

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Research Article

Yazışma adresi

Correspondence address

Bedriye KARAMAN

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

drbedriyekaraman@gmail.com

Received /Geliş tarihi : 10 Ağustos 2024

Accepted / Kabul Tarihi : 13 Kasım 2024

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Karaman B., Tunçel R., Durukan S.,

Ekmekeçi Ö., Yüceyar N.

Multipl Skleroz Tanılı Hastalarda Kanseri Birlikteliği ve Hastalık Seyirleri Üzerine Etkisi

Akd Tıp D 2025;11(2): 285-289

Bedriye KARAMAN

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Rasim TUNÇEL

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Selina DURUKAN

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İzmir, Türkiye

Özgül EKMEKÇİ

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Nur YÜCEYAR

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Multipl Skleroz Tanılı Hastalarda Kanseri Birlikteliği ve Hastalık Seyirleri Üzerine Etkisi

Cancer Comorbidity in Patients with Multiple Sclerosis and Its Effect on Disease Course

ÖZ

Amaç

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin en yaygın inflamatuvar demiyelinizan hastalığı olup takip ve tedavi sürecinde risk yönetimini iyi yapmak önemlidir. Multipl sklerozlu hastalarda en önemli komorbiditelerden biri olan kanser gelişim riski ile ilişkili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen MS hastalarında kanser sıklığının belirlenmesi ve bu hastalarda hastalık seyrinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ege Üniversitesi MS polikliniğinden düzenli takipleri ve güncel verileri olan 1280 hastanın elektronik hasta kayıtları retrospektif incelendi. Hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, aile öyküsü, engellilik düzeyi, kullandığı hastalık modifiye edici tedavileri, kanser varlığı, kanser tipi, MS tanısı ile kronolojik sırası gibi veriler hastalar ile görüşülerek teyit edildi.

Bulgular

On yedi hastada kanser varlığı saptanmış olup sıklık %1,33 olarak hesaplandı. On yedi hastanın üçü sekonder progresif fenotipte iken 14'ü relapsing remitting multipl sklerozdu. MS ve kanser birlikteliği olan hastalarımızdaki en sık görülen tip meme kanseriydi. Hastalık modifiye edici tedavilerin kanser gelişimi ile ilişkisine bakıldığında öne çıkan bir ajan saptanmadı. Kanser gelişen hastalarımızın MS seyrine baktığımızda hepsinin inaktif, meme kanseri nedeniyle ölen bir hastamız dışında diğerlerinin kanser açısından da remisyonunda olduğu görülmüştür.

Sonuç

Multipl skleroz hastalarında kanser gelişimi sık görülmemesine ve hastalık seyrini olumsuz etkilediği gösterilmemiş olmasına karşın takip ve tedavide kanser riski değerlendirilmeli, yaş ve cinsiyete göre sık görülen kanserler açısından rutin taramalar atlanmamalıdır.

Anahtar Kelimeler

Multipl skleroz, Kanseri, Komorbidite

ABSTRACT

Objective

Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and it is important to do risk management well during the follow-up and treatment process. There are conflicting results in the literature regarding cancer development, which is one of the important comorbidities in MS. This study aimed to determine the frequency of cancer in our patients with MS and to evaluate the course of the disease in these patients.

Material and Methods

Electronic patient records of 1280 patients with MS regular follow-up and up-to-date data from Ege University MS outpatient clinic were retrospectively reviewed. Data such as demographic information, comorbidities, family history, disability level, disease-modifying treatments, presence of cancer, type of cancer, MS, and cancer diagnosis dates were verified by interviewing the patients.

Results

Seventeen patients with MS were found to have cancer, and the cancer frequency was calculated as 1.33%. Three of the seventeen patients had secondary progressive phenotype, while 14 had relapsing remitting multiple sclerosis. The most common type of cancer in our patients with MS was breast cancer. There was no association between cancer development and any disease-modifying treatments. When we evaluated the course of MS in our patients who developed cancer, we found that all were inactive, and except for one patient who died due to breast cancer, the others were in remission in terms of cancer.

Conclusion

Although cancer development is not common in patients with MS and its negative effect on the course of the disease has not been demonstrated, cancer risk should be evaluated during follow-up and treatment and routine screenings should be performed for common cancers according to age and gender.

Key Words

Multiple sclerosis, Cancer, Comorbidities

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) santral sinir sisteminin en yaygın inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. MS'in etiyolojisi net bilinmemesine karşın patogenezin otoreaktif lenfositlerin baş rolü oynadığı immün aracılı bir süreçle başladığı kabul edilmektedir (1). Bunu takiben ortaya çıkan mikrogliyal aktivasyon ve kronik nörodejenerasyon, klinik bulgulara neden olan patolojik mekanizmaların temelini oluşturmaktadır (2). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS'te yaş ve cinsiyete göre mortalite artmıştır (3, 4). Yapılan çalışmalar bu artışın 2,5-3,5 kat olduğunu göstermektedir (5-7). Norveç'te yapılan bir çalışmada MS'lilerin yaşam süresinin genel popülasyona göre sekiz yıl daha kısa olduğu bildirilmiştir (8). MS'lilerde artmış mortalitenin yüksek dizabilite ve artan yaş ile ilişkili olduğu ve cinsiyete göre farklılık göstermediği ortaya konmuştur (9). Güncel tedavilerle MS fatal olmayan bir hastalık olarak kabul edilse de farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda hastalıkla ilişkili sekonder komplikasyonların en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (3). Kardiyovasküler hastalıklar, solunum yetmezliği, enfeksiyonlar ve kanser MS hastalarında en yaygın ölüm nedenleridir (10). MS hastalarında kanser gelişme riski ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bunun en önemli nedeni hasta örneklemeleri ve çalışma dizaynlarındaki farklılıklardır. Avrupa ülkelerinde yapılan bazı kohort çalışmaları kanser riskinin artmış olduğunu bildirir de birçok çalışma düşük riski göstermektedir (11-14). Beş makalenin değerlendirildiği sistematik bir derleme ve meta-analizde MS hastalarında kanser gelişme rölatif riski 0,79 olarak hesaplanmış olup, sağlıklı popülasyona göre %21 daha düşük bir riskten söz edilmektedir (15). Kanada'dan, 7000'e yakın MS hastasının normal popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada bu oran 0,86 olarak bildirilmiş olup risk düşüklüğünün cinsiyet ve MS tipine göre farklılık göstermediği bildirilmiştir (16). İsveç'te, 2015 yılında yayınlanan 19.364 MS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada MS ve kanser birlikteliği olanların genel popülasyona göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu ortaya konmuştur (17). Literatürde görülen çelişkili sonuçlar göz önüne alınarak bu çalışma ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi MS Polikliniğinde izlenen hastalarda önemli bir komorbidite olan kanser görülme sıklığı, kanser tanısı alan hastaların demografik ve klinik seyirlerinin yanı sıra kullandıkları immünmodülatuar tedaviler ve bu tedaviler ile kanser tanısının zamansal ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2000-2021 yılları arasında MS polikliniğinde kayıtlı, düzenli takip ve güncel verileri olan 1280 hasta çalışmaya dahil edildi. On yedi hastada MS ve kanser birlikteliği olduğu saptandı. Bu 17 hastanın yaş, cinsiyet, komorbiditeler, kanser açısından aile öyküsü, sigara kullanımı, MS tipi, MS tanı tarihi, engellilik durumu (Expanded disability status scale-EDSS), kanser tipi, kanser tanı tarihi, kansere yönelik aldığı tedavi gibi verileri kaydedildi. Ayrıca bu hastaların MS tedavisinde kullanılan immünmodülatuar ya da immünsüpresif tedavileri ve bu ilaçların kanser ortaya çıkması ile ilişkisi

araştırıldı. Hastaların kanser ile ilgili verileri mevcut elektronik hasta kayıtlarından (patoloji raporları, kanser tanısıyla operasyon notları, tedavi bilgilerinde kemoterapi rejimi olması, ICD kodları) ve yapılan görüşmelerle (hastanın başka bir merkezde kanser tanısıyla takibinin saptanması) taranarak teyit edildi. İstatistiksel analiz SPSS 25 kullanılarak yapıldı.

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygundur ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 2020-12.1T/49).

BULGULAR ve TARTIŞMA

Üniversitemiz MS polikliniğinde düzenli takibi olan 1280 hastanın 17'sinde kanser tanısı eşlik ettiği tespit edildi. Kanser sıklığı %1,33 olarak hesaplandı. On üç çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede MS popülasyonundaki tahmini kanser prevalansının %2,23 (%95 CI: 1,18-3,29) olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamızda MS ve kanser birlikteliği olan 17 hastadan biri erkek diğerleri kadın olup yaş ortalaması 52,9-10,47 (min.24-maks.73) olarak hesaplandı (Tablo I).

MS tanısı aldıkları yaş ortalaması 41,6-10,47 (min.25-maks.64), kanser tanısı aldıkları ortalama yaş ise 46,7-12,22 (min.28- maks.69) idi. On yedi hastanın 3'ünün kanser tanısı MS tanısından önce idi. MS sonrası kanser tanısı alan

hastaların, kanser tanısı aldıklarında ortalama MS hastalık süresi 110,4 ay (min.8- maks. 304) olarak hesaplandı. Bu hastaların kanser tanısı sırasındaki median EDSS'si 1,5 (min.0-maks.5) idi. On yedi hastanın üçü sekonder progresif MS iken 14'ü relapsing remitting MS tanısı ile izlenmekteydi ve kanser tanısı öncesine ait ortalama atak sayısı 2,8-1,63 (min.1-maks.7) olarak hesaplandı.

MS hastalarında kanser riski kanser tiplerine göre de farklılık göstermektedir. MS'lilerle birlikte ebeveynlerinin de değerlendirildiği bir çalışmada beyin tümörleri ve üriner organ kanser riskinin MS'lilerde arttığı, MS'lilerin anne-babalarında ise kanser riskinin genel popülasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (13). Bunu destekleyen başka bir çalışmada menenjiomlar başta olmak üzere beyin tümörleri ve üriner sistem maligniteleri MS hastaları içinde daha sık görülen kanser tipleri iken pankreatik, over, prostat ve testiküler kanserin beklenenden az ortaya çıktığı belirtilmiştir (18). MS'te daha önce bahsedilen artmış santral sinir sistemi tümörü sıklığı MS patogeneziindeki inflamasyonla açıklanabileceği gibi bu hastaların düzenli kraniyal görüntüleme ile değerlendirilmeleriyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada MS hastalarındaki kanser tipi sıklığı incelendiğinde, solunumsal kanser gelişimindeki risk artışı, böbrek ve gastrointestinal sistem malignitelerinin izlediği bildirilmiştir (17).

Tablo I. MS ve Kanser Birlikteliği Olan Olgular

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	MS tipi	Kanser Tipi	MS-Kanser Kronolojisi	MS Seyri	Kanser Seyri
1	34	K	RRMS	Tiroid	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
2	73	K	SPMS	Endometrium	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
3	49	K	RRMS	Meme	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
4	53	K	RRMS	Malign melanom	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
5	56	K	RRMS	Meme	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
6	62	K	SPMS	Non-Hodgkin lenfoma	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
7	65	K	SPMS	Meme	MS sonrası kanser	İnaktif	exitus
8	43	K	RRMS	Meme	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
9	50	K	RRMS	Beyin sapı glial tümör	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
10	71	K	RRMS	Kolon	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
11	41	K	RRMS	Meme	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
12	52	K	RRMS	Non-Hodgkin lenfoma	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
13	52	K	RRMS	Tiroid	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon
14	46	K	RRMS	Nazofarinks	MS öncesi kanser	İnaktif	Remisyon
15	53	K	RRMS	Endometrium	MS öncesi kanser	İnaktif	Remisyon
16	43	K	RRMS	Endometrium	MS öncesi kanser	İnaktif	Remisyon
17	57	E	RRMS	Tiroid	MS sonrası kanser	İnaktif	Remisyon

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz

Bizim hastalarımızdaki kanser tiplerine bakıldığında 17 hastadan üçünün (ikisi nazofarinks, biri endometrium kanseri) kanser tanısı MS tanısından daha önceye ait iken 14'ünün (beş meme, üç tiroid, iki lenfoma, bir endometrium, bir malign melanom, bir kolon, bir beyin sapı glial tümörü) MS tanısı sonrasındadır. Kadınları daha fazla tutma eğiliminde olan MS'te bizim hastalarımızda da olduğu gibi genel popülasyonda da kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri sıklığı birçok çalışmaya konu olmuştur (12, 19, 20). MS'li kadınlarda pre ve post menopozal meme kanseri riskini araştırarak bir çalışmada premenopozal dönemdeki meme kanseri ile MS'in ilişkisi yokken postmenopozal dönemde MS'li kadınlarda MS olmayan kadınlara göre meme kanseri riski %13 daha fazla saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonucun bir hastalık için tıbbi takipte olmanın ikinci bir hastalık tanısı alma riskini artırması-surveyans yanlılığı- ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19). Yedi bin dört yüz on sekiz MS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada en sık kanser tipinin meme kanseri olduğu ve yalnızca immunsupresif kullanan MS hastalarında meme kanseri riskinin arttığı ortaya konmuştur (20). Hollanda'da yapılmış, 2022'de yayınlanan, 1700'e yakın MS hastasının kanser riski açısından yaklaşık 6700 MS olmayan birey ile karşılaştırıldığı bir kohort çalışmada ise herhangi bir kanser tanısı alma riskinde ılımlı artış yanı sıra MS'liler de meme kanseri insidansının MS'li olmayanlardan fazla olmadığı gösterilmiştir. Kohortlar arasındaki çelişkili sonuçların ülkelerin meme kanseri tarama programlarının farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (12).

MS tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin klinik çalışmaların çoğunda normal popülasyona göre artmış bir kanser riski olmadığı belirtilse de uzun dönem güvenlik takiplerinde takip edilmesi gereken risklerden biri de kanser gelişimidir. Çalışmamızda MS tanısı sonrası kanser tanısı alan 14 hastadan 13'ünün (üçü glatiramer asetat, üçü interferon beta-1a, ikisi interferon beta-1b, biri terflunamid, biri dimetil fumarat, biri fingolimod, biri azatiopürin) kanser tanısı aldıklarında MS nedeniyle immunmodulator/immunsupresif tedavi altında oldukları görüldü. MS ve kanser birlikteliği olan hastalarımızda kanser tanısı sırasında kullanılan MS spesifik tedavilerde öne çıkan bir hastalık modifiye edici ajan bulunmamaktaydı.

MS ve kanser birlikteliği olan hastaların güncel klinik durumları değerlendirildiğinde 17 hastadan meme kanseri birlikteliği olan bir hastamızın öldüğü, altısının (biri gebelik planı, ikisi malignite, üçü hastalık inaktivasyonu -ileri yaş- uzun dönem ataksizlik nedeniyle) tedavisiz izlemde olduğu görüldü. Kalan 10 hastadan dördü glatiramer asetat, ikisi terflunamid, ikisi dimetil fumarat, biri fingolimod ve biri de interferon beta 1-a kullanmaktadır. Hastaların tümü kanser açısından remisyonda olup MS açısından inaktif olarak takiplerini sürdürmektedir. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma retrospektif yapılmış olup hasta veri kayıtlarına dayanmaktadır, hastalar kanser açısından herhangi bir taramaya alınmamıştır. Bu nedenle hastalarımızda saptadığımız kanser sıklığı gerçeğin altında bulunmuş olabilir.

SONUÇ

MS'te kanser riskini araştırarak birçok çalışma genel popülasyondan düşük bir riski işaret etse de aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda MS hastalarımız içinde kanser oranı %1,33 olup literatürdeki birçok çalışmadaki benzer oranlar içerisinde. Kanser gelişen hastalarımızın MS seyrine baktığımızda hepsinin inaktif, meme kanseri nedeniyle bir hastamız dışında diğerlerinin kanser açısından da remisyonda olduğu görülmüştür. MS ve kanser birlikteliği olan hastalarımızda öne çıkan bir hastalık modifiye edici ajan olmamakla birlikte MS tedavisinde kullanılan immunsupresan ve immunmodulator tedavilerin kanser riski oluşturabileceği göz önünde tutulmalıdır. Tedavi seçiminde hastanın kanser riski açısından da tüm özellikleri değerlendirilmeli ve riski yüksek olanlarda gerekli taramalar baştan yapılmalıdır. Tedavi altında olan hastalarda da yaş ve cinsiyete özgü sık görülen kanserler açısından taramaların belli aralıklarla rutin takiplere girmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Teşekkür

Çalışma sırasında hastalar ile iletişimi sağlayan Hemşire Meltem Baklan'a yardımlarından ötürü teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Komite Onayı

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygundur ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Onay numarası: 2020-12.1T/49)

Hasta Onamı

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonu'na göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram - N.Y., Tasarım - B.K., R.T., Denetleme/Danışmanlık - N.Y., Ö.E., Veri Toplama ve/veya İşleme - S., D., B.K., Analiz/Yorum - R.T., B.K., Literatür Taraması - B.K. Makalenin Yazımı - B.K., Eleştirel İnceleme - N.Y., Ö.E.

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol* 2004; 61(10):1615-6.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648):1502-17.
3. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, Uitend Haag BM, Leufkens HG, De Boer A, De Vries F. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; 19(7):1007-14.
4. Titcomb TJ, Bao W, Du Y, Liu B, Snetselaar LG, Wahls TL. Association of multiple sclerosis with risk of mortality among a nationally representative sample of adults in the United States. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2022; 8(2):20552173221104009.
5. Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1):56-9.
6. Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, Salminen TM, Hakama M. Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964 and 1993. *Mult Scler* 2002; 8(4):350-5.
7. Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2009; 15(11):1263-70.
8. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8):621-5.
9. Ragonese P, Aridon P, Mazzola MA, Callari G, Palmeri B, Famoso G, Terruso V, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Multiple sclerosis survival: a population-based study in Sicily. *Eur J Neurol* 2010; 17(3):391-7.
10. Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA. Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *J Neurol* 2014; 261(8):1508-17.
11. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, Benjaminsen E, Kampman M, Midgard R, Vatne A, Aarseth JH, Riise T, Torkildsen Ø. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2020; 26(12):1569-80.
12. Kuiper JG, Overbeek JA, Foch C, Boutmy E, Sabidó M. Incidence of malignancies in patients with multiple sclerosis versus a healthy matched cohort: A population-based cohort study in the Netherlands using the PHARMO Database Network. *J Clin Neurosci* 2022; 103:49-55.
13. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009; 72(13):1170-7.
14. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebun-Frenay C, Lesage FX, Dutheil F, Taithe F, Clavelou P. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One* 2017; 12(11):e0188120.
15. Ghajarzadeh M, Mohammadi A, Sahraian MA. Risk of cancer in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2020; 19(10):102650.
16. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, Tremlett H. Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain* 2012; 135(Pt 10):2973-9.
17. Roshanifefat H, Bahmanyar S, Hillert J, Olsson T, Montgomery S. All-cause mortality following a cancer diagnosis amongst multiple sclerosis patients: a Swedish population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2015; 22(7):1074-80.
18. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold SC, Cutter G. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3):294-304.
19. Hajiebrahimi M, Montgomery S, Burkill S, Bahmanyar S. Risk of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer among Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One* 2016; 11(10):e0165027.
20. Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, Clavelou P, Rumbach L, de Seze J, Wiertlevski S, Defer G, Gout O, Berthier F, Danzon A. Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(3):399-405.