

# Czy leczenie biologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów może indukować chorobę nowotworową?

Piotr Leszczyński

Katedra Reumatologii i Rehabilitacji

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Oddział Reumatologii i Osteoporozy

Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu

# Zasadnicze pytania reumatologa

- Czy RZS lub inna choroba reumatyczna podnosi ryzyko rozwoju choroby nowotworowej?
- Czy leczenie biologiczne (anty-TNF alfa) podnosi ryzyko rozwoju choroby nowotworowej?
- Czy pacjent po leczeniu choroby nowotworowej może być leczony biologicznie?
- Czy pacjent w trakcie aktywnej choroby nowotworowej może być leczony biologicznie?

# Przyczyny trudnej odpowiedzi (1)

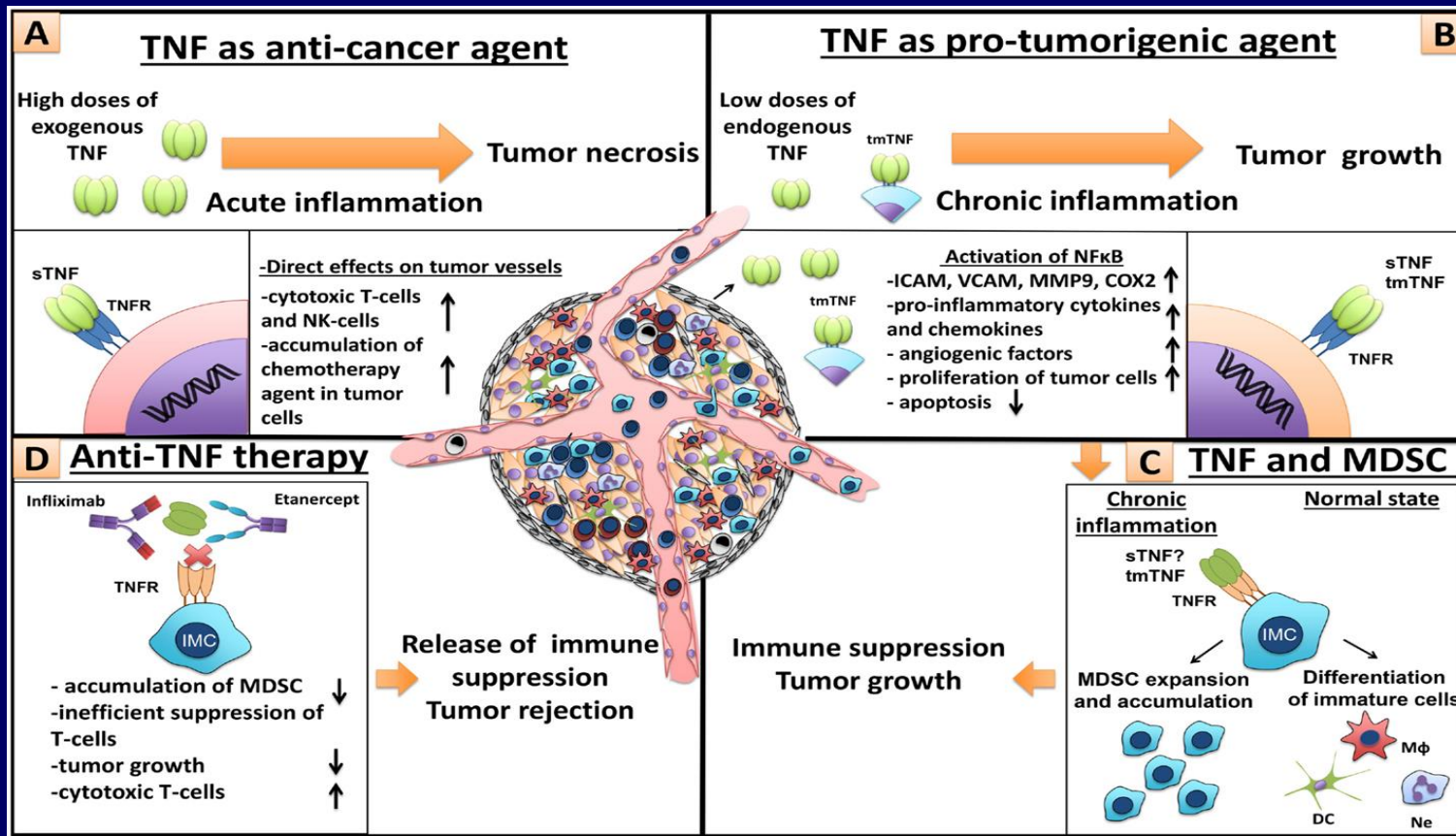
- Ryzyko zachorowania na różne nowotwory jest różne w różnych chorobach reumatycznych
  - szczególnie dotyczy to RZS
  - różne rozumienie pojęcia „nowotwór” w analizach
- Rozwój nowotworu jest wieloletni i często przekracza zakładany czas obserwacji
- Nowotwory są rzadkimi objawami niepożądanymi
  - analizy naukowe wymagają dużych liczb, aby udowodnić siłę istotności statystycznej

# Przyczyny trudnej odpowiedzi (2)

- Badania kliniczne generalnie wykluczają pacjentów z aktualną lub przebytą chorobą nowotworową
- Różne wskaźniki statystyczne: SIR, OR, RR, AR, IRR, HR, % = interpretacje mogą zatem być niespójne
- Różne grupy odniesienia: placebo, csDMARDs, itd.
- Różny poziom wiarygodności badań (ang. risk of bias)
- W praktyce klinicznej mamy pewne uprzedzenia do pacjentów z ryzykiem choroby nowotworowej

**Tylko wieloletnie dobrze skonstruowane rejestry mogą udzielić konkretnych odpowiedzi na te pytania**

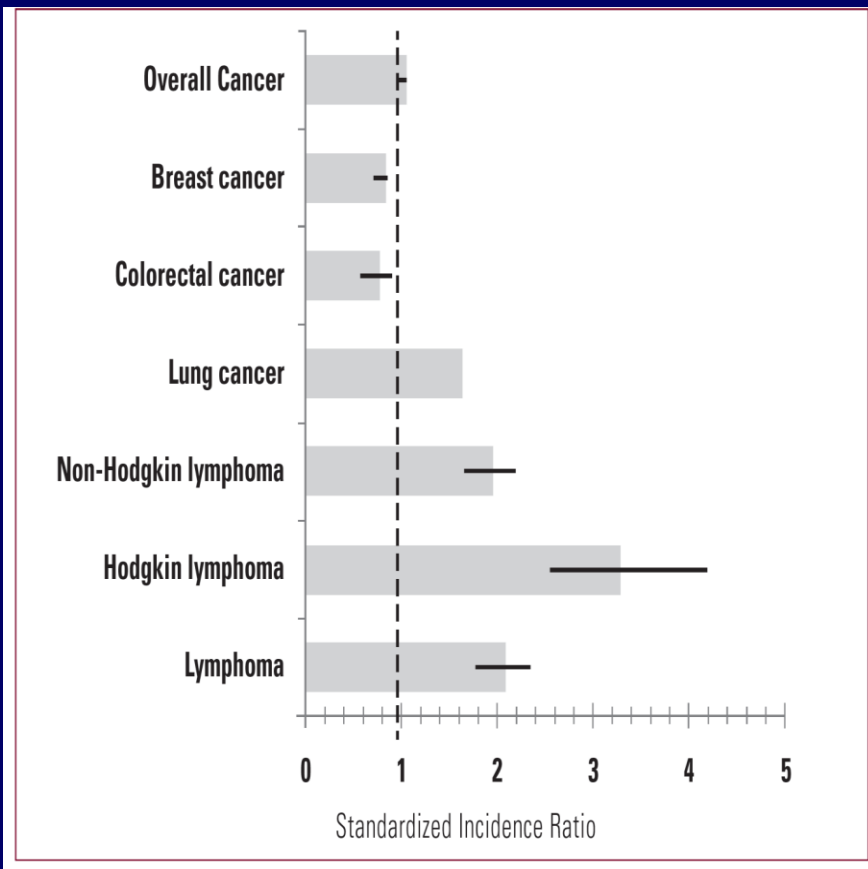
# Plejotropowa rola TNF w pobudzaniu lub hamowaniu rozwoju nowotworów



Kamar-Sulu N. Atretkhany et al.:

Front. Immunol., 19 April 2016 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00147>

# Ryzyko rozwoju różnych nowotworów u chorych na RZS



■ SIR=0,84

■ SIR=0,77

■ SIR=1,63

■ SIR=1,95

■ SIR=3,29

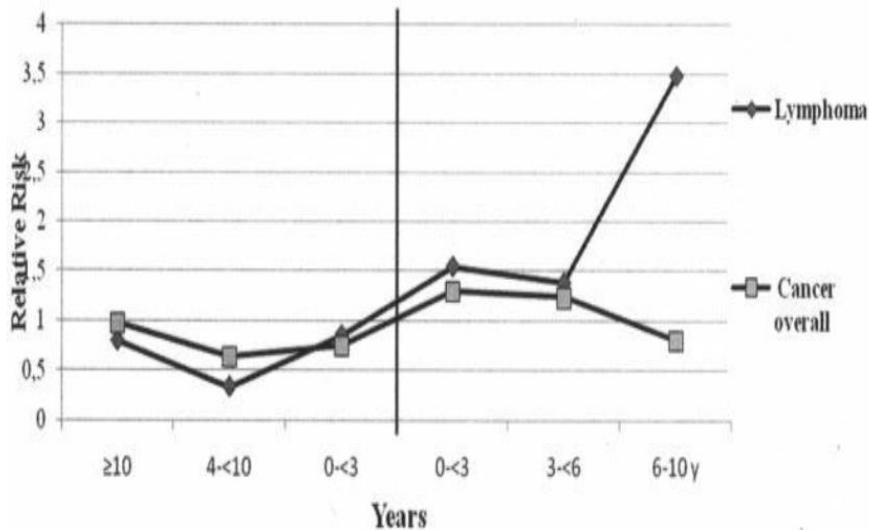
Sandri G, et al. Journal of Cancer Therapy, 2013, 4:460-465. Cush JJ, et al. DSQ 2012; 4:1-4. Smitten A, et al. Arthritis Res Ther. 2008; 10:R45

**Dane dotyczące NMSC (ang. Non-Melanoma Skin Cancer) i MSC (ang. Melanoma Skin Cancer) oraz białaczek są niejedoznaczone**

# Ryzyko rozwoju chłoniaka przed i po rozpoznaniu RZS oraz w aspekcie czasu i aktywności choroby

## Na podstawie Swedish Early Arthritis Registry

### Relative Risk of Lymphoma & Overall Cancer Before & After Diagnosis of RA



Hellgren K, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 1252-1258

### Lymphoma Risk in RA is Associated with Overall Disease Activity and Functional Class

	Cases, no. (%)	Controls, no. (%)	Unadjusted OR (95% CI)*
Inflammatory activity†			
Low	94 (25)	278 (74)	1 (referent)
Medium	196 (52)	94 (25)	7.7 (4.8–12.3)
High	86 (23)	4 (1)	71.3 (24.1–211.4)
Functional class‡			
I	34 (9)	138 (37)	1 (referent)
II	185 (49)	204 (54)	3.9 (2.4–6.3)
III	105 (28)	31 (8)	13.8 (7.2–26.2)
IV	52 (14)	3 (1)	67.5 (18.9–239.8)

\* OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

† Score reflecting the entire period from onset of rheumatoid arthritis (RA) until diagnosis of lymphoma, based on number of tender and swollen joints, erythrocyte sedimentation rate, and physician's global assessments.

‡ Defined according to the Steinbrocker criteria (32) 1 year before lymphoma diagnosis.

Baecklund E, et al Arthritis Rheum 2006; 54: 692-701

# Chorzy leczeni ADA, ETA, IFX (n=6303)

## Czas leczenia > 6 miesięcy; n=6 chłoniaków

Biologic	Lymphoma SIR (95% CI)	Malignancy SIR (95% CI)	Malignancy rate Biologic vs. Placebo
Abatacept	3.5	0.9 (0.6-1.3)	1.3% vs. 1.1%
Adalimumab	4.35 (2.6-10)	1.0 (0.7-1.3)	0.6 vs. 0.5 /100 PY
Anakinra	3.6 <sup>#</sup> (0.12 /100 PY)	ND	0.83
Certolizumab	2.06(0.42-6.02)	0.86 (0.59-1.22)	0.5 vs. 0.6 /100 PY
Etanercept	3.47 (1.6-6.59)	0.98 <sup>21</sup>	ND
Golimumab	3.8	50mg:1.46(0.87-2.3) 100mg:0.72(0.4-1.2) <sup>22</sup>	ND
Infliximab	6.4 (1.7-16.3)	0.91 (0.53-1.46)	1.31 vs. 0.46 /100 PY
Rituximab	ND	1.05 <sup>#</sup> ( 0.76-1.42)	Not increased
Tocilizumab	ND	0.80 (0.77- 0.83)	1.32 vs.1.37/100PY

Badania RCT z 2003 r.

Marriette X, et al. Ann Rheum Dis 2011;70: 1895-1904

Solomon DH, et al. Arthritis Rheum 2012;64:21-32.; www.dailymed.com



# British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (n=16726)

Table 2 Characteristics of lymphomas

	Most recent TNFi				
	αDMARD N=3367	TNFi N=11 931	Adalimumab N=4288	Etanercept N=4144	Infliximab N=3499
Total follow-up time (pyrs)	19 473	95 126	33 354	40 619	21 150
Median follow-up per subject (IQR)	6.5 (3.8, 8.0)	8.6 (6.7, 9.7)	6.2 (3.5, 8.0)	5.9 (1.4, 9.1)	8.1 (3.8, 9.2)
Lymphomas	30	84	34	29	21
Sources of reporting of lymphomas					
Cancer registry (%)	27 (90)	76 (90)	30 (88)	25 (86)	21 (100)
Subtypes of lymphoma: N (%)					
HL	5 (17)	12 (14)	4 (12)	5 (17)	3 (14)
NHL					
DLBCL	10 (33)	31 (37)	19 (56)	5 (17)	7 (33)
FL	1 (3)	18 (21)	5 (15)	6 (21)	7 (33)
CLL/small lymphocytic	3 (10)	8 (9)	2 (6)	4 (14)	2 (10)
MALToma	0	4 (5)	1 (3)	3 (10)	0
Mantle cell	3 (10)	0	0	0	0
Burkitt	1 (3)	0	0	0	0
B cell NHL NOS	5 (17)	8 (9)	2 (6)	4 (14)	2 (10)
T cell	2 (7)	3 (4)	1 (3)	2 (7)	0

Mercer LK, et al. Ann Rheum Dis 2017;**76**:497–503. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209389

# British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (n=16726)

Table 4 Association between exposure to adalimumab (ADA), etanercept (ETA) or infliximab (INF) and lymphoma

	ADAN=4288	ETA N=4144	INF N=3499
First TNFi received (censored when second biological drug started)*			
Total follow-up time (pyrs)	22 361	26 838	17 688
Number of lymphomas	20	20	18
Incidence rate per 100 000 pyrs (95% CI)	89 (55 to 138)	75 (45 to 115)	102 (60 to 161)
PD-adjusted HR (95% CI) (csDMARD referent)	1.00 (0.49 to 2.03)	1.02 (0.45 to 2.33)	0.91 (0.39 to 2.13)
Most recently received TNFi			
Follow-up time (pyrs)	33 354	40 618	21 149
Number of lymphomas	34	29	21
Incidence rate per 100 000 pyrs (95% CI)	102 (71 to 143)	71 (48 to 103)	99 (62 to 152)
PD-adjusted HR (95% CI) (csDMARD referent)	0.99 (0.52 to 1.88)	0.78 (0.37 to 1.66)	0.82 (0.37 to 1.82)
On drug (plus 90 days)*†			
Follow-up time (pyrs)	18 818	24 984	12 328
Number of lymphomas	23	10	10
Incidence rate per 100 000 pyrs (95% CI)	122 (77 to 183)	40 (19 to 74)	81 (39 to 149)
PD-adjusted HR (95% CI) (csDMARD referent)	0.77 (0.37 to 1.61)	0.41 (0.14 to 1.19)	0.75 (0.27 to 2.09)

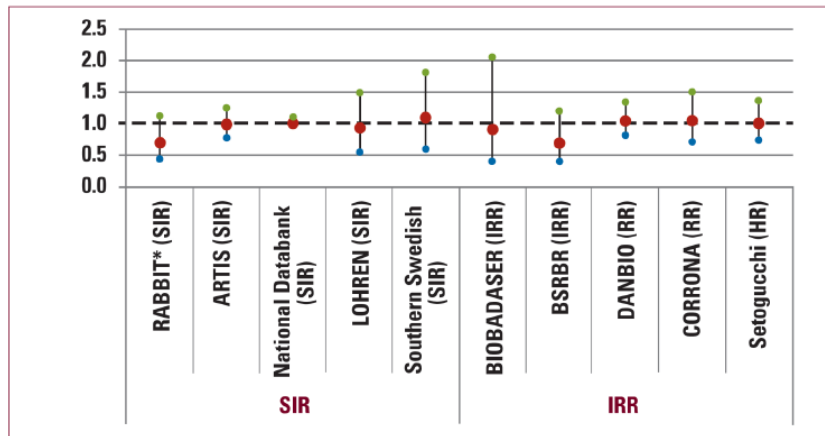
\*Time after last received consultant follow-up form excluded from these analyses.

†Includes both first and subsequent exposures to the drug.

pyrs, patient-years; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

# Ryzyko rozwoju jakiegokolwiek nowotworu po leczeniu anty-TNFalfa

## TNF Inhibitor Malignancy Risk among Worldwide Registries and Databases\*



\*Adapted from refs. 5 & 6. Abbreviations: SIR Standardized incidence ratios; RR Relative risk; IRR Incidence rate ratio; HR Hazard ratio

+ Includes <5% anakinra patients

Cush JJ, et al. DSQ 2012; 4:1-4.

- Brak wzrostu ryzyka u pacjentów z RZS leczonych biologiczne
- Ryzyko rozwoju nie jest podwyższone, ani w porównaniu do zdrowej populacji, ani do chorych na RZS nie leczonych biologicznie
- Dane z różnych rejestrów są zgodne (n=40.000), a wskaźnik SIR= $\sim$ 1,0

Furst DE, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71:i2-i45  
Hellgren K, et al. Arthritis Rheum 2010; 62: 1252-1258

# Leczenie anty-TNF alfa a ryzyko rozwoju chłoniaków

- Pacjenci otrzymujący leczenie anty-TNF alfa mają takie same ryzyko zachorowania na chłoniaka, jak pacjenci leczeni MTX czy innymi lekami csDMARDs
- Ryzyko rozwoju chłoniaków lub innych typów nowotworów nie zwiększa się w czasie podczas leczenia anty-TNF alfa

# Ryzyko rozwoju nowotworów skóry u chorych na RZS (1)

## ■ Melanoma Skin Cancer (MSC)

Outcome	Events/person years		Hazard ratio* (95% CI)
	Rheumatoid arthritis	General population	
Invasive malignant melanoma†	113/203 345	393/854 111	1.2 (0.9 to 1.5)
In situ melanoma	57/197 754	219/838 548	1.2 (0.9 to 1.7)
Invasive all site cancer	2788/196 826	9736/831 297	1.1 (1.1 to 1.2)

\*Stratified for year of inclusion and adjusted for sex and age.

†Primary outcome.

**Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden.** Pauline Raaschou, Julia F Simard, Marie Holmqvist, Johan Askling, for the ARTIS Study Group.

**BMJ 2013;346:f1939 doi: 10.1136/bmj.f1939 (Published 8 April 2013)**<sup>13</sup>

# Ryzyko rozwoju nowotworów skóry u chorych na RZS (2)

## ■ Non-melanoma Skin Cancer (NMSC)

Cancer type	No of events (person years of follow-up; No of events/100 000 person years)		Hazard ratio* (95% CI)
	Biologics-naive RA	General population	
Squamous cell cancer	847 (238 902; 354)	4168 (2 470 200; 169)	1.88 (1.74 to 2.03)
Basal cell cancer	1587 (203 215; 781)	11 073 (2 084 293; 531)	1.22 (1.07 to 1.41)

\*Adjusted for age, sex, birth year, country of birth, county of residency, and educational level.

Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden  
Pauline Raaschou, Julia F Simard, Charlotte Asker Hagelberg, Johan Askling for **the ARTIS Study Group**. *the bmj* | **BMJ 2016;352:i262** | doi: [10.1136/bmj.i262](https://doi.org/10.1136/bmj.i262)

# Leczenie anty-TNF alfa a ryzyko rozwoju nowotworów skóry

Rejestr amerykański US NDB (2007):

- wskaźnik OR dla NMSC  
(ang. Non-Melanoma Skin Cancer) = 1,5
- wskaźnik OR dla MSC  
(ang. Melanoma Skin Cancer) = 2,3
- Meta-analizy RCT dla IFX, ADA, ETA:
  - wzrost ryzyka rozwoju dla NMSC (2009, 2011)

**Nie wszystkie badania wykazują wzrost ryzyka rozwoju nowotworów skóry podczas leczenia anty-TNF alfa**

# Czy leczenie anty-TNF alfa powoduje wzrost ryzyka MSC?

Outcome	Events/person year		Hazard ratio (95%CI)	
	Tumour necrosis factor inhibitor	No biological drug treatment	Stratified for sex and adjusted for age	Fully adjusted*
Invasive malignant melanoma†	38/57 223	113/203 345	1.6 (1.1 to 2.5)	1.5 (1.0 to 2.2)
In situ melanoma	11/56 080	57/197 754	1.1 (0.5 to 2.1)	—
Invasive all site cancer	558/55 947	2788/196 826	1.0 (0.9 to 1.1)	1.0 (0.9 to 1.1)

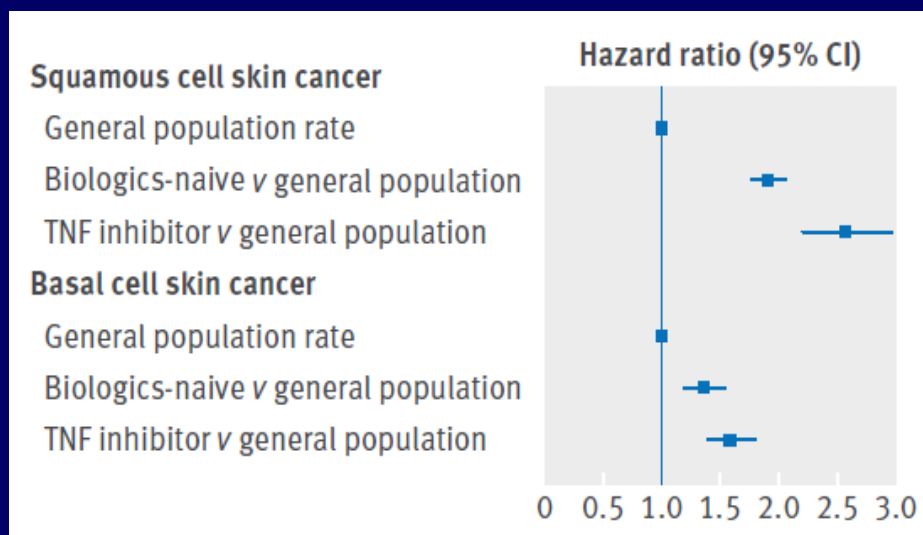
\*Stratified for year of inclusion and adjusted for sex, age, country of birth, personal history of non-melanoma skin cancer in situ, family history of melanoma, educational level, and comorbidities during follow-up (diabetes mellitus, ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and joint surgery).

†Primary outcome.

**Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden.** Pauline Raaschou, Julia F Simard, Marie Holmqvist, Johan Askling, for the ARTIS Study Group.  
**BMJ 2013;346:f1939 doi: 10.1136/bmj.f1939 (Published 8 April 2013)** <sup>16</sup>



# Czy leczenie anty-TNF alfa powoduje wzrost ryzyka NMSC?



**30% wzrost ryzyka SCC**

**1 przypadek na 1600  
leczonej pacjentów  
anty-TNF alfa**

Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden  
Pauline Raaschou, Julia F Simard, Charlotte Asker Hagelberg, Johan Askling for the **ARTIS Study Group**. *the bmj* | *BMJ* 2016;**352**:i262 | doi: 10.1136/bmj.i262

# Ryzyko nawrotu choroby nowotworowej po leczeniu anty-TNF alfa

- n=177 leczonych anty-TNF alfa
- Nawrót: 25,3/1000 pacjento-lat
- n=117 leczonych csDMARDS
- Nawrót: 38,3/1000 pacjento-lat

**IRR = 0,58 (NS)**

**Rejestr brytyjski BSRBR (n=239)  
z wywiadem choroby nowotworowej bez NMSC**

IRR - Incidence Rate Ratio

**Podobne dane wynikają z rejestru niemieckiego RABBIT (n=122) ze wskaźnikiem IRR=1,4 (NS)**

# Ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych po leczeniu innymi lekami biologicznymi niż anty-TNF alfa

- Brak wzrostu ryzyka po leczeniu RTX z sugestią roli protekcyjnej w przypadku chłoniaków
- Brak wzrostu ryzyka po leczeniu TCZ
- Brak wzrostu ryzyka po leczeniu ABT (z wyłączeniem z analiz NMSC)

R. van Vollenhoven, P. Emery, C. Bingham, *et al.*, "Extended Follow-Up of the Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis," *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 66, 2007, p. 88 . T. A. Simon, A. L. Smitten, J. Franklin, *et al.*, "Malignancies in the Rheumatoid Arthritis Abatacept Clinical Development Programme: An Epidemiological Assessment," *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 68, No. 12, 2009, pp. 1819-1826. [doi:10.1136/ard.2008.097527](https://doi.org/10.1136/ard.2008.097527) . T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, *et al.*, "Post Marketing Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan: Interim Analysis of 3881 Patients," *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 70, No. 12, 2011, pp. 2148- 2151. [doi:10.1136/ard.2011.151092](https://doi.org/10.1136/ard.2011.151092)



# ACR rekomendacje 2015

**2015 American College of Rheumatology Guideline  
for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.**

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January  
2016, pp 1–26 DOI 10.1002/art.39480 VC 2015, American  
College of Rheumatology

# Przebyta choroba nowotworowa

- Nowotwory skóry leczone w przeszłości lub nie leczone (NMSC i MSC)
  - rekomendowane jest leczenie csDMARDs niż jakiegokolwiek leczenie biologiczne
- Dowody naukowe są jednak słabe, opierają się na doświadczeniu klinicznym i dwóch retrospektywnych badaniach klinicznych

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**

# Przebyta choroba nowotworowa

- Nowotwory limfoproliferacyjne lub guzy lite (ang. solid tumors)
  - rekomendowane jest leczenie csDMARDs (także kombinowane/łączone)
  - lub leczenie RTX (chłoniaki) lub ABT lub TCZ, które jest rekomendowane bardziej niż anty-TNF alfa
- Dowody naukowe są jednak słabe, opierają się tylko na doświadczeniu klinicznym

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**



# EULAR rekomendacje 2016

**Safety of synthetic and biological DMARDs:  
a systematic literature review informing the 2016  
update of the EULAR recommendations for  
management of rheumatoid arthritis**

Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76 935-938  
Published Online First: 02 May 2017. doi:  
10.1136/annrheumdis-2016-211005

# Nowotwory (ang. malignancies)

- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. zdrowa populacja oraz vs. leczenie csDMARDs **nie powoduje** wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwory (guzy lite, rak piersi, rak płuca, rak jelita grubego)

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**



# Chłoniaki

- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. zdrowa populacja – wzrost ryzyka zachorowania: aHRs (2,3 do 5,9)
- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. leczenie csDMARDs – brak wzrostu ryzyka zachorowania

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**

# Nowotwory skóry (ang. NMSC)

- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. zdrowa populacja – wzrost ryzyka zachorowania: aHR (1,7)
- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. leczenie csDMARDs – brak wzrostu ryzyka zachorowania

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**

# Nowotwory skóry (ang. MSC)

- Leczenie bDMARDs u chorych na RZS vs. leczenie csDMARDs – wzrost ryzyka zachorowania: aHR (1,5)
- Wniosek oparty na podstawie jednego badania, ale o wysokim poziomie wiarygodności (ang. low risk of bias)

**Brak wiedzy na temat ewentualnego mechanizmu działania pronowotworowego leków biologicznych**

# Aktywna choroba nowotworowa





Serdecznie dziękuję  
za uwagę