

Cáncer y Anti-TNF

TORNERO MOLINA J

Jefe de Sección de Reumatología - Hospital Universitario de Guadalajara

Profesor Asociado - Departamento de Medicina - Universidad de Alcalá

Correspondencia: Dr. Jesús Tornero Molina - Hospital Universitario de Guadalajara - Avenida de Donantes de Sangre s/n - 19002 Guadalajara

✉ jtorneromolina@ser.es

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral (TNF), originalmente conocido como caquexina, fue descubierto en 1975 por su capacidad para destruir tumores en una variedad de modelos, tanto in vitro como en ratones y, potencialmente, en la raza humana. Esta actividad del TNF alfa contra las neoplasias obliga a considerar el riesgo clínico de que su inhibición pueda potenciar el riesgo de desarrollar un cáncer.

La relación entre el uso de inhibidores del TNF y el desarrollo de tumores es, por otra parte, compleja de estudiar por 3 razones: a) los pacientes tratados con antagonistas del TNF pueden padecer una enfermedad que, ya de por sí, presente una predisposición inherente para el desarrollo de neoplasias (así, por ejemplo, los sujetos con artritis reumatoide presentan un riesgo incrementado para el linfoma); b) otras medicaciones que se usan combinadas con los inhibidores del TNF para ayudar al control de la enfermedad inflamatoria crónica pueden incrementar el riesgo de cáncer, y c) los antagonistas del TNF disponibles han sido estudiados exhaustivamente en ensayos clínicos rigurosos, a diferencia de los FAME clásicos, siendo además más frecuente que se comuniquen las neoplasias detectadas en los citados ensayos con respecto a la práctica clínica habitual.

Tumores sólidos y anti-TNF

Askling y cols (tabla 1)¹ compararon en Suecia 3 cohortes: a) la Inpatient Register Cohort RA: se trata de una cohorte histórica que incluye a 53.067 pacientes

TABLA 1

TUMORES SÓLIDOS Y ANTI-TNF: TASA DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA (IC 95%)

Cáncer	Cohorte 1	Cohorte 2	Anti-TNF
Todos	1,05 (1,01-1,08)	1,1 (0,9-1,3)	0,9 (0,7-1,2)
Mama	0,83 (0,76-0,91)	0,6 (0,3-1,0)	0,4 (0,2-0,9)
Pulmón	1,48 (1,33-1,65)	2,4 (1,5-3,6)	1,8 (0,9-3,3)
Colon	0,74 (0,66-0,82)	1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,6-2,3)
Piel no melanoma	1,66 (1,50-1,84)	0,7 (0,2-1,6)	3,6 (1,8-6,5)
Próstata	0,98 (0,89-1,09)	1,6 (1,1-2,3)	1,0 (0,4-2,0)

Tasa de incidencia estandarizada de tumores sólidos en 3 cohortes de pacientes con artritis reumatoide seguidos en Suecia. La cohorte 1 se refiere a la Inpatient Register Cohort RA (cohorte histórica de pacientes con AR, tratados con FAME no biológicos) y la 2 es la cohorte AR de inicio. La tercera columna contiene los datos de los pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab. Para más explicación ver el texto.

y representa el 50% del total de las artritis reumatoides tratadas en el período 1990-2003; b) Cohorte de artritis reumatoide (AR) de inicio (n=3.703): incluye pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, procedentes del período 1995-2003 y representativos del 70% del total; c) Cohorte anti-TNF en AR (n=4.160): estudia pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab, contiene el 80% de todas las AR tratadas con anti-TNF, dentro de un programa específico de farmacovigilancia postcomercialización que abarca el período 1999-2003.

Los resultados principales de esta comparación se exponen en la tabla 1. Los autores encuentran un incremento mínimo del riesgo de tumores sólidos en la cohorte histórica de AR, a expensas

fundamentalmente de un aumento del cáncer de pulmón en el varón y del cáncer cutáneo no melanoma, aunque hay determinados tipos de tumores cuyo riesgo disminuye, como son el cáncer de colon y el de mama en la mujer. En la cohorte contemporánea de AR de inicio no hay aumento global de la incidencia de tumores sólidos, aunque sí que parece detectarse un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón en el primer año tras el diagnóstico. Finalmente en la cohorte anti-TNF no se detecta, según los investigadores, un aumento global del riesgo de tumores sólidos, pero no se observa el descenso de la incidencia de cáncer de colon que aparece en otras cohortes, existiendo aumento del cáncer de pulmón y, sobre todo, del cutáneo no melanoma.

TABLA 2

CÁNCER SÓLIDO Y ANTI-TNF

Cáncer	OR (IC 95%)	P
Todos	1,0 (0,8-1,2)	0,858
Mama	0,9 (0,5-1,3)	0,560
Colon	0,8 (0,3-1,7)	0,506
Pulmón	1,1 (0,7-1,8)	0,630
Linfoma	1,0 (0,5-2,0)	0,967
Piel	1,5 (1,2-1,8)	<0,001
Melanoma	2,3 (0,9-5,4)	0,070

OR= Odds ratio; IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

Riesgo de desarrollar un tumor sólido en pacientes con AR que reciben anti-TNF. Datos procedentes del US National Data Bank for Rheumatic Diseases, estudiando 13.001 pacientes en el análisis de regresión logística (en el período 1998-2005; 49.000 pacientes-año, con un 49% expuestos a anti-TNF y anakinra). Análisis de regresión ajustado a edad, sexo, nivel educativo, tabaco, gravedad AR y uso de glucocorticoides. Se utiliza como comparador para establecer el odds ratio los datos del programa SEER del US National Cancer Institute que estudia la prevalencia de tumores invasivos en la población general de EE.UU.

Los autores concluyen que en el análisis realizado no se observa un aumento global en la incidencia de tumores sólidos. Se detecta un patrón de comportamiento diferente entre ambos sexos: en las mujeres con AR analizadas se observa un descenso en la incidencia del cáncer de mama (¿posible efecto de los antiinflamatorios no esteroideos?) y un aumento del cáncer de próstata en el varón. No se observa disminución del cáncer de colon en la AR de inicio. Posiblemente ello es debido a que el corto período de evolución y tratamiento, no permite observar el potencial efecto protector del uso continuado de AINE sobre este tipo de neoplasia. Se detecta en este estudio un aumento en la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma. Aunque los investigadores consideran que el número de cánceres registrados es bajo y hay que seguir vigilando prospectivamente, se puede concluir que los pacientes con AR que reciben anti-TNF no presentan un aumento global de la incidencia de cáncer sólido con respecto a los que no los reciben.

Wolfe y cols.² han realizado un estudio observacional (tabla 2) en EE.UU, a par-

tir de los datos recogidos en el National Data Bank (NDB) for Rheumatic Diseases. Sobre esta base de datos se aplicó un estudio longitudinal de variables de desenlace clínicas en la AR (NDB longitudinal study for RA outcomes). Los autores han analizado el riesgo de cáncer en pacientes con AR tratados con anti-TNF, mediante un análisis de regresión ajustado a la edad, sexo, nivel educativo, consumo de tabaco, gravedad de la AR y uso de glucocorticoides. Como comparador han utilizado los datos del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. Este organismo, a través de su programa SEER ("surveillance, epidemiology and end results"), realiza una vigilancia epidemiológica del riesgo de neoplasia en aquel país. El programa SEER cubre el 26% de la población y establece la tasa de incidencia estandarizada de cáncer (TIEC). La TIEC es la relación entre el número de casos observados y el número de tumores esperado. Este último se calcula multiplicando la incidencia de cáncer en una región determinada por el número de personas-año expuestas, estratificando por edad, sexo y período del año de la observación.

El grupo de Wolfe² analizó un número máximo de 13.869 pacientes con AR procedentes del NDB durante el período 1998-2005; de ellos, 6.597 recibían terapias biológicas. No encontraron un aumento global en la incidencia de tumores sólidos con respecto al programa SEER. Sin embargo, sí que detectaron que los pacientes con AR presentaban con menor frecuencia que el resto de la población cáncer de mama y de colon. Por el contrario el melanoma parece tener mayor riesgo de aparición en la AR que en el resto de la población. Cuando se analizan los datos en los pacientes con AR que reciben terapias biológicas se encuentra un aumento del riesgo para cáncer cutáneo no melanoma, y probablemente también para melanoma, pero no para el resto de tumores sólidos (tabla 2). De cualquier manera, como bien reflexionan los autores, hay que tener una especial precaución en todas estas observaciones porque los inductores de cáncer pueden tener períodos de latencia muy largos (así el del tabaco es de 15 años). Aunque la inmunosupresión puede acortar este intervalo, es preciso alargar más los períodos de seguimiento y farmacovigilancia hasta llegar a tener la información definitiva de la relación entre tumores sólidos y el uso de anti-TNF.

Cáncer de piel y anti-TNF

Chakravarty y colaboradores³ han realizado un análisis comparativo estudiando la incidencia del epiteloma espinocelular y el basocelular en los pacientes con AR, utilizando como grupo control individuos con artrosis. Estos 2 tumores cutáneos tienen como factores de riesgo generales los siguientes: la edad avanzada, el sexo masculino, la piel clara, la exposición solar prolongada, la exposición a radiaciones ionizantes, la inmunosupresión y el tabaco.

El NDB for Rheumatic Diseases es una base de datos de EE.UU. que recoge datos clínicos aportados por 908 reumatólogos, distribuidos por todo el territorio nacional. Para esta investigación observacional los autores estudiaron datos del NDB procedentes de 15.789

CÁNCER DE PIEL Y ANTI-TNF		
Variable	HR (IC 95%)	p
Antecedentes cáncer cutáneo	6,71 (5,31-8,50)	0,001
Prednisona	1,28 (1,05-1,55)	0,014
TNF sin MTX	1,24 (0,97-1,58)	0,089
TNF + MTX	1,97 (1,51-2,58)	0,001

Algunos resultados de un análisis multivariante de regresión para determinar factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma en 15.789 pacientes con AR y 3.639 con artrosis procedentes de Nacional Data Bank for Rheumatic Diseases de EE.UU. (período 1999-2003).

pacientes con AR y 3.639 con artrosis, recogidos en el período comprendido entre enero de 1999 y enero de 2003. El motivo de utilizar como grupo control a los pacientes con artrosis y no a la población general es que el programa SEER y los registros de cáncer del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU incluyen datos poblacionales de todos los tumores invasivos, del cáncer de vejiga y del carcinoma de mama in situ, pero no incluye datos de cáncer cutáneo no melanoma.

La explotación del NDB arrojó los siguientes resultados: a) se detecta un pequeño incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes con AR, comparativamente con la artrosis (RR=1,19), b) existe un aumento del riesgo relativo en la raza blanca y en sujetos con antecedentes de cáncer cutáneo previo, c) sorprendentemente no se detecta (en este estudio) que el tabaco sea un factor de riesgo. Por otra parte, según esta investigación, el perfil de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes con AR incluiría las siguientes variables: edad avanzada, raza blanca, varón, historia previa de cáncer cutáneo, uso de prednisona y terapia combinada de anti-TNF más metotrexato (tabla 3). No se observa aumento del riesgo con el uso aislado de metotrexato o leflunomida.

El uso de anti-TNF en monoterapia produce un incremento ligero del riesgo que no es significativo.

Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. No se realiza una investigación independiente del epiteloma espino y basocelular. Muchos casos de cáncer cutáneo se incluyeron sin confirmación anatomopatológica. No se tuvo en cuenta la posible existencia de enfermos con AR trasplantados (que, de por sí, tienen mayor incidencia de cáncer cutáneo no melanoma). Tampoco se analizó el tiempo de exposición solar de los individuos. Aunque el riesgo no parece asociarse con la actividad de la enfermedad, los autores no pueden concluir si el aumento del riesgo es por el proceso en sí o por la terapia.

Linfomas y anti-TNF

Geborek⁴ ha analizado los datos acumulados en un registro de pacientes del Sur de Suecia que cubre el 90% del total de individuos con AR tratados con anti-TNF en esa región, y ha comparado la tasa de incidencia estandarizada (TIE) de neoplasias en 2 cohortes: los pacientes con AR tratados con FAME tradicionales y los que recibieron anti-TNF. Los resultados de este análisis son los siguientes (tabla 4): a) no se encuentran diferencias en la TIE entre las dos cohortes para el total de cáncer, b) se

LINFOMAS Y ANTI-TNF		
Tumor	TIE	IC 95
Cohorte comparativa:		
Linfomas	1,3	0,2-4,5
Todos los tumores	1,4	1,1-1,8
Cohorte anti-TNF:		
Linfomas	11,5	3,7-26,9
Todos los tumores	1,1	0,6-1,8

TIE=Tasa de incidencia estandarizada. IC95=Intervalo de confianza al 95% Registro Sur Suecia de AR. Comparación de 2 cohortes (1999-2002): 757 pacientes con Etanercept/Infliximab vs 800 con FAME clásicos.

detecta un aumento en la incidencia de linfoma en la cohorte que recibe anti-TNF, sin observarse diferencias en la frecuencia de leucemias o mieloma, c) en general, se observa que los pacientes con AR presentan un aumento global de la incidencia de tumores con respecto a la población general. Sin embargo, este análisis puede estar sesgado por existir transferencia de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar linfoma desde la cohorte de FAME a la de anti-TNF (por presentar una mayor gravedad de la enfermedad y una ausencia de respuesta a las primeras líneas de tratamiento). En este estudio, además, se considera que el intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia anti-TNF y la aparición del linfoma es corto, y se especula con la posibilidad de reactivación de una infección por el virus de Epstein Barr.

Asking y cols⁵ han realizado un estudio observacional abarcando toda la población de Suecia con un diseño similar al realizado para investigar la relación de cáncer sólido y terapia anti-TNF por este mismo grupo de investigación¹. Básicamente se analizan 3 cohortes: una histórica, otra contemporánea de AR de inicio (menos de 1 año de evolución) y otra en la que se incluyen todos los pacientes tratados con anti-TNF. En este análisis sólo se estudian las neoplasias

TABLA 5

LINFOMAS Y ANTI-TNF

Tumor hematológico	Cohorte 1	Cohorte 2	Anti-TNF
Todos	1,7 (1,5-1,8)	1,6 (0,9-2,6)	2,1 (1,1-3,8)
Linfomas	1,9 (1,7-2,1)	2,0 (1,0-3,5)	2,9 (1,3-5,5)
Mieloma	0,8 (0,6-1,1)	0,0 (0,0-2,2)	0,0 (0,0-4,2)
Leucemias	2,1 (1,7-2,5)	2,2 (0,6-5,7)	2,0 (0,2-7,3)

Estudio poblacional con 3 cohortes de AR realizado en Suecia para determinar el riesgo relativo de cada cohorte frente a la población general (IC 95%) para padecer neoplasias hematológicas, incluidas los linfomas. La cohorte 1 es la Inpatient Register Cohort RA (cohorte histórica de pacientes con AR, tratados con FAME no biológicos) y la 2 es la cohorte AR de inicio. La tercera columna contiene los datos de los pacientes con AR tratados con etanercept, adalimumab o infliximab. Para más explicación ver el texto.

hematológicas. Como conclusión del mismo se obtienen los siguientes resultados (tabla 5): a) los pacientes con AR tienen un riesgo mayor que la población normal para desarrollar linfomas y leucemia (sobre todo leucemia mieloide), b) es posible que este aumento del riesgo se deba más a la actividad inflamatoria de la enfermedad que al tratamiento antirreumático, c) en los pacientes que reciben anti-TNF el riesgo de desarrollar linfoma se triplica con respecto a la población normal, d) es posible que el cambio del riesgo con el tiempo se deba a que cada vez se utilizan antes los anti-TNF en la evolución de la enfermedad, e) los tipos de linfoma que se observan en pacientes con AR tratados con anti-TNF son similares a los que aparecen en la AR no tratada con biológicos (generalmente son linfomas relacionados con el virus de Epstein Barr), f) no se conoce el riesgo a largo plazo para desarrollar linfomas en relación con el tratamiento anti-TNF.

Cáncer previo y terapia biológica.

En el caso de tumores sólidos parece prudente usar anti-TNF en pacientes con AR que presenten antecedentes de tumores sólidos remotos, si su enfermedad articular está activa y es resistente a otros tratamientos, aunque no existe un período de ventana libre de riesgo conocido entre la remisión del tumor y el

comienzo seguro de la terapia anti-TNF (se habla de 5-10 años)⁶.

Para el caso de los linfomas la controversia es mayor⁷. Como se ha expuesto existe un ligero incremento del riesgo por lo que se aconseja esperar 5 años tras la remisión efectiva de la neoplasia linfoproliferativa antes de iniciar un inhibidor del TNF o, en su defecto, discutir el caso individualmente con cada paciente.

Para el cáncer de piel se deben considerar los factores de riesgo inherentes a esta neoplasia (exposición solar, piel clara, tabaco, exposición a radiaciones ionizantes, uso de dosis altas de prednisona o uso combinado de metotrexato+anti-TNF) y actuar sobre todos aquellos que sean susceptibles de prevención o protección. Si el paciente tuviera antecedentes de melanoma se actuaría de la misma manera.

No hay datos para sospechar que los anti-TNF aceleren la velocidad de progresión de lesiones premalignas tales como la atipia cervical o la queratosis actínica. Puede haber sesgo de poblaciones estudiadas cuando se comparan los resultados de la incidencia de neoplasias entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales⁸. Finalmente, además de estudiar la incidencia también es importante analizar la mortalidad.

CONCLUSIONES

En lo que respecta a tumores sólidos la evidencia disponible nos permite afirmar que los anti-TNF, con el formato de utilización actual, no parecen asociarse a incremento en la incidencia de cánceres sólidos con respecto a la población con AR no tratada⁹. Es preciso valorar, individualmente, el uso de anti-TNF en sujetos con AR refractaria a FAME, con antecedentes remotos de cáncer sólido, no existiendo acuerdo sobre el período de latencia, libre de neoplasia, que hay que mantener en cada paciente antes de iniciar el anti-TNF (¿10, 5, menos años?).

En lo que se refiere a los linfomas los estudios observacionales tienden a considerar un ligero incremento en el riesgo de linfoma en la AR que recibe anti-TNF; pero puede existir sesgo de selección e inclusión en la terapia. El Consenso ACR 2008 desaconseja, por ejemplo, el uso de fármacos anti-TNF en pacientes con AR y antecedentes de enfermedad linfoproliferativa en los 5 años previos¹⁰.

Para el cáncer de piel distinto del melanoma los análisis realizados parecen encontrar un aumento del riesgo. En pacientes con AR que reciben anti-TNF son factores de riesgo para desarrollar un epiteloma espino o basocelular los siguientes: antecedentes de cáncer cutáneo, raza blanca, piel clara, edad avanzada, uso de glucocorticoides y el uso combinado de anti-TNF+MTX.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risk of solid cancers in patient with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factors antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421-1426.
- 2.- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Analysis from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886-2895.
- 3.- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis and tumor necrosis factors inhibitors. *J Rheumatol* 2005; 32: 2130-2135.
- 4.- Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al.

Tumor necrosis factors blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699-703.

5.- Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414-1420.

6.- Brar A, Hiebert T, Gabalawy HE.

Unresolved issue: should patients with RA and a history of malignancy receive anti-TNF therapy? *Nature Clin Pract* 2007; 3: 120-121.

7.- Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumour necrosis factor γ therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1703-1706.

8.- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analy-

sis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.

9.- Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ. Tumor necrosis factor γ antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2757-2764.

10.- Saag KG, Teng GG, Patear NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.