

## LIJEČENJE REUMATSKIH BOLESTI I MALIGNOMI

### TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES AND MALIGNANCY

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

**Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.**

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

5100 Rijeka

Zaprimljeno: 17.09.2015.

Prihvaćeno: 20.09.2015.

#### Sažetak

Iako kronična upala ima protumorozne učinke, poznato je da imunosupresivni lijekovi mogu povećati rizik od pojedinih tumora. Metotreksat, prvi lijek izbora u većini reumatskih bolesti, uobičajeno se smatra lijekom maloga onkogenog potencijala. Međutim, neka novija istraživanja, koja čekaju potvrdu na većem broju bolesnika, pokazala su da njegova primjena nosi nešto veći rizik od karciona u usporedbi s anti-TNF lijekovima i drugim lijekovima koji modificiraju bolest. Metaanalize i podaci iz registara reumatoloških bolesnika upućuju na to da anti-TNF lijekovi ne nose povećan rizik za limfome i solidne malignome, ali postoji

rizik za nemelanomske i melanomske tumore kože. Većina smjernica slaže se da se s biološkom terapijom može započeti ako je maligna bolest izliječena prije pet i više godina, ali treba uzeti u obzir biologiju tumora. Noviji podaci upućuju na to da je poseban oprez potreban u bolesnika s preboljenim melanomom, a čini se da je rituksimab lijek izbora u bolesnika preboljenim malignomom unutar pet godina te onih s izliječenom limfoproliferativnom bolesti.

**Ključne riječi:** anti-TNF lijekovi, malignomi, metotreksat, rituksimab

#### Abstract

Although chronic inflammation has pro-tumorigenic effects, it is well known that immunosuppressive drugs may increase the risk for certain tumors. Methotrexate, the drug of choice in many rheumatic diseases, is usually considered as a drug with low oncogenic potential. However, some recent studies which deserve to be confirmed on a larger number of patients, showed that the use of methotrexate carries a higher risk for malignant disease in comparison with TNF inhibitors and other disease-modifying drugs. Meta-analyses and data from registries of rheumatic patients showed that TNF inhibitors are not associated with a higher risk for lymphomas and solid malignomas, but that a risk exists for

non-melanoma and melanoma skin tumors. Most guidelines agree that biologics can be started if the malignant disease was cured five or more years previously, but the biology of the tumor has to be taken into account as well. Recent data showed that particular caution is needed in patients with a history of melanoma. It seems that rituximab is the drug of choice in patients with a history of malignant disease treated within less than five years, as well as in patients with treated lymphoproliferative disorders.

**Keywords:** malignancy, methotrexate, rituximab, TNF inhibitors

#### Uvod

Iako je poznato da bolesnici s imunološki posredovanim upalnim bolestima, kao što su npr. reumatoidni artritis (RA) i sustavni eritemski lupus (SLE, od engl. systemic lupus erythematosus), imaju povećan rizik za razvoj nekih malignih bolesti, poglavito limfoma, uloga imunosupresivnih i bioloških lijekova koje rabimo u liječenju tih bolesti još je kontroverzna. Dok s jedne strane upala ima antitumorozni učinak te je aktivacija upalnih stanica dio imunološkog odgovora koji eliminira mutantne stanice pa

učinak imunosupresivnih lijekova može biti odgovoran za povećan rizik pojedinih tumora, poznato je da upala ima i protumorozni učinak (1). Kronična upala može dovesti do razvoja tumora uzrokujući izravne DNA promjene ili čini stanice osjetljivijima na mutagene (2). Upalni medijatori kao što su tumor nekrotizirajući faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6) te proteaze koje luče tumorski limfociti i makrofazi utječu na rast tumora i metastaza (3). Na molekularnoj razini transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B je glavna poveznica

između upale i tumora. On integrira signale iz raznih vanjskih promjena, uključujući infekcije i autoimunost, a različiti proinflamatorni citokini (TNF, IL-1) njegovi su potentni aktivatori (4).

Velika metaanaliza koja je uključila 21 publikaciju potvrdila je da je u populaciji bolesnika s RA povećan rizik za limfom i karcinom pluća, a smanjen rizik za kolorektalni karcinom i karcinom dojke (5). Međutim, povećan rizik od limfoma je ograničen na one RA bolesnike koji imaju dugotrajnu i tešku bolest, a dokazano je da je aktivnost RA proporcionalno povezana s rizikom od limfoma (6). SLE je pak povezan s povećanim rizikom za hematološke malignome uključujući ne-Hodgkinov limfom, karcinom vagine/vulve/cerviksa, nazofarinksa i bubrega, dok je smanjen rizik od karcinoma dojke, ovarija i endometrija (7).

Liječenje imunološki posredovanih upalnih reumatskih bolesti usmjereno je na inhibiciju upale suprimiranjem aktivnosti i proliferacije imunih stanica te citokinske produkcije. Prije ere bioloških lijekova to je bilo moguće postići samo imunosupresivnim lijekovima. Najviše podatka o potencijalnom promalignom učinku imunosupresivnih lijekova postoji iz iskustva s transplantiranim bolesnicima, te je poznato da je u toj populaciji povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože i EBV povezane limfoproliferativne bolesti (8).

Dobro je poznato da je ciklofosfamid, koji se koristi u liječenju SLE, sistemske skleroze i vaskulitisa, povezan s povećanim rizikom od karcinoma mokraćnog mjehura te s obzirom na to da je rizik ovisan o kumulativnoj dozi, a rizik postaje izrazito visok nakon kumulativne doze veće od 25 grama, koristi se obično kratkotrajno i najčešće u pulsним dozama (9).

Najčešće primjenjivani lijekovi u imunološki posredovanim reumatskim upalnim bolestima su metotreksat te biološki lijekovi, ponajprije anti-TNF lijekovi, rituksimab i tocilizumab.

Metotreksat (MTX) analog je folne kiseline koji suprimira staničnu proliferaciju inhibiranjem sinteze DNA. S obzirom na učinkovitost i dobar sigurnosni profil zlatni je standard u liječenju RA, psorijatičnog artritisa i psorijaze. Iako široko primjenjivan, njegova povezanost s malignomima nije baš detaljno istraživana. Njegov onkogeni potencijal opisan je još prije dvadesetak godina (10), a u literaturi se mogu naći opisi slučajeva EBV povezanih limfoma, posebno u bolesnika sa psorijazom (11, 12). Kanadska opservacijska studija iz 2008., koja je uključila više od 23 000 bolesnika liječenih metotreksatom, nije našla povećan rizik od hematoloških malignoma (12), kao ni istraživanje Sallioti i van der Heijde iz 2009. (13).

Međutim, u sistematskom pregledu literature iz 2010. Krahen i suradnici navode da MTX može povećati rizik od malignog melanoma i udvostručiti rizik od nemelanomskog tumora kože (14). Novo svjetlo na MTX baca nedavno objavljen rad Solomona i suradnika (15). Imajući u vidu da MTX nije bio predmet farmakoepidemioloških studija karcinoma, autori su proveli istraživanje na bolesnicima iz CORONA registra praćenih od 2001. do 2010. kojemu je primarna svrha bila odrediti komparativni rizik od karcinoma za različite DMARD (od engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*) u usporedbi s MTX-om. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 6806 bolesnika, od kojih 1566 na MTX-u, 904 na drugim nB (od engl. *non biologic*) DMARD, 3761 na anti-TNF lijekovima (bez metotreksata),

408 na abataceptu i 167 na rituksimabu. Autori su našli da je rizik od karcinoma bio viši u bolesnika na MTX-u u usporedbi s onima na ant-TNF lijekovima i nBDMRDS. Iako to istraživanje treba uzeti s oprezom, između ostalog i zbog relativno malog broja bolesnika koji su postigli primarni cilj (karcinom), svakako ga treba imati na umu, između ostalog i u procjeni eventualnoga malignog potencijala bioloških lijekova s obzirom na to da se oni najčešće primjenjuju u kombinaciji s MTX-om.

Budući da i samo ime citokina na koji su usmjereni anti-TNF lijekovi implicira oprez od pojave tumora, njihova je upotreba od samog početka bila podvrgnuta opsežnijim analizama u tom smislu. Iako je originalno sam TNF izučavan kao potencijalni antitumorozni lijek, taj je entuzijazam ubrzo napušten te TNF svoje mjesto ima jedino u hipertermičkoj perfuziji ekstremiteta u regionalnom liječenju lokalnih sarkoma ili metastaza melanoma kako bi se izbjegla amputacija (16). Nove spoznaje o povezanosti kronične upale i tumora u kojem TNF ima ključno mjesto, i činjenica da u malim dozama TNF može djelovati kao pokretač tumora i metastaza (4), opravdavaju manju zabrinutost, ali kako su RA i druge imunološki posredovane upalne bolesti kronične te zahtijevaju dugotrajno liječenje, oprez je u svakom slučaju potreban.

Klinička istraživanja učinka anti-TNF lijekova na potencijalnu pojavu malignoma pojavila su se već kasnih devedesetih. Velika prospektivna opservacijska studija na više od 18 000 bolesnika iz američkog registra objavljena 2004. (17) našla je povećanu incidenciju limfoma u bolesnika liječenih etanerceptom i infliksimabom, a tri godine poslije analiza istih bolesnika uz medijan praćenja od tri godine pokazala je da rizik od limfoma nije povećan (18).

Bongartzova metaanaliza iz 2006. pokazala je da su dva anti-TNF lijeka (infliksimab i etanercept) povezana s 3,3 puta većim rizikom za rak (19). Međutim, kasnije metaanalize kliničkih studija nisu našle da je upotreba anti-TNF lijekova povezana s povećanim ukupnim rizikom za malignome (20, 21). U metaanalizi 21 prospektivne opservacijske studije iz 2011. Maritete i suradnici nisu našli povećan ukupni rizik za malignome, uključujući i limfome u bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima (adalimumab, infliksimab, etanercept), ali su upozorili na povećan rizik za karcinome kože uključujući i melanome (22). I druge metaanalize nisu upućivale na to da je liječenje anti-TNF lijekovima, ali i biološkim lijekovima općenito, povezano s rizikom pojave malignoma (23). Jedan od ograničavajućih čimbenika u tim zaključcima jest kratkoća praćenja bolesnika u kliničkim studijama obuhvaćenih metaanalizama, ali integrirana analiza tri baze podataka pokazala je da se rizik za pojavu tumora tijekom liječenja anti-TNF lijekovima ne povećava s vremenom (24). Nedavno objavljeni podaci britanskog registra bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazali su da u bolesnika kod kojih je anti-TNF lijek dodan DMARD, nema povećanog rizika za solidne karcinome u usporedbi s onima koji su liječeni samo DMARD. Međutim, evidentno je da u bolesnika koji primaju ove lijekove postoji povećan rizik za karcinome kože, i nemelanomske i melanome (23, 26). Prikazi slučajeva pojave melanoma na anti-TNF lijekovima pri liječenju psorijaze pojavili su se uglavnom u dermatološkoj literaturi, ali opisani su u bolesnika s reumatoidnim artritisom (27,28). Analiza švedskog registra bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazala je da je rizik od malignog melanoma povećan u

bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima (29), a recentna analiza prijava FDA i pregled elektroničke baze podataka u SAD-u također je našla povećan rizik od melanoma u bolesnika koji su izloženi anti-TNF lijekovima (30).

Manje je podatka o potencijalnom malignom riziku od bioloških lijekova drugog mehanizma djelovanja koji se koriste u liječenju reumatskih bolesti. Analiza 186 bolesnika liječenih rituksimabom koji su praćeni prosječno 22 mjeseca nije našla povećan rizik od malignoma u odnosu na bolesnike liječene s DMARD (31). Dugogodišnja upotreba rituksimaba u liječenju limfoma nameće ovaj lijek kao lijek izbora u bolesnika koji su imali limfoproliferativnu bolest, te je u preporukama američkoga reumatološkog društva naveden kao lijek izbora u tih bolesnika i bolesnika koji su imali solidni tumor unutar pet godina od početka primjene biološkog lijeka (32).

Inhibitor receptora za IL 6 – tocilizumab u metaanalizi randomiziranih kliničkih studija nije pokazao povećan rizik za malignome (33).

U posljednje je vrijeme sve više podataka o počinjanju biološke terapije u bolesnika s preboljenim malignomima.

Dok je u kliničkim istraživanjima maligna bolest unatrag deset godina isključni kriterij za primanje biološkog lijeka, analize podatka registara bolesnika pokazuju da se biološka terapija uvodi i znatno ranije. Podaci njemačkog registra objavljeni još 2010. nisu našli razliku u pojavnosti malignoma između onih koji su već imali malignomom i onih kod kojih se malignom prvi put pojavio tijekom biološke terapije (34). Daljnja analiza podatka iz istog registra prezentirana na američkom reumatološkom kongresu 2013. pokazala je da je u tom registru praćeno 367 bolesnika s ranijim malignomom (3,6 % od ukupnog broja bolesnika) kod kojih je početak terapije bio prosječno 4,3 godine nakon malignoma. Stopa povratka karcinoma na anti-TNF lijekovima bila je 5,2, a na rituksimabu 3,3, s tim da se u bolesnika liječenih rituksimabom ranije započinjalo s biološkom terapijom (35). Iako su navedeni podaci ohrabrujući, odluku o započinjanju biološke terapije u bolesnika s anamnezom maligne bolesti treba donositi na individualnoj razini imajući u vidu biologiju tumora i aktivnost reumatološke bolesti te bolesnik mora biti upoznat s rizicima za povrat maligne bolesti.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Beyaert R, Beaugerie L, Van Asche G i sur. Cancer risk in immune mediated inflammatory diseases (IMID). *Molecular Cancer*. 2013; 12:98.
- Bakwil F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357:539-45.
- Zumsteg A, Cristofori G. Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21:60-70.
- Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meet cancer, with NF- $\kappa$ B as the matchmaker. *Nat Immunol*. 2011; 12:715-23.
- Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10:R45.
- Baecklund R, Iliadou A, Askling J i sur. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *Br J Cancer*. 2011; 104:1478-81.
- Martinez OM, De-Grujil FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8:2205-11.
- Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol*. 1999; 6:745-8.
- Kremer JM. Is methotrexate oncogenic in patients with rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:785-7.
- Kingsmore SF, Hall BD, Allen NB, Rice JR, Caldwell DS. Association of methotrexate, rheumatoid arthritis and lymphoma: report of 2 cases and literature review. *J Rheumatol*. 1992;19:1462-5.
- Buchninder R, Barber M, Heunzenroeder L i sur. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008;59:794-9.
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis – a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4.
- Krathen Ms, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic, immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:2205-15.
- Solomon DH, Kremer JM, Fisher M i sur. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 42:489-97.
- Van- Horsen R, Ten-Hagen TLM, Eggermont AMM. TNF-alpha in cancer treatment molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist*. 2006;11:143-51.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,527 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007;56: 1433-9.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
- Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1479-85.
- Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:119-30.

22. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K i sur. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:1895-904.
23. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA i sur. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:898-908.
24. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F i sur. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180-9.
25. Mercer LK, Lunt M, Low ALS i sur. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:1087-93.
26. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1431-9.
27. Carlesimo M, La Pietra M, Arcese A i sur. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2012; 51: 1234-6.
28. Mann J, Thomson P, Stevens H, Palamaras I. Malignant melanoma and tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2013;52: 471-4
29. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ.* 2013;346:f1939.
30. Nardone B, Hammel JA, Raisch DW, Weaver LL, Schneider D, West DP. Melanoma associated with tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Br J Dermatol.* 2014;170:1170-2.
31. Silmari S, Luka C, Combe B, Morel K. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine.* 2011; 78:484-7.
32. Singh JA, Furst DE, Bharat A i sur. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 625-39.
33. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50:552-62.
34. Strangfeld A, Hierse F, Rau R i sur. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R5.
35. Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P i sur. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl 10 :806.