

El tractament amb anti-TNF, s'associa al desenvolupament d'alguna neoplàsia?

Seguretat dels anti-TNF. Simposi MSD.

Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. 29 de gener 2015. Girona.

Dr. Eugeni Domènech.

Unitat de Malalties Inflamatòries Intestinals

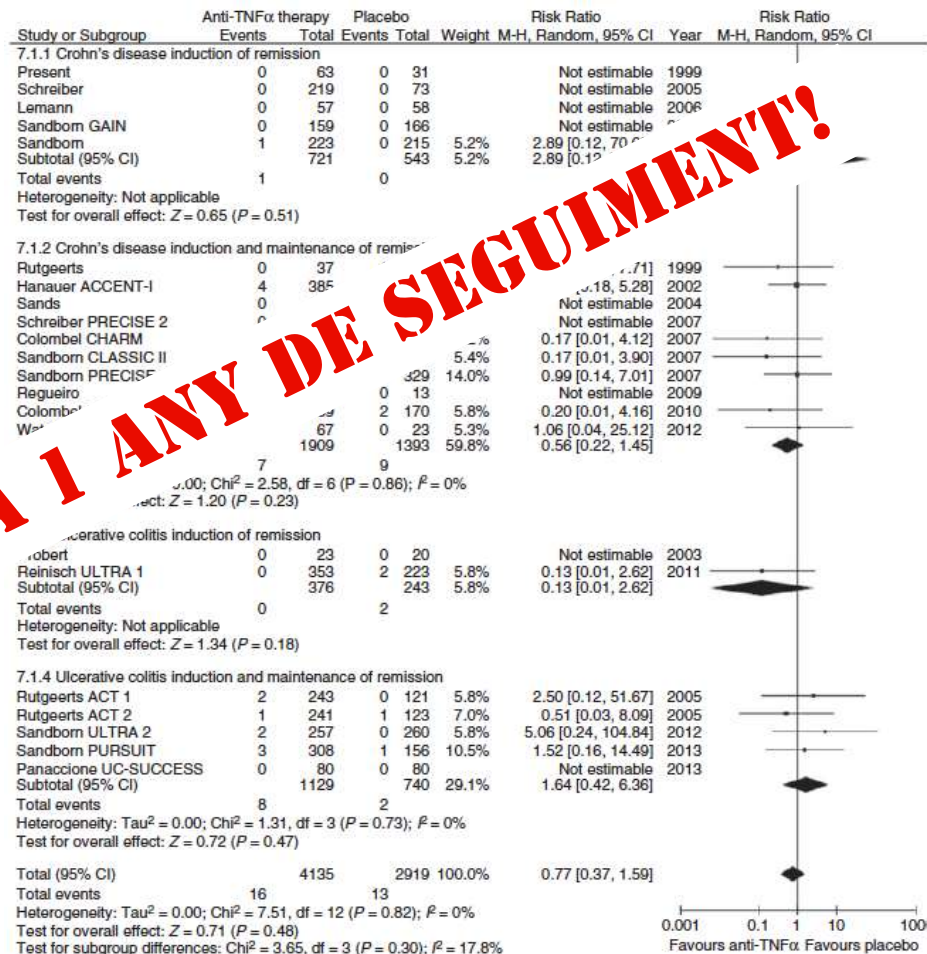
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Badalona

Augmenta el tractament amb antiTNF el risc de càncer en la malaltia inflamatòria intestinal?

- Meta-anàlisi de 22 estudis en MII comparant antiTNF (influximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) amb placebo, buscant incidència de neoplàsies.
- 4.135 pacients rebent antiTNF, 2.919 placebo.

antiTNF (n=16)	Placebo (n=13)
ADK recte (3)	No melanoma (0)
No-melanoma(3)	Limfoma (0)
Pulmó (2)	Melanoma (0)
Origen desc. (2)	
Hipernefroides (1)	
Mamària (1)	
Esòmag (1)	



DADES LIMITADES A 1 ANY DE SEGUIMENT!

Malaltia inflammatòria intestinal i càncer.

Colangiocarcinoma

Càncer Colorectal

Relacionats amb el PROCÉS INFLAMMATORI

Limfoma

Càncers cutanis

Displàsia/càncer Cervical

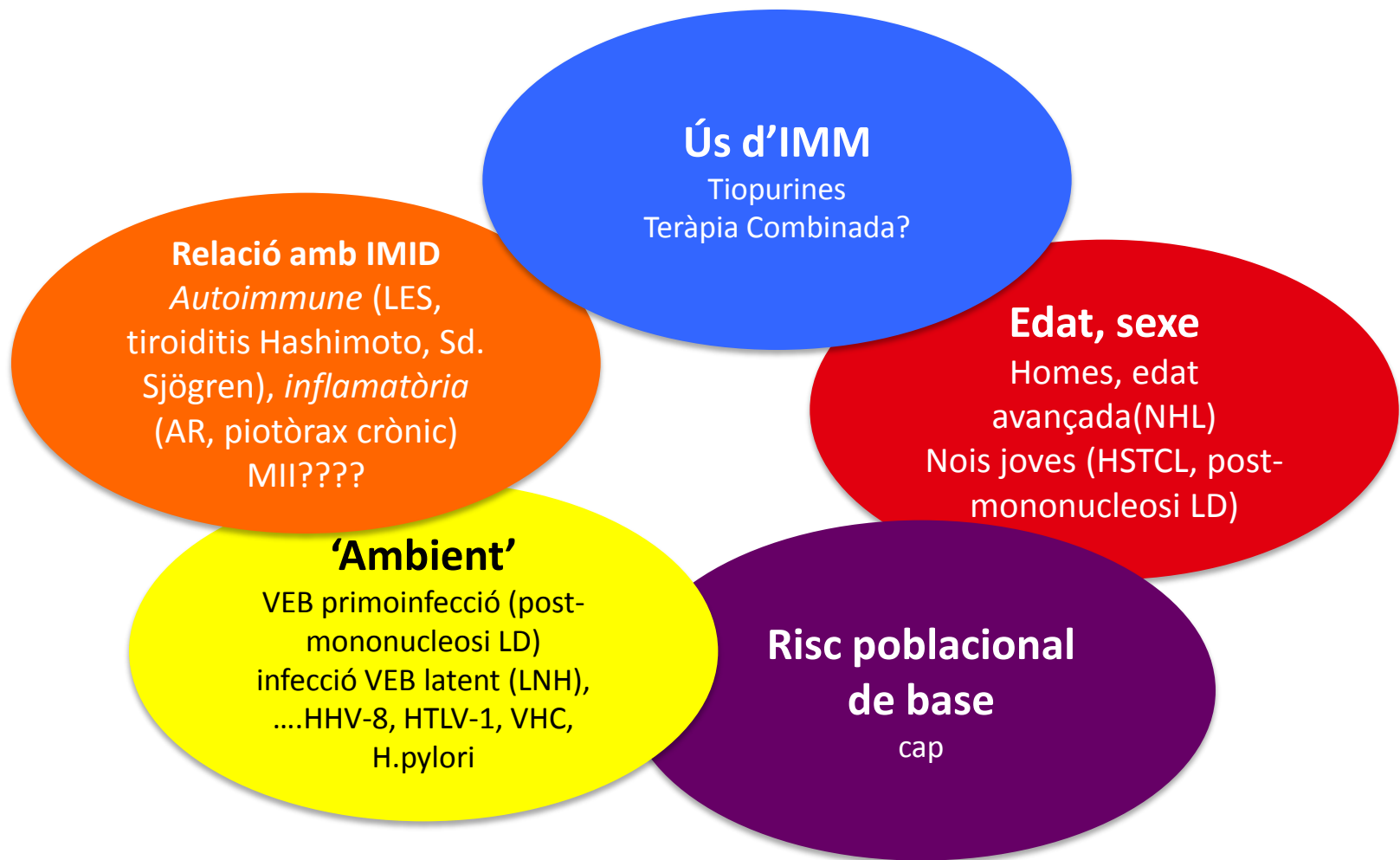
Relacionats amb la IMMUNOSUPRESSIÓ

- reducció de la immunovigilància de cèl. tumorals
- facilitar l'acció de virus oncogènics
- alteració directe de l'ADN

Paper dels anti-TNF????

- menor temps d'implementació
- difícil separar de l'exposició de tiopurines

Limfoma. Factors de risc



Limfoma, anti-TNF i MII .

Risk of lymphoma with anti-TNF therapy

	Incidence Rate (per 10,000 PYF)	SIR	95% CI
Current Thiopurine Without Anti-TNF Exposure			
Herrinton et al, ¹⁶ 2011	4.1	1.4	1.2–1.7
CESAME ^{20,a}	8.8	6.5	3.5–11.2
Khan et al, ⁷⁷ 2013	14.6	7.5	4.7–12.0
Current Thiopurine with Previous Anti-TNF Exposure			
CESAME ^{20,a}	8.8	6.5	3.5–11.2
Herrinton et al, ¹⁶ 2011	15.1	5.3	3.5–7.0
Current Anti-TNF Therapy with Current Thiopurine Therapy			
Dulai et al, ¹⁰ 2014	2.1	3.5	0.35–19.6
TREAT ²⁹	4.5	2.0	0.87–3.95
Siege		.2	1.5–6.9
CES		0.2	1.2–36.9
Osterman et al, ⁴⁵ 2014	14.3	8.0	0.97–29.0
Herrinton et al, ¹⁶ 2011	19.1	6.6	4.4–8.8
Current Anti-TNF Therapy with Previous Thiopurine Exposure			
Herrinton et al, ¹⁶ 2011	14.9	5.2	3.5–6.8
Current Anti-TNF Therapy Without Thiopurine Exposure			
n/a	—	—	—

INCREMENT DEL RISC??

Limfoma, anti-TNF i MII .

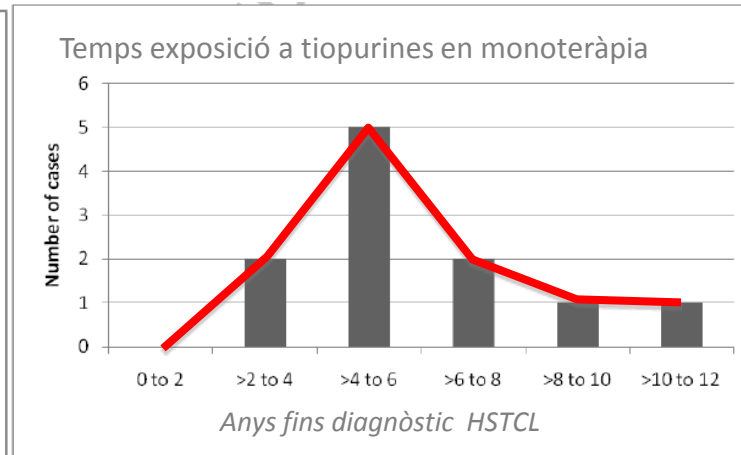
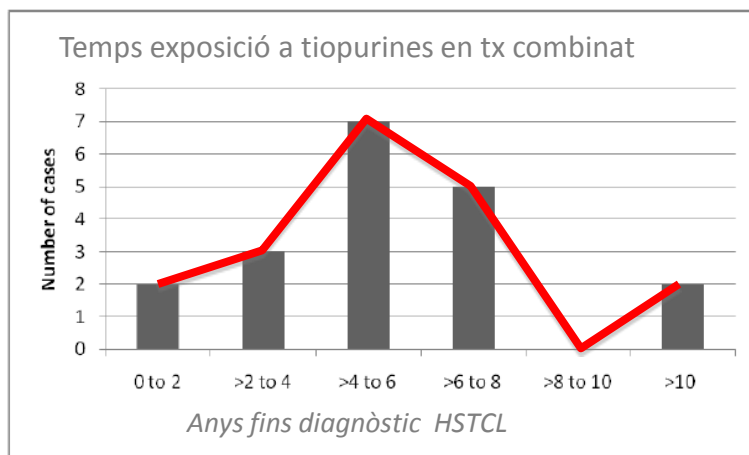
- Revisió sistemàtica d'estudis amb **MII pediàtrica** utilitzant antiTNF (infliximab o adalimumab).
- Càlcul de ratio d'incidència standaritzada d'infeccions greus i càncers entre exposats a anti-TNF i no-exposats.
- 5.528 pacients amb 9.516 pacients-anys de seguiment.

NO INCREMENT DEL RISC

	Pediatric anti-TNF/ 10,000 PYF	SEER/ 100,000 PYF	SIR (95% CI)	Thiopurine/ 10,000 PYF	SIR (95% CI)	Adult anti-TNF/ 10,000 PYF	SIR (95% CI)
Lymphoid neoplasias	2.1	5.8	3.5 (0.35–19.6)	2.2	0.47 (0.03–6.44)	6.1	0.34 (0.04–1.51)
Hodgkin lymphoma	1.05	1.2	10.5 (0.13–824)	-	0.01–36.6)	-	-
NHL	1.05	4.6	2.1 (0.04–18.8)	2.2	0.01–36.6)	6.1	0.17 (0.01–1.14)

Història de càncer i maneig MII.

- Revisió sistemàtica dels casos de **linfoma T hepatoesplènic**, amb anàlisi detallada dels casos amb MII.

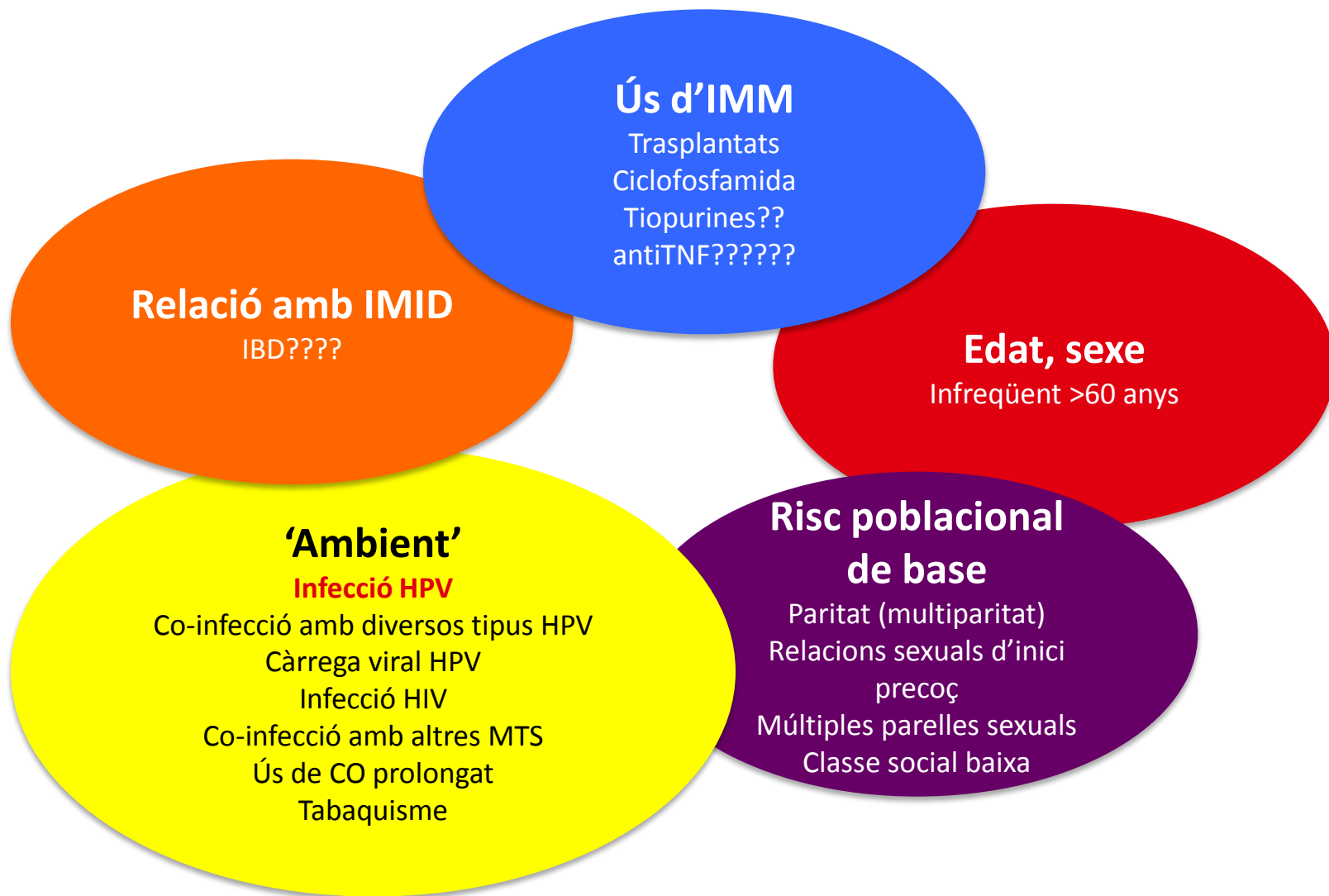


Displàsia cervical.

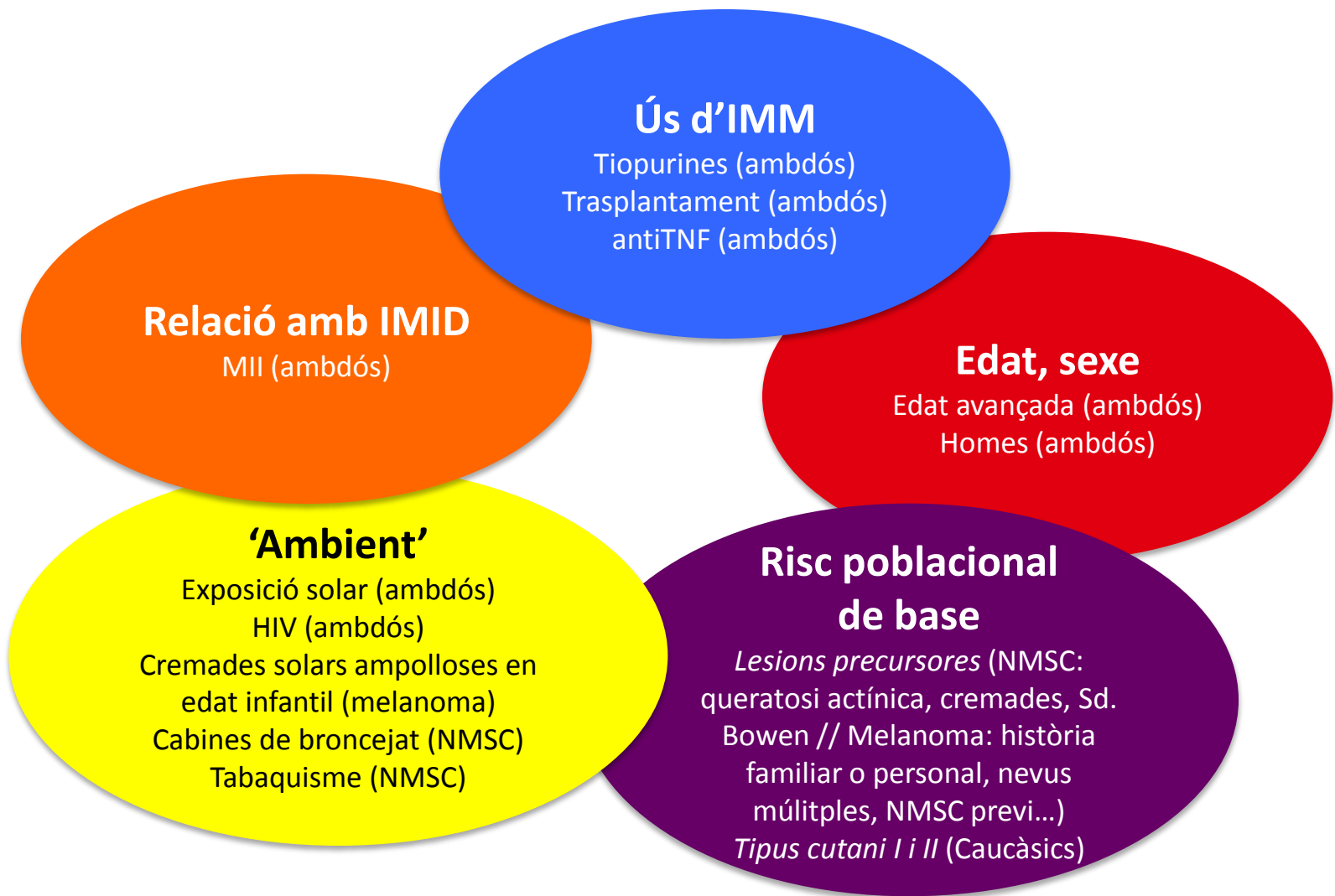
- Es considera que el **HPV és necessari** per a desenvolupar càncer cervical, especialment els tipus 16,18,45 i 31.
- HPV és la infecció de transmissió sexual més freqüent, i pot donar-se per contacte cutani dels genitals. **70% de les dones infectades experimentaran aclariment viral** en 24 mesos. Només **10% desenvoluparan lesions pre-canceroses**, i d'elles només **8% desenvoluparan càncer**.



Displàsia cervical. Factors de risc



Càncer cutani (melanoma i no-melanoma).



Anti-TNF i càncers cutanis.

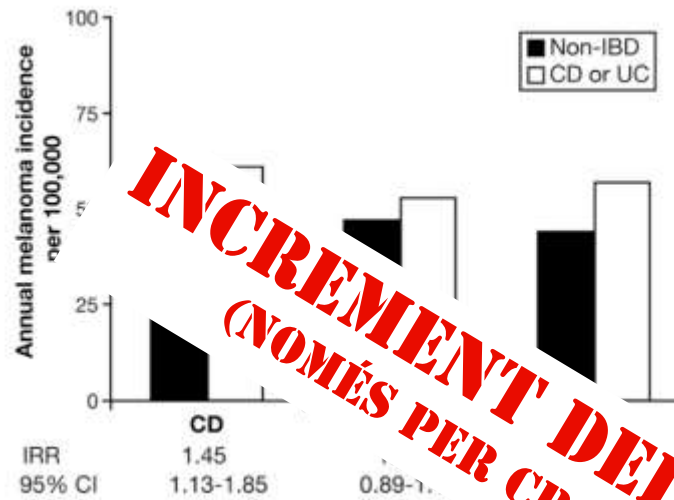
Risk of NMSC with anti-TNF therapy

	Treatment	OR	95% CI
Long et al, ³⁵ 2010	Recent use (<90 d)		
	Biologics	2.47	1.29–4.73
	Immunomodulators	3.71	2.74–5.02
	Combination therapy	5.85	3.2–10.8
	Persistent use (>365 d)		
	Biologics	3.23	1.24–8.45
	Immunomodulators	4.45	2.94–6.75
	Combination therapy	6.75	2.74–16.65
Long et al, ¹⁸ 2012	Overall		
	Biologics	1.14	0.95–1.36
	Immunomodulators	1.85	1.66–2.05
	Persistent use (>365 d)		
	Biologics	1.53	1.12–2.36
	Immunomodulators		2.27–3.26
	Combination therapy		2.33–6.46
Osterman et al, ²⁵ 2014	Combination therapy	3.46	1.08–11.06

INCREMENT DEL RISC

Anti-TNF i càncers cutanis.

- Estudi retrospectiu de cohorts i estudi cas-control a partir de dades administratives de *LifeLink Health Plan Claims* del 1997 al 2009.
- 108.579 pacients MII aparellats amb 4 individus sense MII. En l'estudi cas-control els pacients amb melanoma o NMSC es van aparellar amb 4 pacients amb MII sense melanoma o NMSC.



Medication ^d	IBD overall		CD		UC	C
	Melanoma	NMSC	Melanoma	NMSC		
Any use						
5-ASA	1.06 (0.77-1.45)	0.99 (0.92-1.08)	0.98 (0.63-1.53)	1.01 (0.90-1.13)	1.22 (0.76-1.96)	1.06 (0.89-1.11)
Biologic	1.88 (1.08-3.29)	1.14 (0.95-1.36)	1.94 (1.03-3.68)	1.16 (0.95-1.41)	1.73 (0.53-5.63)	1.06 (0.69-1.64)
Thiopurine	1.10 (0.72-1.67)	1.85 (1.66-2.05)	0.92 (0.53-1.59)	1.99 (1.73-2.27)	1.31 (0.66-2.60)	1.63 (1.36-1.94)

Malaltia inflammatòria intestinal i càncer... n'hem de tenir més en compte?

- Cohort incident poblacional danesa (North Jutland) de MII (1978-2002) (n= 2.325).
- Casos de càncer identificats a partir del registre danès de càncer.

	SIR (IC 95%)	Factors associats
Risc global càncer en CU	1,12 (0,97-1,28)	
Risc global càncer en Crohn	1,55 (1,29-1,84)	Edat jove, localització còlica, tabac i exposició a tiopurines
Risc càncer budell prim (MC)	15,18 (1,84-54,78)	
Risc càncer pulmó (MC)	2,13 (1,19-3,52)	Dones, tabac
Risc càncer cèrvix (MC)	1,65 (1,10-2,37)	MII de debut precoç, tabac, 5ASA., tiopurines
Risc càncer Hodgkin (MC)	3,43 (1,38-7,07)	
Risc càncer còlon en homes (MC)	2,43 (1,05-4,78)	

Malaltia inflammatòria intestinal i càncer...

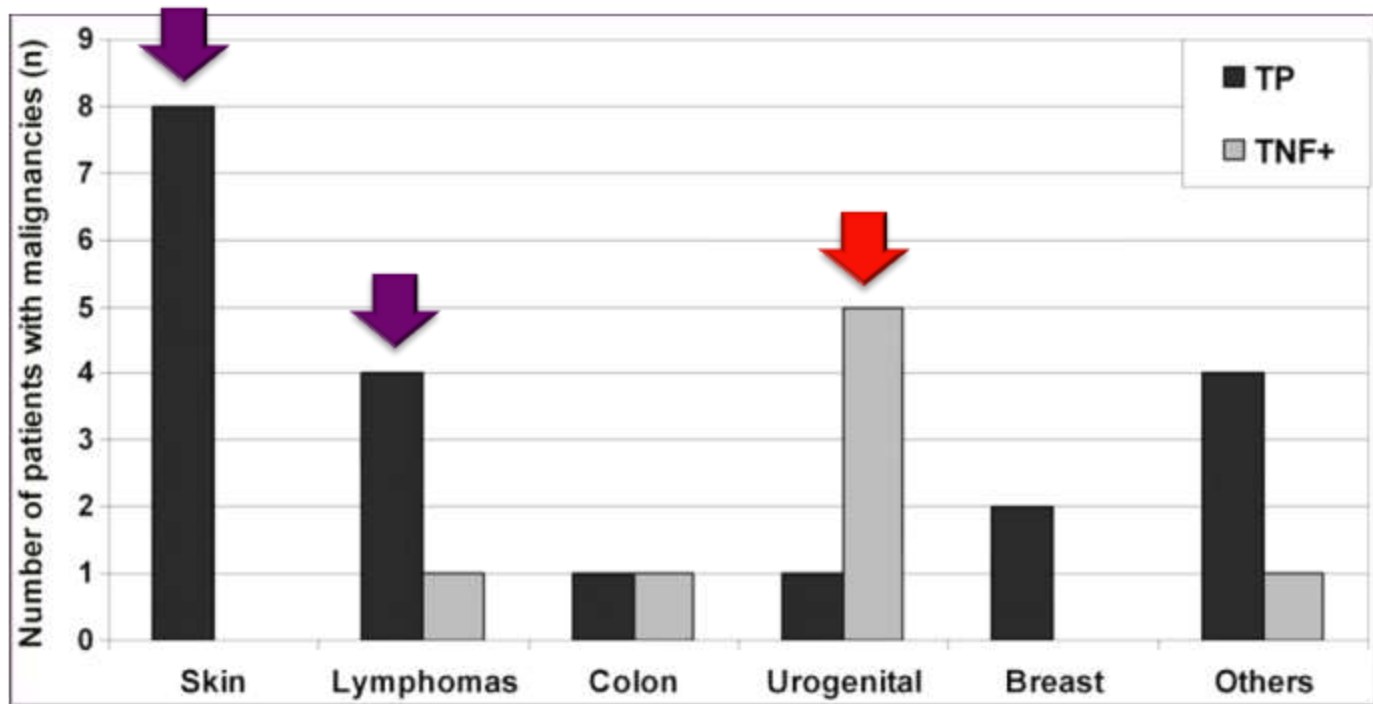
n'hem de tenir més en compte?

- Estudi retrospectiu unicèntric de desenvolupament de càncer en pacients exposats només a tiopurines (39%) o antiTNF sols (61%) o en combinació (7%) (n=666).
- Pacients amb antecedent de càncer exclosos.
- Exposició a antiTNF = mínim de 3 administracions

		Thiopurines only (TP group)	Anti-TNF-alpha antibodies ± thiopurines (TNF+ group)	p-value
Patients	n (%)	262 (39)	404 (61)	n/a
Patients with malignancy	n (%)	18 (7)	7 (2)	0.001**
Age (years)	Median [range]	35 [14–84]	38 [14–76]	0.132*
Age at onset of IBD (years)	Median [range]	31 [6–81]	27 [7–71]	0.003*
Disease duration (years)	Median [range]	5 [0–38]	10 [0–51]	<0.001*
BMI (kg/m ²)	Median [range]	22.8 [14–41]	22.7 [13–39]	0.714*
Male gender	n (%)	137 (52)	202 (50)	0.587**
Crohn's disease	n (%)	173 (66)	296 (73)	0.067**
Ulcerative colitis	n (%)	89 (34)	108 (27)	0.062**
Thiopurine treatment ever ^a	n (%)	262 (100)	374 (93)	< 0.001*
Thiopurine treatment duration (months)	Median [range]	19 [0–205]	12 [0–240]	0.004*
Patients treated with infliximab	n (%)	0 (0)	404 (100)	n/a
Patients treated with adalimumab	n (%)	0 (0)	123 (30)	n/a
Number of infliximab infusions	Median [range]	0 [0]	7 [1–63]	n/a
Number of adalimumab injections	Median [range]	0 [0]	8 [1–230]	n/a
Follow-up (weeks)	Median [range]	68 [0–447]	140 [0–465]	<0.001*

Malaltia inflammatòria intestinal i càncer... n'hem de tenir més en compte?

- 18 pacients amb 20 càncers (tiopurines) i 7 pacients amb 8 càncers (antiTNF)



Anti-TNF i càncer en la MII.

- El risc de càncer cutani (melanoma i no melanoma) sembla està incrementat en pacients amb MII sota tractament amb antiTNF.
- Fins ara, no s'ha demostrat relació entre antiTNF i altres neoplàsies relacionades amb la immunosupressió (limfomes, displàsia cervical).
- Calen, però, més estudis a llarg termini i tenint en compte altres factors de risc associats per a confirmar aquestes dades.
- Caldria avaluar l'impacte dels antiTNF sobre el risc de desenvolupar d'altres neoplàsies fins ara no associades a immunosupressió (urogenitals, pulmó, ...).

Es pot indicar tractament amb anti-TNF a pacients amb antecedent de càncer?

Seguretat dels anti-TNF. Simposi MSD.

Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. 29 de gener 2015. Girona.

Dr. Eugeni Domènech.

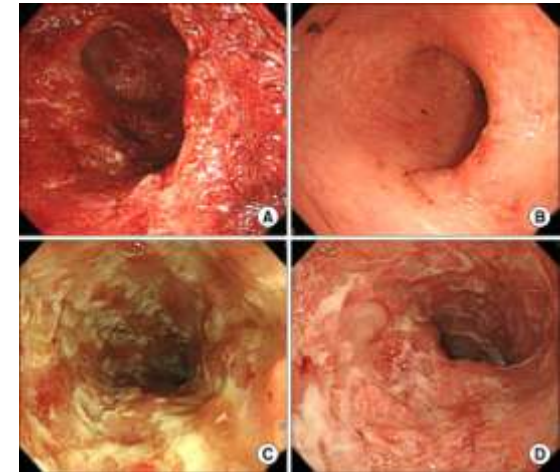
Unitat de Malalties Inflammatòries Intestinals

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Badalona

Necessitat d'immunosupressió continuada a la MII.

- La MII es diagnostica en nens o adults joves i **no té tendència a desaparèixer** amb el temps.
- Els **objectius terapèutics** actuals intenten obtenir la desaparició de les lesions intestinals, fet que s'aconsegueix fonamentalment amb tiopurines, metotrexat i/o antiTNF.
- La retirada d'aquests tractaments acostuma a seguir-se de la **reaparició de les lesions**.



Immunosupressió en història de càncer previ.

- La immunosupressió podria incrementar el risc de **recurrència d'un càncer previ** per diferents mecanismes, i depèn del tipus de càncer i de l'interval entre la finalització del tractament oncològic i l'inici de la immunosupressió.
- En individus amb història prèvia de càncer hi ha un risc discretament augmentat de patir un **segon càncer** (més enllà del risc de recurrència), una mica més pronunciat si el primer càncer es desenvolupa en la infantesa o adolescència.

Curtis RE, et al. National Cancer Institute, NIH 2006



Història de càncer i maneig MII. Pràctica clínica

- Estudi retrospectiu i unicèntric de 82 pacients amb MII i antecedent de càncer (període 2000-2013).



18%

van rebre tractament immunosupressor després del dx de càncer (només 3 antiTNF):

Tiroides (4)

Cutani no-melanoma (2)

Mama (2)

Còlon (2)

Pròstata (2)

Limfoma Hodgkin, seminoma, carcinoide apendicular.

	N=15
Crohn / CU	12 / 3
Edat al dx de la MII	27 (12-66)
Temps evolució MII al dx càncer (anys)	10 (1-38)
Tiopurines	12
antiTNF	3
Seguiment des de dx càncer (anys)	10 (3-30)
Recurrència càncer	0

MII, història de càncer i risc de nou càncer.

- Estudi prospectiu i multicèntric de seguiment de 16.047 pacients amb MII, dels quals 405 (2,4%) amb història de càncer previ. Mediana seguiment 36 mesos (estudi CESAME).
- Anàlisi multivariada per determinar factors de risc per desenvolupar càncer de tota la cohort. Anàlisi multivariada de l'impacte dels IM en el risc de desenvolupar càncers nous o recurrents en pacients amb història de càncer previ.

	Previous cancer (n=405)	No previous cancer (n=16 642)	All (n=17 047)
Age, years, mean (SD)	56.3 (14.4)	39.8 (15.4)	40.2 (25.6)
Male gender, n (%)	196 (48.4)	7488 (45.0)	7684 (45.1)
Duration of disease, years, mean (SD)	13.5 (10.7)	8.2 (7.9)	8.3 (8.8)
IBD subtype, n (%)			*
Crohn's disease	211 (52.1)	10 192 (61.2)	10 403 (61.0)
Ulcerative colitis or IBD, unclassified	194 (47.9)	6450 (38.8)	6644 (39.0)
Thiopurines			*
Continuing	77 (19.0)	5263 (31.6)	5340 (31.3)
Discontinued	68 (16.8)	2436 (14.6)	2504 (14.7)
Never received	260 (64.2)	8943 (53.7)	9203 (54.0)
Methotrexate			
Continuing	10 (2.5)	616 (3.7)	626 (3.7)
Discontinued	10 (2.5)	628 (3.8)	638 (3.7)
Never received	385 (95.0)	15 398 (92.5)	15 783 (92.6)
Anti-TNF therapy			*
Continuing	7 (1.7)	839 (5.0)	846 (5.0)
Discontinued	13 (3.2)	928 (5.6)	941 (5.5)
Never received	385 (95.1)	14 875 (89.4)	15 260 (89.5)
Other immunosuppressant			
Continuing	4 (1.0)	133 (1.1)	177 (1.0)
Discontinued	7 (1.7)	437 (2.6)	444 (2.6)
Never received	394 (97.3)	16 032 (96.3)	16 426 (96.4)
Follow-up, patient-years, n	1091	48 328	49 419

	Cancers diagnosed more than 2 years before entry* (260 patients)	Cancers diagnosed within the 2 years prior to entry* (145 patients)	All cancers diagnosed previous to entry* (405 patients)
Colon and rectum†, n (%)	50 (18.7)	40 (26.1)	90 (21.4)
Breast	59 (22.1)	26 (17.0)	85 (20.2)
Uterine cervix†	19 (7.1)	13 (8.5)	32 (7.6)
Prostate	16 (6.0)	9 (5.9)	25 (5.9)
NMSC	12 (4.5)	9 (5.9)	21 (5.0)
Kidney	10 (3.7)	9 (5.9)	19 (4.5)
Non-Hodgkin lymphoma	11 (4.1)	6 (3.9)	17 (4.0)
Small bowel	8 (3.0)	7 (4.6)	15 (3.6)
Ear, nose and throat	11 (4.1)	4 (2.6)	15 (3.6)
Thyroid	11 (4.1)	1 (0.7)	12 (2.9)
Lung	6 (2.2)	4 (2.6)	10 (2.4)
Melanoma	7 (2.6)	1 (0.7)	8 (1.9)
Testicle	7 (2.6)	1 (0.7)	8 (1.9)
Hodgkin disease	5 (1.9)	2 (1.3)	7 (1.7)
Anus	2 (0.8)	3 (1.7)	5 (1.2)
Liver	4 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.2)
Bladder	3 (1.1)	2 (1.3)	5 (1.2)
Other sites	27 (10.1)	15 (9.8)	42 (10.0)
All sites	268†	153‡	421

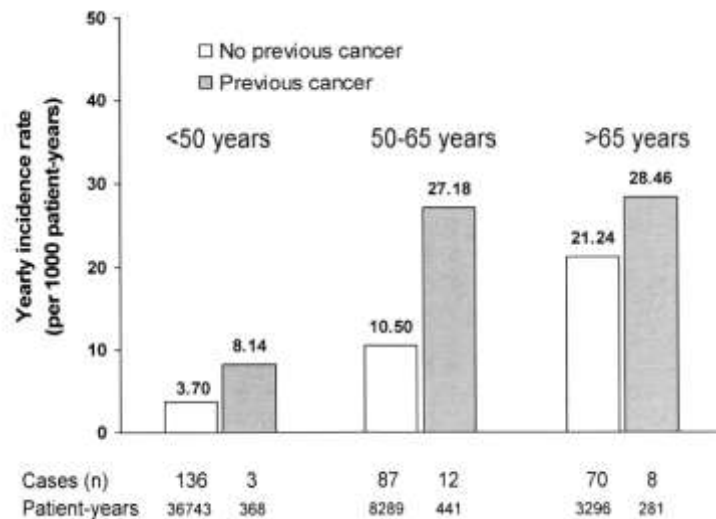
MII, història de càncer i risc de nou càncer.

- 316 pacients van desenvolupar una nova neoplàsia.
- Els factors de risc independent foren:

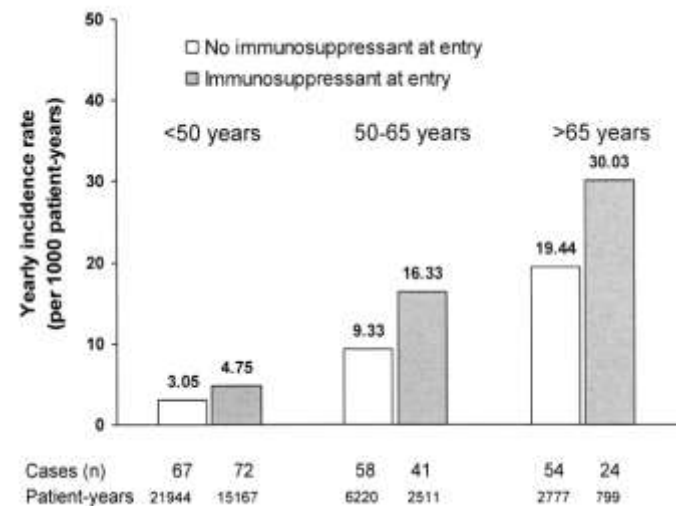
antecedent previ de càncer
edat més avançada
ús d'IMS

HR 1,9; IC 95% 1,2-3 (p=0,003)
HR 1,05; IC 95% 1,04-1,05 (p<0,0001)
HR 1,68; IC 95% 1,34-2,13 (p<0,0001)

Segons càncer previ



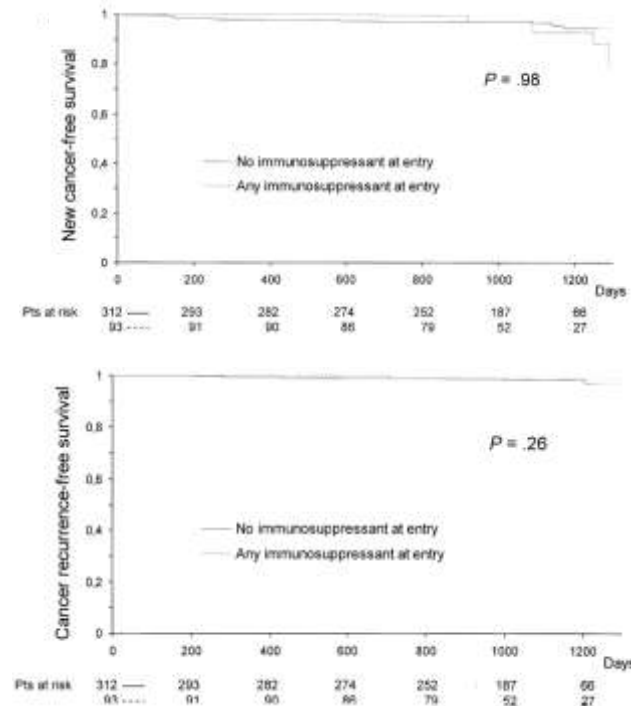
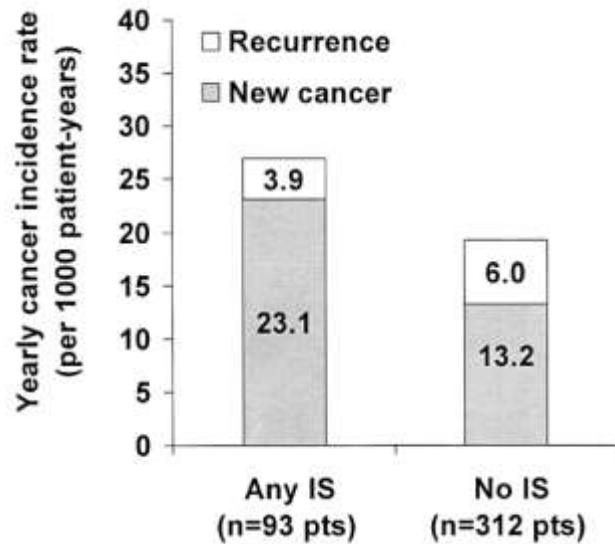
Segons IMS a la inclusió



- Estudi prospectiu i multicèntric de seguiment de 16.047 pacients amb MII, dels quals 405 (2,4%) amb història de càncer previ. Mediana seguiment 36 mesos (estudi CESAME).

MII, història de càncer i risc de nou càncer.

- Dels 405 pacients amb antecedent de càncer, 93 (23%) van ser exposats posteriorment a IMS.
- No es constataren diferències en la incidència de nous càncers segons ús d'IMS inclús si aquests s'havien introduït abans de 2 anys.
- En cas de nous càncers en exposats a IMS, tots van correspondre a tiopurines.

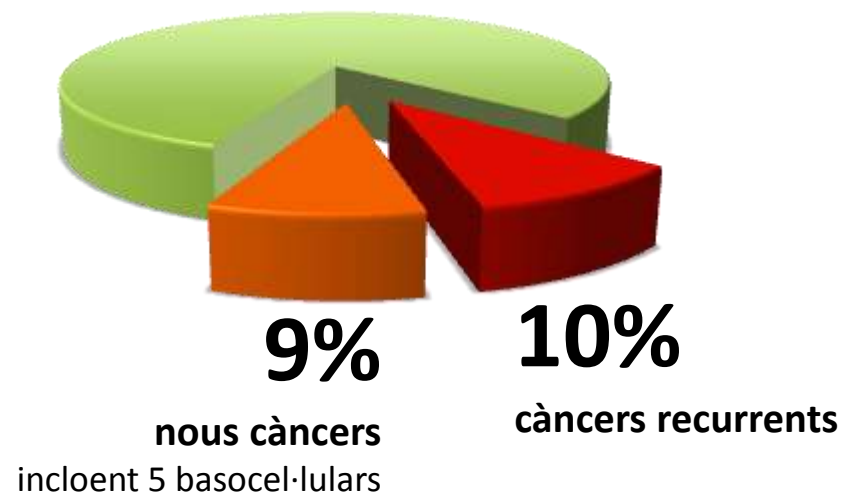


- Estudi prospectiu i multicèntric de seguiment de 16.047 pacients amb MII, dels quals 405 (2,4%) amb història de càncer previ. Mediana seguiment 36 mesos (estudi CESAME).

Història de càncer i tractament amb antiTNF.

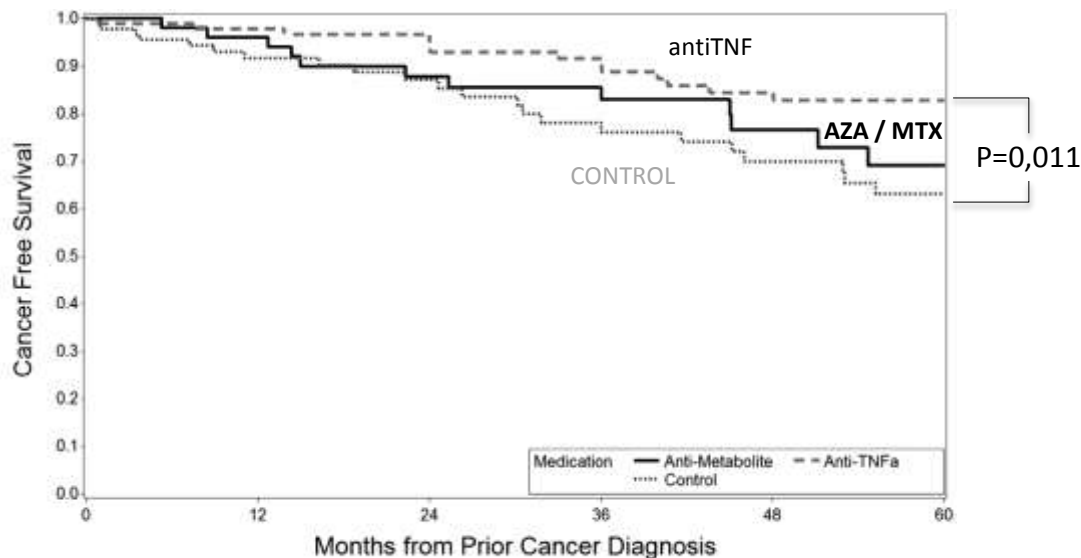
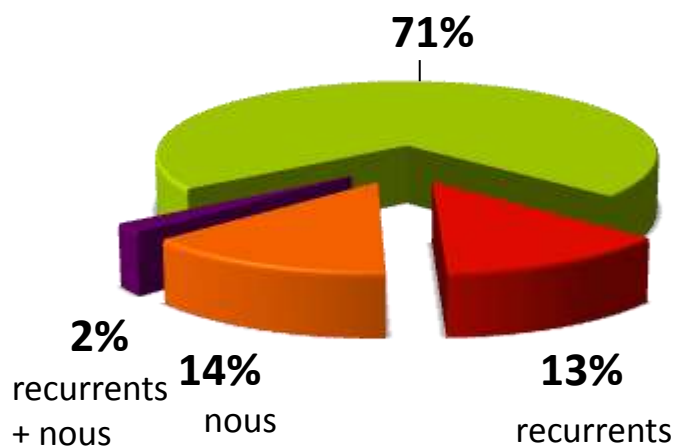
- Estudi retrospectiu i multicèntric (GETAID) de 79 pacients amb MII i que van iniciar tractament antiTNF en els 5 anys posteriors al diagnòstic de càncer.

	N=79
Crohn / CU	61 / 18
Edat	77 (18-84)
Temps des del dx càncer a inici antiTNF (mesos)	17 (1-65)
Càncers més freqüents	
mama	17
pell	15
tracte urinari	12
relacionats amb inflamació	8
Seguiment des d'inici antiTNF (mesos)	21 (1-119)



Història de càncer i maneig MII.

- Estudi retrospectiu i multicèntric (EEUU) de 255 pacients amb MII i diagnòstic de càncer.
- S'avaluà la recurrència del càncer segons haguessin rebut immunosupressors antimetabolits (tiopurines o MTX), antiTNF o cap.
- Tumors sòlids extraintestinals (121), gastrointestinals (62), cutanis (55) i hematològics (17).



*els pacients del grup “control” tenien estadiatges significativament més avançats que la resta.

Càncer i maneig MII...els consells de l'expert

- Els immunosupressors s'han d'**interrompre mentre el tractament oncològic no hagi finalitzat i durant un mínim de 2 anys** si és possible (excepte per les neoplàsies *in situ* i les displàsies de cèrvix tractades amb èxit tot i la persistència de VPH).
- Durant aquest període, cal **limitar-se a tractar la MII activa**, utilitzant 5-ASA, nutrició enteral, corticoides i antibiòtics seguint una estratègia clàssica de *step-up*. En casos d'activitat greu no controlada, cal considerar cirurgia i antiTNF de forma individualitzada.
- Aquesta estratègia s'hauria d'**extendre un mínim de 5 anys** en aquells càncers en els que les tiopurines s'han associat a un risc mig o alt de recurrència.



Risc de recurrència amb tiopurines (experiència post-trasplantament)

Bufeta Ronyó (simptomàtic) Sarcoma Melanoma Cutani no-melanoma Mieloma	ALT
Mama Úter Còlon Pròstata	MIG
Ronyó (asimptomàtic) Limfoma Testicle Cèrvix Tiroides	BAIX

Càncer i maneig MII...els consells de l'expert

- En cas d'haver d'utilitzar un immunosupressor...

Type of previous cancer	Should not be used	Can be used cautiously	Can be used
Lymphoma	Thiopurines*	Anti-TNF, methotrexate	Steroids
Acute myeloid leukemia and severe myelodysplastic syndromes	Thiopurines		Anti-TNF
Melanoma	Anti-TNF	Thiopurines	Methotrexate, steroids
Non-melanoma skin cancers	Thiopurines**	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Urinary tract cancers	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Others (breast, prostate, etc.)		Thiopurines, anti-TNF	Methotrexate, steroids

* in the case of previous EBV-associated lymphomas

** except isolated basal-cell carcinomas with no aggressive histopathological subtype



Història de càncer i maneig MII.

- Al voltant del 20% dels pacients amb MII que desenvolupen un càncer rebran posteriorment tractament immunosupressor per la MII.
- L'antecedent de càncer incrementa el risc d'una nova neoplàsia. Aquest podria no incrementar-se amb la immunosupressió, si bé calen estudis més amplis.
- No disposem de dades robustes respecte a l'impacte dels antiTNF en aquesta situació clínica.
- La decisió d'iniciar un immunosupressor ha de ser individualitzada, en base al tipus de càncer, interval des del seu diagnòstic, edat i co-morbiditat del pacient i curs de la MII.