Nel marzo 2018, l'EMA ha raccomandato l'immediata sospensione e il richiamo del farmaco a seguito di 12 segnalazioni in tutto il mondo di gravi disordini infiammatori cerebrali, che possono essere collegati anche a gravi reazioni immunitarie che interessano diversi altri organi (tra cui danno epatico grave)¹³⁶.

AZATIOPRINA (OFF-LABEL)

L'Azatioprina è un antagonista delle purine che agisce sulla replicazione del DNA e sul sistema immunitario in vari modi. Impedisce la funzione dei linfociti T ed è più selettiva per i linfociti T rispetto ai linfociti B. I neurologi lo utilizzano off-label da oltre 30 anni, prima che fossero disponibili DMT più specifici. Una revisione di sette studi clinici che hanno valutato l'effetto dell'Azatioprina nella SM, fino al 1989, ha concluso che era efficace nelle forme recidivanti-remittenti. In nel database della WHO sono stati riportati 380 casi di cancro 178 di questi casi erano carcinomi basocellulari, 155 carcinomi squamocellulari e 125 linfoma in una popolazione non limitata ai pazienti con SM.

È possibile reperire molte pubblicazioni sul potenziale rischio maligno dell'Azatioprina per i pazienti esposti al farmaco. Tuttavia, sono state avanzate conclusioni contrastanti sul rischio potenziale di malignità nei pazienti con SM in trattamento a lungo termine con Azatioprina¹⁹⁰. Un possibile aumento del rischio è stato segnalato solo per una durata del trattamento superiore a 10 anni o a una dose cumulativa di 600 g¹⁹¹. Un effetto dose-dipendente è stato riportato anche per la sindrome mielodisplastica e le neoplasie cutanee dopo un trattamento a lungo termine con Azatioprina nella SM.

Nell'RCP compaiono avvertenze sul rischio di cancro con farmaci IS come l'Azatioprina, in particolare per quanto riguarda il rischio di sindrome linfoproliferativa, cancro cutaneo e cancro uterino. I fattori di rischio identificati includono il tempo totale di trattamento e l'intensità dell'immunosoppressione.

CICLOFOSFAMIDE (OFF-LABEL)

La Ciclofosfamide è un agente alchilante che in forma attiva esplica la propria azione legandosi all'azoto 7 e all'ossigeno 6 della guanina e in misura minore all'adenina (azoto 1 e 3) e alla citosina (azoto 3). La guanina alchilata perde affinità per la citosina e tende a legarsi con la timina formando coppie aberranti; il sistema di riparazione cellulare porta, dunque, all'escissione della guanina (depurinazione) con conseguenti alterazioni genomiche che innescano l'apoptosi. Questi composti sono inoltre in grado di interagire con il desossiribosio e i fosfati che costituiscono l'impalcatura del DNA.

La Ciclofosfamide per via endovenosa è utilizzata nelle forme progressive di SM, in considerazione della sua efficacia e sicurezza a breve termine. Questo farmaco citotossico può esporre i pazienti ad altre malattie autoimmuni o al linfoma e a un rischio dose-

dipendente a lungo termine di cancro alla vescica¹⁹². Dato il suo meccanismo d'azione, il suo potenziale cancerogeno deve ancora essere valutato e il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornisce informazioni sul rischio di sviluppare tumori solidi e disturbi ematologici.

Casi di cancro alla vescica sono stati identificati in uno studio retrospettivo su 2351 pazienti con SM. Sette (0,29%) pazienti avevano un tumore alla vescica, sei dei quali avevano un catetere a permanenza da >1 anno e uno che era stato sottoposto a cateterismo intermittente.

Elevate dosi cumulative di Ciclofosfamide sono associate a un aumento del rischio di leucemia mieloide acuta e di tumori della pelle non melanoma, ma questo non è stato dimostrato nella SM. Uno studio prospettico francese su una coorte di pazienti con SM trattati con Ciclofosfamide ha studiato l'incidenza del cancro e l'ha confrontata con l'incidenza nella popolazione generale; Tra 354 pazienti con un follow-up mediano di 5 anni (2-15), 15 hanno sviluppato tumori solidi. Non è stato riscontrato alcun aumento dell'incidenza del cancro dopo il trattamento con Ciclofosfamide¹⁹³. Questo risultato negativo, apparentemente in contraddizione con la ben documentata tossicità dose-dipendente della Ciclofosfamide in altre malattie autoimmuni, può essere spiegato dal fatto che i pazienti sono stati limitati a basse dosi cumulative, dal comportamento del paziente che ha ridotto l'esposizione al tabacco o all'abuso di alcol o dalla diminuzione della suscettibilità genetica dei pazienti con SM a sviluppare il cancro¹³⁶.

Riassumendo, data l'ampia scelta di DMT attualmente disponibili, con potenziale attività nel trattamento e/o nella promozione del cancro, è importante che il medico scelga valutando il rapporto rischio beneficio del singolo paziente con SM, e in particolare in quei pazienti con storia di cancro.

RAZIONALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il rischio di cancro nei pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) è un argomento di crescente interesse. Sono disponibili pochi dati sul possibile ruolo delle ultime terapie e sull'impatto del cancro sul trattamento della SM, in particolare in relazione agli ultimi farmaci entrati in commercio.

Gli obiettivi del nostro studio sono, quindi, valutare la prevalenza di neoplasie, valutare l'impatto dei disease-modifying Treatment (DMTs) nel rischio di cancro, descrivere l'impatto della diagnosi di cancro sulla gestione della SM.

METODI

Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati demografici e clinici dei pazienti con SM che hanno effettuato una visita in Clinica Neurologica (Genova) negli ultimi 5 anni.

Sono stati raccolti dati relativi a sesso, età, anno di esordio di malattia, anno di diagnosi di malattia, fenotipo di SM, terapie effettuate (DMT), familiarità per patologie diverse da SM, diagnosi di neoplasie precedenti all'esordio di SM (ed eventuale trattamento), diagnosi di neoplasie in corso di SM, anno in cui è stata diagnosticata la neoplasia, come è stata ottenuta la diagnosi, se in seguito a screening oppure per comparsa di segni/sintomi, terapia utilizzata per il trattamento della comorbidità neoplastica, esito della comorbidità neoplastica (decesso/follow-up), se c'è stato cambiamento di terapia (DMT) in seguito alla diagnosi di neoplasia, EDSS alla diagnosi di neoplasia, EDSS all'ultima visita presso la clinica neurologica, abitudine al fumo, utilizzo di estroprogestinici.

RISULTATI

Popolazione con SM inclusa nello studio

Sono stati raccolti dati appartenenti a 798 pazienti affetti da Sclerosi Multipla con le seguenti variabili demografiche: età media (DS) 49.2 (13.9); il 67.2% donne, il 32.8% uomini.

Il 69.8% dei pazienti era affetto da Sclerosi multipla a Ricadute e Remissioni; il 18.5% da Sclerosi Multipla Secondariamente Progressiva; l'11.7% da forma Primariamente Progressiva.

Il numero medio di DMT effettuato dalla diagnosi di SM era di 2 (1.3, IC 0-7).

Le seguenti variabili sono riassunte nella figura 11.

Popolazione con SM e comorbidità neoplastica inclusa nello studio

Hanno sviluppato cancro 48 pazienti (6.01%), con un totale di 52 diagnosi di neoplasie nella popolazione studiata. Il valore risulta in linea con la prevalenza stimata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 5.7% nel 2022⁵.

Le caratteristiche demografiche della popolazione con comorbidità neoplastica erano le seguenti: età media (DS) 51.4 (12.4); 77.1% donne, 32.9% uomini.

Il numero medio di DMT (DS) effettuati in questa popolazione era di 2.4 (1.6).

Le seguenti variabili sono riassunte in figura 11.

	Popolazione con SM	Popolazione con comorbidità neoplastica
Numero di pazienti	798	48 (6.01%)
Età media (IC)	49.2 (35.3-63.1)	51.4 (39.0-63.8)
Sesso		
Maschile	32.8%	22.9%
Femminile	67,20%	77.1%
Decorso SM		
Recidivante-Remittente	69.8%	62.5%
Secondariamente progressivo	18.5%	27.08%
Primariamente progressivo	11.7%	10.42%
Numero di DMT effettuati (IC)	1.3 (0-7)	2.4 (0.8-4)

Figura 11 Variabili demografiche in popolazione oggetto dello studio (sinistra) e in popolazione con comorbidità neoplastica (destra)

Effettuando una regressione logistica binaria (evento neoplastico si/no) solo l'età ($p < 0.001$) e un numero di switch terapeutici effettuati > 2 ($p = 0.001$) sono risultati predittori indipendenti dello sviluppo di neoplasia.

Caratteristiche della comorbidità neoplastica: sede

Sedici tumori (30,8%) riguardavano il seno, 16 (30,8%) la pelle [10 (62,5%) tumori basocellulari e 6 (37,5%) melanomi], 2 (3,8%) il colon, 2 (3,8%) polmone, 4 (7,7%) laringe, 2 (3,8%) cervice, 1 (1,9%) prostata, 5 (9,6%) sangue, 1 (1,9%) testicolo, 1 (1,9%) ovaio, 1 (1,9%) vescica, 1 (1,9%) tiroide.

I valori sono riportati in figura 12 e 13.

Sede di neoplasia	Frequenza sul totale
Seno	16 (30.8%)
Pelle [basaliomi, melanomi]	16 (30.8%) [10 basaliomi (62.5%), 6 melanomi (37.5%)
Colon	2 (3.8%)
Polmone	2 (3.8%)
Laringe	4 (7.7%)
Cervice	2 (3.8%)
Prostata	1 (1.9%)
Ematologici	5 (9.6%)
Testicolo	1 (1.9%)
Ovaio	1 (1.9%)
Vescica	1 (1.9%)
Tiroide	1 (1.9%)
Totale	52 (100%)

Figura 12 Sede della comorbidità neoplastica nella popolazione oggetto dello studio

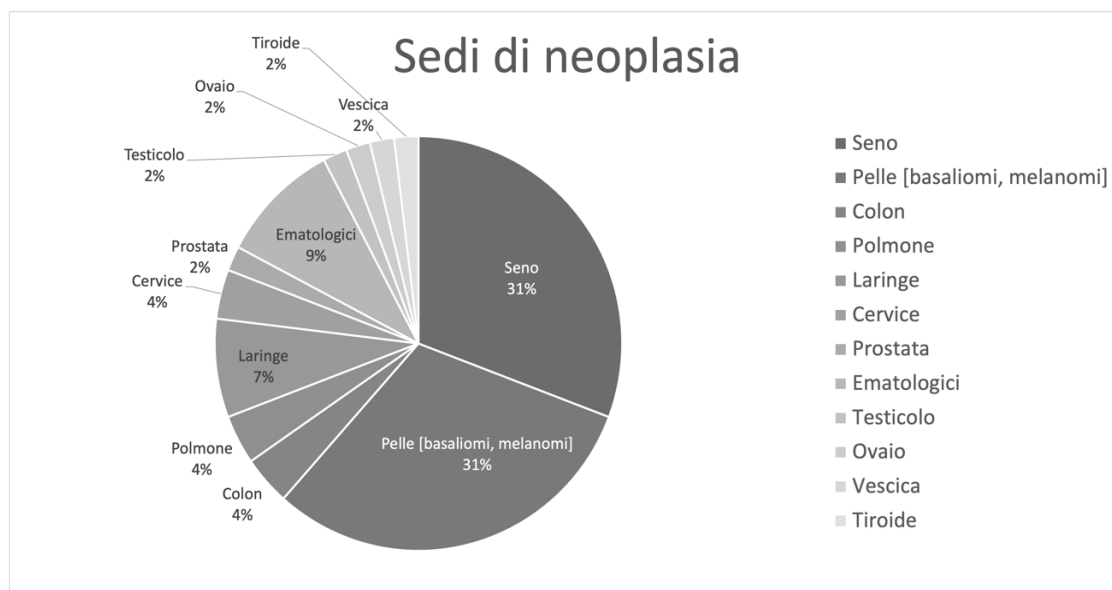


Figura 13 Rappresentazione grafica delle sedi di neoplasia

Caratteristiche della comorbidità neoplastica: terapia per SM in corso

Alla diagnosi di cancro, 16 (33,3%) pazienti erano in trattamento con Fingolimod (7, 14,6% esclusi i basaliomi), 11 (23%) agenti anti-CD20, 4 (8,3%) Dimetilfumarato, 1 (2,1%) Teriflunomide, 1 (2,1%) Siponimod, 1 (2,1%) Natalizumab, 1 (2,1%) Azatioprina, 1 (2,1%) Ciclofosfamide, mentre 10 (20,8%) non erano in trattamento.

I valori sono riportati in figura 14-16.

DMT in corso al momento della diagnosi di neoplasia	Frequenza sul totale
Fingolimod (inclusi basaliomi)	16 (37.3%)
Monoclonali anti-CD20	11 (25.7%)
Dimetilfumarato	1 (2.3%)
Teriflunomide	1 (2.3%)
Siponimod	1 (2.3%)
Natalizumab	1 (2.3%)
Azatioprina	1 (2.3%)
Ciclofosfamide	1 (2.3%)
Non in trattamento	10 (23.2%)

Figura 14 Farmaco DMT in corso al momento della diagnosi di neoplasia (inclusi i basaliomi nell'analisi)

DMT in corso al momento della diagnosi di neoplasia	Frequenza sul totale
Fingolimod (esclusi basaliomi)	7 (20.7%)
Monoclonali anti-CD20	11 (32.4%)
Dimetilfumarato	1 (2.9%)
Teriflunomide	1 (2.9%)
Siponimod	1 (2.9%)
Natalizumab	1 (2.9%)
Azatioprina	1 (2.9%)
Ciclofosfamide	1 (2.9%)
Non in trattamento	10 (29.5%)

Figura 15 farmaci DMT in corso al momento della diagnosi di neoplasia (esclusi i basaliomi nell'analisi)

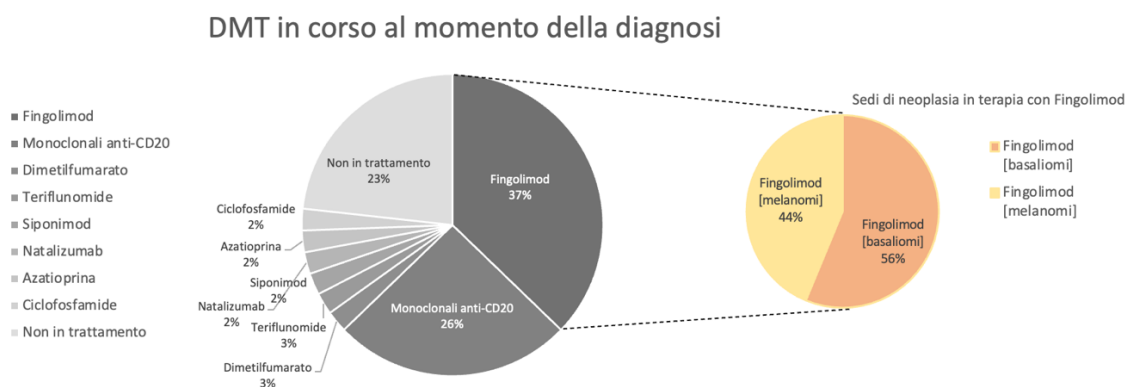


Figura 16 Rappresentazione grafica dei DMT in corso al momento della diagnosi di neoplasia

Caratteristiche della comorbidità neoplastica: oggi più di ieri?

Confrontando I dati del triennio 2016-2019 con quelli del triennio 2019-2023, il numero di diagnosi di cancro risulta maggiore nel triennio più recente (15 contro 26).

I dati sono riportati in figura 17.

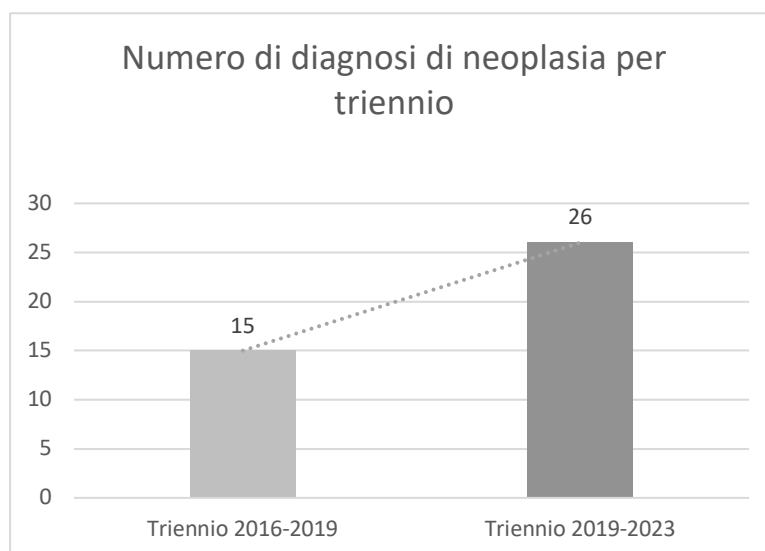


Figura 17 Confronto numero di diagnosi di neoplasia nel triennio 2016-2019 contro il triennio 2019-2023

Il ruolo dello screening oncologico

In 25 (52.1%) casi la neoplasia è stata scoperta per screening, mentre in 23 (47.9%) la diagnosi è avvenuta in seguito ad accertamenti successivi all'insorgenza di segni e sintomi causati dalla neoplasia.

Facendo analisi per sottogruppi di SM è emerso che i pazienti in fase progressiva di malattia, sia primariamente che secondariamente; scoprivano la presenza di neoplasia dopo la comparsa di sintomi più frequentemente rispetto ai pazienti affetti da forma recidivante-remittente (13 contro 10 rispettivamente).

Comorbidità neoplastica e SM: l'impatto sulla gestione della malattia neurologica

Il tempo medio di follow up dalla diagnosi di cancro è stato di 4.1 (IC 0.4-7.8) anni; 3 (6.25%) pazienti sono deceduti per cancro.

L'approccio più usato è stato di de-escalation a una terapia di prima linea in 19 casi (41.3%), seguito dal mantenimento della stessa terapia DMT in 9 casi (19.6%) e definitiva sospensione delle terapie in 6 casi (13%).

I dati sono sintetizzati in figura 18 e 19.

Gestione terapeutica dopo neoplasia	Frequenza della scelta eseguita
De-escalation ad una terapia di prima linea	19 (41.3%)
Mantenimento dello stesso DMT	9 (19.6%)
Definitiva sospensione delle terapie	6 (13%)

Figura 18 scelte terapeutiche effettuate in seguito alla comorbidità neoplastica

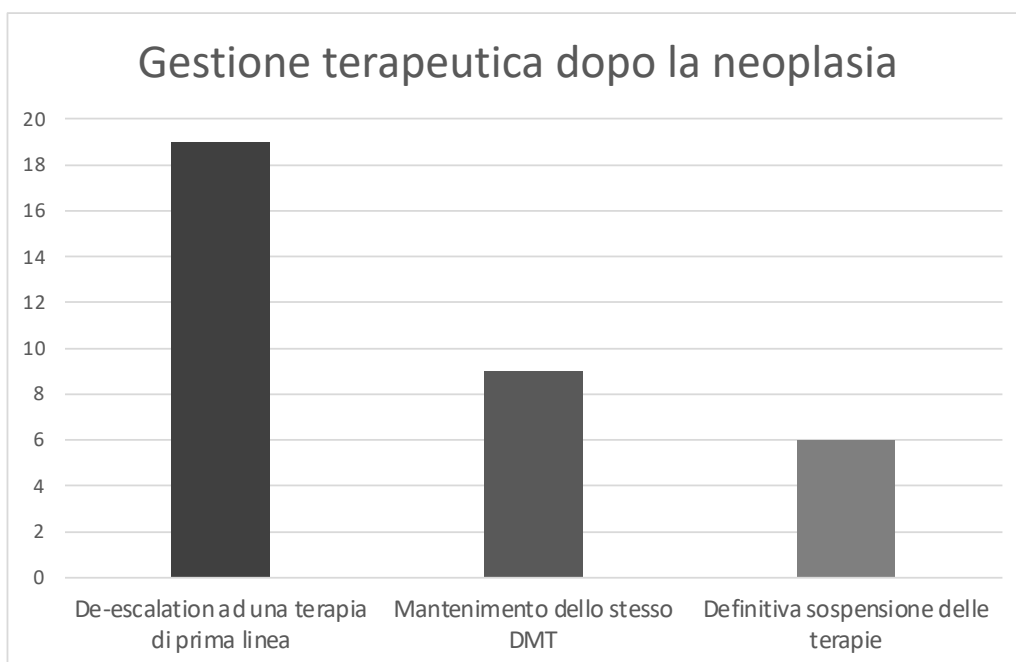


Figura 19 Rappresentazione grafica della gestione terapeutica dopo la neoplasia

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti incoraggiano lo studio della comorbidità neoplastica nel paziente con SM in termini di prevalenza, di impatto delle terapie DMT sul sistema immunitario, l'impatto della diagnosi di neoplasia sulla gestione neurologica del paziente ed evidenziano la necessità di raccogliere ulteriori dati.

Nel nostro studio abbiamo osservato una prevalenza di neoplasia nella popolazione oggetto di studio (6.1%) in linea con i valori riportati a livello italiano dall'Istituto Superiore di Sanità (5.7%)⁵ e lievemente superiore a globali, riportati dallo studio di Marrie et al. (2.23%)¹⁰⁹

Le ragioni alla base della differenza evidenziata potrebbero essere molteplici, e meritano maggiore approfondimento.

In primo luogo, il trend di aumento dei casi di neoplasia a livello mondiale potrebbe spiegare questa discrepanza, infatti lo studio di Marrie risale al 2015, mentre i dati dell'ISS sono riferiti al 2021.

In secondo luogo, il trend in aumento registrato potrebbe essere dovuto ad una sottostima del dato negli anni precedenti, in quanto il rischio oncologico nel paziente con SM è un argomento verso il quale l'interesse della comunità scientifica si è diretto maggiormente negli ultimi anni, data l'introduzione nella pratica clinica di farmaci a maggiore impatto sul sistema immunitario.

In terzo luogo, potrebbe essere riferibile alle DMT, dato che si ricorre a terapie maggiormente aggressive rispetto al passato. È vero che alcuni farmaci quali Natalizumab, Dimetilfumarato e Fingolimod sono più frequentemente associati a rischio oncologico in letteratura, mentre gli altri farmaci non sembrano aumentare il rischio di neoplasia; ma già nel 2017 Ragonese et al.¹²⁸ aveva dimostrato che numerosi cambi di terapia rappresentassero un fattore di rischio per sviluppo di neoplasia indipendentemente da quali che fossero i DMT utilizzati. I risultati della regressione logistica binaria, ottenuti nel nostro studio, evidenziano che età e numero di Switch terapeutici effettuati (>2) costituiscono predittori indipendenti di sviluppo di neoplasia. Risultano quindi in linea con i risultati ottenuti dallo studio di Ragonese et al.¹²⁸, rispetto al quale è stata introdotta la valutazione anche degli anticorpi monoclonali anti-CD20 (approvati nel 2019).

Inoltre, osservando il dato sul numero di diagnosi di neoplasia suddiviso per triennio, appare evidente un maggior numero di diagnosi di comorbidità neoplastica nel triennio 2019-2023. Questo dato potrebbe essere, analogamente al precedente, legato ad un trend in aumento legato al crescente interesse, piuttosto che a fattori di rischio ambientali e all'impatto delle terapie suddette.

I dati riguardanti la sede di neoplasia risultano in accordo con quanto riportato in letteratura¹⁹⁴.

Nella nostra analisi riguardante il rischio legato agli specifici DMT risulta evidente la relazione tra Fingolimod e tumori cutanei, peraltro già ampiamente descritta in letteratura¹³⁵. È stata effettuata un'analisi su fingolimod includendo ed escludendo i basaliomi. Il razionale alla base è che il basalioma è un tumore a basso rischio di outcome sfavorevole per il paziente, soprattutto considerando che dal 2015 è indicato eseguire un follow-up dermatologico durante il trattamento con Fingolimod.

Il dato relativo al rischio legato all'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-CD20 risulta maggiormente elevato rispetto a quanto riportato in letteratura; questo dato merita ulteriori approfondimenti. Degli 11 casi di neoplasia in corso anticorpi monoclonali anti-CD20 4 hanno avuto sede a livello del seno, evento evidenziato anche negli studi registrativi (sono stati riportati alcuni casi di neoplasia, soprattutto al seno, negli studi OPERA e ORATORIO); dall'altro lato questo riscontro potrebbe essere dovuto all'estensivo utilizzo di questi farmaci in seconda linea; quindi, un apparente aumento del rischio attribuito alla classe ma dovuto al numero di switch terapeutici che di per sé rappresenta un fattore di rischio indipendente.

Da notare che in 10 casi (20.8%) il paziente non risultava sottoposto a trattamento con DMT, questo dato correla con l'età. Infatti, l'età rappresenta sia un fattore di rischio indipendente di sviluppare neoplasia, ma allo stesso tempo un'età maggiore correla con un più lungo decorso di malattia.

Il dato relativo allo screening oncologico è un dato ad oggi non presente in letteratura, meritevole di ulteriori analisi.

L'evidenza di un maggior numero di diagnosi per sintomi, piuttosto che in corso di screening, nei pazienti con decorso di malattia progressiva potrebbe far presupporre un minor accesso ai programmi di screening legato alla disabilità. Ad esempio, mancanza di reti dirette, difficoltà nella prenotazione o nel recarsi agli esami, presenza carente dei caregivers potrebbero essere fattori sui quali intervenire.

Le possibilità di intervento sono notevoli e potrebbero includere la creazione di percorsi diagnostico terapeutici aziendali dedicati, canali diretti all'interno dell'ospedale, sensibilizzazione dei centri di screening territoriali, sensibilizzazione al tema dei medici di medicina generale attraverso programmi di formazione dedicati, infine sensibilizzazione dei pazienti stessi e dei loro caregiver attraverso campagne di informazione.

La gestione della malattia neurologica in corso e in seguito alla comorbidità oncologica rappresenta una sfida per il neurologo; le linee guida e la più recente letteratura scientifica non riportano evidenze che possano guidare la condotta del medico.

Una prima osservazione basata sui dati raccolti è che in generale non è avvenuta progressione di disabilità in corso di chemioterapie per l'alta attività immunosoppressiva delle stesse. Maggior timore è invece legato alla immunoterapia, che potrebbe determinare disregolazione immunitaria e maggiore attività di malattia.

L'approccio alla fase successiva alle terapie oncologiche nell'esperienza della Clinica Neurologica è stato, nella maggior parte dei casi di de-escalation a terapie di prima linea. Il rationale dietro a questo tipo di scelta si basa sul presupposto che, scendendo a terapie di prima linea, si stanno preferendo terapie con azione immunomodulante, in quanto il timore legato a terapie immunosoppressive è che queste possano favorire il rischio di recidive di neoplasia.

Il secondo approccio più frequente è stato di mantenere la terapia precedente, dato che risulta molto legato all'utilizzo di Fingolimod; infatti, questa scelta viene perseguita dopo l'exeresi qualora si avesse lo sviluppo di basaliomi. Il rationale alla base di questa scelta è

legato al basso rischio di outcome sfavorevole dei basalioma, soppesato in corso di un'adeguata valutazione rischio-beneficio, con l'ottima efficacia di Fingolimod sul quadro neurologico.

L'approccio che prevede la totale sospensione dei trattamenti spesso è risultato legato all'età del paziente. L'età rappresenta uno dei fattori di rischio principali nello sviluppo di neoplasia, allo stesso tempo all'età si associa un quadro di immunosenescenza, caratterizzato da una minore attività infiammatoria di malattia, per quanto non vi siano ancora chiari fattori predittivi in grado di determinare chi potrebbe essere a maggior rischio di presentare riattivazione di malattia a seguito della sospensione terapeutica. Il concetto di de-escalation/withdrawal delle terapie è un concetto nuovo nell'ambito della gestione della SM sul quale si sta ancora discutendo, ma potrebbe essere vantaggioso in termini di rapporto rischio beneficio nei pazienti con storia di neoplasia, scarsa attività di malattia ed età avanzata.

CONCLUSIONI

Nel lavoro abbiamo studiato la frequenza e le caratteristiche di comorbidità oncologiche nel paziente con SM ottenendo dati in linea con quanto riportato in letteratura; per quanto l'eterogeneità relativa agli stessi possa far emergere risultati contrastanti.

I punti di forza dello studio sono rappresentati dall'ampia casistica analizzata proveniente da un singolo centro, l'inserimento e la valutazione anche di terapie come anticorpi anti-CD20 e Siponimod di recente introduzione nella pratica clinica e attenzione al problema dello screening, che rappresenta un elemento di novità anche rispetto alla più recente letteratura.

I buoni risultati ottenuti ci hanno incoraggiato ad effettuare un ampliamento (attualmente in corso) dello studio con una casistica di dimensioni maggiori, valutazione di familiarità per tumore e per SM, valutazione di fattori di rischio mediante un'indagine telefonica.

BIBLIOGRAFIA

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
2. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity*. 2014;48-49:134-142. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.022
3. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(5):278-285. doi:10.1056/NEJM199801293380502
4. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841
5. *EpiCentro. Sclerosi Multipla Epidemiologia. Accessed May 20, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/Sclerosi-Multipla/Epidemiologia>.*
6. Tao C, Simpson S, Van Der Mei I, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1343-1349. doi:10.1136/jnnp-2016-314013
7. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;20:43-47. doi:10.1016/j.msard.2017.12.015
8. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: A nationwide study. *Ann Neurol*. 2006;59(1):27-34. doi:10.1002/ana.20683
9. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:13-25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
10. the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2015;47(10):1107-1113. doi:10.1038/ng.3395

11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353-1360. doi:10.1038/ng.2770
12. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, et al. Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007;39(9):1108-1113. doi:10.1038/ng2106
13. Maier LM, Lowe CE, Cooper J, et al. IL2RA Genetic Heterogeneity in Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes Susceptibility and Soluble Interleukin-2 Receptor Production. Gibson G, ed. *PLoS Genet.* 2009;5(1):e1000322. doi:10.1371/journal.pgen.1000322
14. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature.* 2012;488(7412):508-511. doi:10.1038/nature11307
15. Steri M, Orrù V, Idda ML, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1615-1626. doi:10.1056/NEJMoa1610528
16. Scazzone C, Agnello L, Ragonese P, et al. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J Neuro Res.* 2018;96(2):297-304. doi:10.1002/jnr.24133
17. Jia X, Madireddy L, Caillier S, et al. Genome sequencing uncovers phenocopies in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2018;84(1):51-63. doi:10.1002/ana.25263
18. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain.* 2013;136(9):2904-2917. doi:10.1093/brain/awt220
19. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(9):696-701. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b59c40
20. Hedström A, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler.* 2014;20(8):1081-1085. doi:10.1177/1352458513515086

21. Hedström AK, Ryner M, Fink K, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler*. 2014;20(4):445-450. doi:10.1177/1352458513498635
22. Hedström A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(8):1009-1013. doi:10.1177/1352458512471879
23. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. Jacobson S, ed. *PLoS ONE*. 2010;5(9):e12496. doi:10.1371/journal.pone.0012496
24. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. In: Münz C, ed. *Epstein Barr Virus Volume 1*. Vol 390. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer International Publishing; 2015:365-385. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_15
25. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegenerative Disease Management*. 2015;5(5):413-424. doi:10.2217/nmt.15.33
26. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15: UV light and MS: no HLA interaction. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):955-962. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03650.x
27. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36. doi:10.1038/nrneuro.2016.187
28. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832. doi:10.1001/jama.296.23.2832
29. Bjørnevik K, Riise T, Casetta I, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2014;20(8):1042-1049. doi:10.1177/1352458513513968
30. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2015;21(14):1856-

1864. doi:10.1177/1352458515578770

31. Coetzee T, Thompson AJ. Atlas of MS 2020: Informing global policy change. *Mult Scler*. 2020;26(14):1807-1808. doi:10.1177/1352458520968811

32. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):726-732. doi:10.1177/1352458513509508

33. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*. 2007;254(4):471-477. doi:10.1007/s00415-006-0395-5

34. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013;19(10):1323-1329. doi:10.1177/1352458513483889

35. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73(19):1543-1550. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0

36. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):454-460. doi:10.1136/jnnp-2015-312176

37. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a Modifiable Lifestyle Factor Affecting Multiple Sclerosis Risk. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):300. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5858

38. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):26-31. doi:10.1136/jnnp-2014-307928

39. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(5):733-741. doi:10.1002/ana.22597

40. Hedström A, Åkerstedt T, Olsson T, Alfredsson L. Shift work influences multiple sclerosis risk. *Mult Scler*. 2015;21(9):1195-1199. doi:10.1177/1352458514563592

41. Mastronardi FG, Wood DD, Mei J, et al. Increased Citrullination of Histone H3 in Multiple Sclerosis Brain and Animal Models of Demyelination: A Role for Tumor

- Necrosis Factor-Induced Peptidylarginine Deiminase 4 Translocation. *J Neurosci*. 2006;26(44):11387-11396. doi:10.1523/JNEUROSCI.3349-06.2006
42. Baranzini SE, Mudge J, Van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*. 2010;464(7293):1351-1356. doi:10.1038/nature08990
43. Graves M, Benton M, Lea R, et al. Methylation differences at the *HLA-DRB1* locus in CD4+ T-Cells are associated with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(8):1033-1041. doi:10.1177/1352458513516529
44. Huynh JL, Garg P, Thin TH, et al. Epigenome-wide differences in pathology-free regions of multiple sclerosis-affected brains. *Nat Neurosci*. 2014;17(1):121-130. doi:10.1038/nn.3588
45. Maltby VE, Graves MC, Lea RA, et al. Genome-wide DNA methylation profiling of CD8+ T cells shows a distinct epigenetic signature to CD4+ T cells in multiple sclerosis patients. *Clin Epigenet*. 2015;7(1):118. doi:10.1186/s13148-015-0152-7
46. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
47. Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2005;54(1):49-53. doi:10.1159/000087387
48. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(5):646-657. doi:10.1002/ana.1255
49. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012;70(9):733-740. doi:10.1590/S0004-282X2012000900016
50. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175-1189. doi:10.1093/brain/awp070
51. Seitun. *Neurologia Di Fabrizio Loeb. V. Società Editrice Universo; 2019.*
52. Kister I, Bacon TE, Chamot E, et al. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146-156. doi:10.7224/1537-2073.2012-053
53. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Defining the clinical

course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/WNL.46.4.907

54. Klineova, Sylvia et al. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018-9, Vol. 8.

55. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560

56. Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiplesclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study. *Neurology*. 1988;38(2):185-185. doi:10.1212/WNL.38.2.185

57. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Mult Scler*. 2009;15(11):1295-1302. doi:10.1177/1352458509345906

58. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. Jacobson S, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90509. doi:10.1371/journal.pone.0090509

59. Wolinsky JS, PROMiSe Trial Study Group. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Multiple Sclerosis*. 2004;10(1 suppl):S65-S72. doi:10.1177/135245850401000112

60. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-688. doi:10.1056/NEJMoa0706383

61. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-127. doi:10.1002/ana.1032

62. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2

63. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;74(5):427-434.

doi:10.1212/WNL.0b013e3181cec45c

64. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):292-303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
65. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8
66. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
67. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(16)30959-X
68. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol*. 2005;62(6). doi:10.1001/archneur.62.6.865
69. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(8):909-914. doi:10.1136/jnnp-2012-304695
70. Tintore M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70(Issue 13, Part 2):1079-1083. doi:10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6
71. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21(8):1013-1024. doi:10.1177/1352458514568827
72. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(7):1863-1874. doi:10.1093/brain/awv105
73. Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ, et al. Multiple biomarkers improve the

- prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(5):454-461. doi:10.1111/ane.12761
74. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018;141(4):1075-1084. doi:10.1093/brain/awy006
75. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36(S1):S6-S11. doi:10.1002/ana.410360704
76. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444
77. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine.* 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
78. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(6):1053-1065. doi:10.1007/s00415-015-7986-y
79. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2015;4(4):329-333. doi:10.1016/j.msard.2015.04.006
80. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017;383:31-34. doi:10.1016/j.jns.2017.10.015
81. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):320. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4011
82. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.*
83. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(17):777-788. doi:10.1212/WNL.0000000000005347

84. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):459. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5867
85. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2017;88(22):2115-2122. doi:10.1212/WNL.0000000000003987
86. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *The Lancet.* 2017;389(10076):1347-1356. doi:10.1016/S0140-6736(16)32388-1
87. 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. doi:10.1212/NXI.0000000000000158
88. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;76(6):802-812. doi:10.1002/ana.24286
89. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117-1126. doi:10.1212/WNL.0000000000004354
90. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology.* 2017;89(11):1107-1116. doi:10.1212/WNL.0000000000004313
91. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2015(9). doi:10.1002/14651858.CD011381.pub2
92. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2016;387(10023):1075-1084. doi:10.1016/S0140-6736(15)01314-8
93. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):405-415. doi:10.1016/S1474-4422(18)30069-3
94. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2002;360(9350):2018-2025. doi:10.1016/S0140-6736(02)12023-X
95. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-471. doi:10.1002/ana.21867
96. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220. doi:10.1056/NEJMoa1606468
97. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;9:S5-S48. doi:10.1016/j.msard.2016.07.003
98. Amtmann D, Bamer AM, Kim J, Chung H, Salem R. People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. *Disability and Health Journal*. 2018;11(1):99-107. doi:10.1016/j.dhjo.2017.04.008
99. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. 2010;32(5):451-459. doi:10.1179/016164109X12590518685660
100. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex[®]), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis: Sativex for refractory spasticity in MS. *European Journal of Neurology*. 2011;18(9):1122-1131. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
101. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494-502. doi:10.1002/ana.22240
102. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in

- multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2009;373(9665):732-738. doi:10.1016/S0140-6736(09)60442-6
103. Moulin D, Boulanger A, Clark A, et al. Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2014;19(6):328-335. doi:10.1155/2014/754693
104. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *CUAJ*. 2017;11(3-4):110. doi:10.5489/cuaj.4059
105. Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 2013;260(6):1452-1468. doi:10.1007/s00415-012-6678-0
106. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432
107. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler*. 2015;21(3):305-317. doi:10.1177/1352458514564487
108. Bonzano L, Tacchino A, Bricchetto G, et al. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2014;90:107-116. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.025
109. 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. doi:10.1177/1352458514564489
110. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain*. 2012;135(10):2973-2979. doi:10.1093/brain/aws148
111. Kyritsis AP, Boussios S, Pavlidis N. Cancer specific risk in multiple sclerosis patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;98:29-34. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.10.002
112. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up.

Mult Scler. 1999;5(4):293-296. doi:10.1177/135245859900500418

113. 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):979-984. doi:10.1002/ijc.21437

114. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2010;81(2):215-221. doi:10.1136/jnnp.2009.175463

115. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology.* 2009;72(13):1170-1177. doi:10.1212/01.wnl.0000345366.10455.62

116. Holzmann C, Bauer I, Meyer P. Co-occurrence of multiple sclerosis and cancer in a BRCA1 positive family. *European Journal of Medical Genetics.* 2013;56(10):577-579. doi:10.1016/j.ejmg.2013.07.006

117. Sumelahti ML, Pukkala E, Hakama M. Cancer Incidence in Multiple Sclerosis: A 35-Year Follow-Up. *Neuroepidemiology.* 2004;23(5):224-227. doi:10.1159/000079947

118. Midgard R, Glatte E, Grønning M, Riise T, Edland A, Nyland H. Multiple sclerosis and cancer in Norway A retrospective cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2009;93(6):411-415. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb00019.x

119. Møller H, Kneller RW, Jr JDB, Olsen JH. Cancer incidence following hospitalization for multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1991;84(3):214-220. doi:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04941.x

120. 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):399-405. doi:10.1177/1352458507083625

121. Handel AE, Joseph A, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis and lung cancer: an unexpected inverse association. *QJM.* 2010;103(8):625-626. doi:10.1093/qjmed/hcq071

122. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler.* 2007;13(5):610-615. doi:10.1177/1352458506073501

123. Takahashi K. The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain.*

2004;127(9):1917-1927. doi:10.1093/brain/awh219

124. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sørensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2010;35(4):267-274. doi:10.1159/000320245

125. Bloomgren G, Sperling B, Cushing K, Wenten M. Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:313-321. doi:10.2147/TCRM.S31347

126. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1990;40(5):780-786. doi:10.1212/wnl.40.5.780

127. Melamed E, Lee MW. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. *Front Immunol*. 2020;10:2954. doi:10.3389/fimmu.2019.02954

128. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, et al. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):155. doi:10.1186/s12883-017-0932-0

129. Magyari M, Bach Søndergaard H, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. Preserved in vivo response to interferon-alpha in multiple sclerosis patients with neutralising antibodies against interferon-beta (REPAIR study). *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):141-146. doi:10.1016/j.msard.2012.10.001

130. Myhr KM, Riise T, Green Lilleås FE, et al. Interferon-alpha2a reduces MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. Norwegian Study Group on Interferon-alpha in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1999;52(5):1049-1056. doi:10.1212/wnl.52.5.1049

131. Kay M, Hojati Z, Dehghanian F. The molecular study of IFN β pleiotropic roles in MS treatment. *Iran J Neurol*. 2013;12(4):149-156.

132. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11):a032003. doi:10.1101/cshperspect.a032003

133. Vitale G, de Herder WW, van Koetsveld PM, et al. IFN-beta is a highly potent

inhibitor of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cell growth in vitro. *Cancer Res.* 2006;66(1):554-562. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3043

134. Vitale G, van Eijck CHJ, van Koetsveld Ing PM, et al. Type I interferons in the treatment of pancreatic cancer: mechanisms of action and role of related receptors. *Ann Surg.* 2007;246(2):259-268. doi:10.1097/01.sla.0000261460.07110.f2

135. Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, et al. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. *Neurotherapeutics.* 2021;18(3):1657-1664. doi:10.1007/s13311-021-01073-y

136. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2018;32(10):939-949. doi:10.1007/s40263-018-0564-y

137. Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs.* 2010;70(12):1545-1577. doi:10.2165/11204560-000000000-00000

138. 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):265-270. doi:10.1007/s10549-004-2229-4

139. Madray MM, Greene JF, Butler DF. Glatiramer acetate-associated, CD30+, primary, cutaneous, anaplastic large-cell lymphoma. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1378-1379. doi:10.1001/archneur.65.10.1378

140. Walker J, Smylie A, Smylie M. An Association Between Glatiramer Acetate and Malignant Melanoma. *J Immunother.* 2016;39(7):276-278. doi:10.1097/CJI.0000000000000131

141. Mills EA, Ogradnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2018;9:5. doi:10.3389/fneur.2018.00005

142. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1098-1107. doi:10.1056/NEJMoa1114287

143. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-1097. doi:10.1056/NEJMoa1206328
144. Saidu NEB, Noé G, Cerles O, et al. Dimethyl Fumarate Controls the NRF2/DJ-1 Axis in Cancer Cells: Therapeutic Applications. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(3):529-539. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0405
145. Bennett Saidu NE, Bretagne M, Mansuet AL, et al. Dimethyl fumarate is highly cytotoxic in KRAS mutated cancer cells but spares non-tumorigenic cells. *Oncotarget*. 2018;9(10):9088-9099. doi:10.18632/oncotarget.24144
146. Kaluzki I, Hrgovic I, Hailemariam-Jahn T, et al. Dimethylfumarate inhibits melanoma cell proliferation via p21 and p53 induction and bcl-2 and cyclin B1 downregulation. *Tumour Biol*. 2016;37(10):13627-13635. doi:10.1007/s13277-016-5285-6
147. Xie X, Zhao Y, Ma CY, et al. Dimethyl fumarate induces necroptosis in colon cancer cells through GSH depletion/ROS increase/MAPKs activation pathway. *Br J Pharmacol*. 2015;172(15):3929-3943. doi:10.1111/bph.13184
148. Kastrati I, Siklos MI, Calderon-Gierszal EL, et al. Dimethyl Fumarate Inhibits the Nuclear Factor κ B Pathway in Breast Cancer Cells by Covalent Modification of p65 Protein. *J Biol Chem*. 2016;291(7):3639-3647. doi:10.1074/jbc.M115.679704
149. Booth L, Cruickshanks N, Tavallai S, et al. Regulation of dimethyl-fumarate toxicity by proteasome inhibitors. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(12):1646-1657. doi:10.4161/15384047.2014.967992
150. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-1303. doi:10.1056/NEJMoa1014656
151. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821
152. Landais A, Alhendi R, Gouverneur A, Teron-Aboud B. A case of lymphoma in a patient on teriflunomide treatment for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:92-94. doi:10.1016/j.msard.2017.07.001

153. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):510-518. doi:10.1038/nrd1752
154. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMoa044397
155. Bergamaschi R, Montomoli C. Melanoma in multiple sclerosis treated with natalizumab: causal association or coincidence? *Mult Scler*. 2009;15(12):1532-1533. doi:10.1177/1352458509347154
156. Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients. *Ann Neurol*. 2020;87(5):688-699. doi:10.1002/ana.25701
157. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*. 2002;296(5566):346-349. doi:10.1126/science.1070238
158. Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, et al. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol*. 1998;160(10):5037-5044.
159. Jackson SJ, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J Neuroinflammation*. 2011;8:76. doi:10.1186/1742-2094-8-76
160. French KJ, Schrecengost RS, Lee BD, et al. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase. *Cancer Res*. 2003;63(18):5962-5969.
161. Domhan S, Zeier M, Abdollahi A. Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1097-1103. doi:10.1093/ndt/gfn605
162. Selmi C. Autoimmunity in 2016. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):126-139. doi:10.1007/s12016-017-8615-6
163. Rosaria CM. Addressing the Potential Role of Fingolimod in Cancer Therapy. *Med chem*. 2016;6(3). doi:10.4172/2161-0444.1000345
164. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral

- fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
doi:10.1056/NEJMoa0909494
165. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):468-475.
doi:10.1136/jnnp-2015-310597
166. Papatthemeli D, Gräfe R, Hildebrandt U, Zettl UK, Ulrich J. Development of a primary cutaneous CD30(+) anaplastic large-cell T-cell lymphoma during treatment of multiple sclerosis with fingolimod. *Mult Scler*. 2016;22(14):1888-1890.
doi:10.1177/1352458516645868
167. Samaraweera APR, Cohen SN, Akay EM, Evangelou N. Lymphomatoid papulosis: A cutaneous lymphoproliferative disorder in a patient on fingolimod for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(1):122-124. doi:10.1177/1352458515597568
168. Cohan S, Godwin J, Gaedeke L. Acute Lymphoblastic Leukemia in a Man Treated With Fingolimod for Relapsing Multiple Sclerosis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2015;3(1):2324709615575551. doi:10.1177/2324709615575551
169. Santana VM, Mirro J, Harwood FC, et al. A phase I clinical trial of 2-chlorodeoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):416-422. doi:10.1200/JCO.1991.9.3.416
170. Inaba H, Stewart CF, Crews KR, et al. Combination of cladribine plus topotecan for recurrent or refractory pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2010;116(1):98-105.
doi:10.1002/cncr.24712
171. Freyer CW, Gupta N, Wetzler M, Wang ES. Revisiting the role of cladribine in acute myeloid leukemia: an improvement on past accomplishments or more old news? *Am J Hematol*. 2015;90(1):62-72. doi:10.1002/ajh.23862
172. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk of additional cancers in untreated and treated hairy cell leukemia patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1):41-50.
doi:10.1517/14656560903405647
173. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-426.
doi:10.1056/NEJMoa0902533

174. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329-337. doi:10.1016/S1474-4422(11)70023-0
175. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting Lymphocyte Reconstitution Data From the Pivotal Phase 3 Trials of Alemtuzumab. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):961-969. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0676
176. Demko S, Summers J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist.* 2008;13(2):167-174. doi:10.1634/theoncologist.2007-0218
177. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277
178. Schwartz M, Zhang Y, Rosenblatt JD. B cell regulation of the anti-tumor response and role in carcinogenesis. *J Immunother Cancer.* 2016;4:40. doi:10.1186/s40425-016-0145-x
179. Dong HP, Elstrand MB, Holth A, et al. NK- and B-cell infiltration correlates with worse outcome in metastatic ovarian carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(3):451-458.
180. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34(10):2232-2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x
181. Schmidt M, Böhm D, von Törne C, et al. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2008;68(13):5405-5413. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5206
182. Arias-Pulido H, Cimino-Mathews A, Chaher N, et al. The combined presence of CD20 + B cells and PD-L1 + tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):273-282. doi:10.1007/s10549-018-4834-7
183. Brown JR, Wimberly H, Lannin DR, Nixon C, Rimm DL, Bossuyt V. Multiplexed quantitative analysis of CD3, CD8, and CD20 predicts response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):5995-6005.

doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1622

184. Nielsen JS, Sahota RA, Milne K, et al. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3281-3292. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0234

185. Bodogai M, Lee Chang C, Wejksza K, et al. Anti-CD20 antibody promotes cancer escape via enrichment of tumor-evoked regulatory B cells expressing low levels of CD20 and CD137L. *Cancer Res.* 2013;73(7):2127-2138. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-4184

186. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1496-1502. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201956

187. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):381-390. doi:10.1016/S1474-4422(10)70033-8

188. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1418-1428. doi:10.1056/NEJMoa1501481

189. Gold R, Radue EW, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurol.* 2016;16:117. doi:10.1186/s12883-016-0635-y

190. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(4):CD003982. doi:10.1002/14651858.CD003982.pub2

191. Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology.* 1996;46(6):1607-1612. doi:10.1212/wnl.46.6.1607

192. De Ridder D, van Poppel H, Demonty L, et al. Bladder cancer in patients with multiple sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Urol.* 1998;159(6):1881-1884. doi:10.1016/S0022-5347(01)63185-9

193. Le Bouc R, Zéphir H, Majed B, Vériier A, Marcel M, Vermersch P. No increase in cancer incidence detected after cyclophosphamide in a French cohort of patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(1):55-63.

doi:10.1177/1352458511416839

194. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler.* 2015;21(3):263-

281. doi:10.1177/1352458514564491

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la Prof.ssa Inglese e la Dott.ssa Lapucci e tutto il gruppo di ricerca Sclerosi multipla per aver reso la mia prima esperienza nel mondo della ricerca formativa, accogliente e per il tempo dedicatomi.

Ai miei genitori e mio fratello per avermi supportato, aiutato, compreso durante questi anni, per essere stati il mio porto sicuro e la mia guida nelle difficoltà.

Ai miei zii, ai miei nonni e tutti i miei familiari, presenze costanti e care in questi anni.

Ai miei amici: Alberto, Paola, Weronika, Julia, Sara, Alfredo, Alessandra, Sara, Arianna, Alessandra, Pietro, per aver reso questo percorso leggero e indimenticabile. Sarete sempre ciò di cui ho bisogno.

A Gente Guasta: Alessio, Pietro, Giacomo, Giordano, Alessio, Giovanni, Vittorio, Leonardo, Andrea, amici storici e compagni di bevute insostituibili.

Queste poche parole non riescono a esprimere la mia gratitudine per aver fatto parte di questo percorso e della mia vita, spero di potervi rendere un giorno quanto mi avete dato.

Nella speranza di riuscire a dare il meglio di me nella professione a lungo desiderata che mi accingo ad intraprendere

Simo

Genova, giugno 2023