

Biologická liečba po prekonaní onkologického ochorenia

Zlata Kmečová, Martina Škamlová
Reumatologická ambulancia
FNsP Banská Bystrica

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
- ☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	0
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	AbbVie, Novartis, MSD, Pfizer, Eli Lilly
Prednášajúci	AbbVie, Novartis, MSD, Pfizer, Eli Lilly
Akcionár	0
Konzultant/odborný poradca	0
Ostatné príjmy (špecifikovať)	0

Úvod

- malignita a reumatické choroby
- malignita v súvislosti s liečbou
- liečba po prekonanom onkologickom ochorení

Reumatoidná artritída a rakovina

- Znížené riziko rakoviny prsníka pri RA
- Ca cervixu- rôzne výsledky, ale metaanalýza nepotvrdila zvýšený výskyt oproti bežnej populácii
- GIT Ca nižšie (rektum, pečeň, žalúdok)-ale zlá prognóza (ca rekta-o 30% nižšie-NSA)
- Ca pľúc- zvýšené, najmä muži a nad 55 rokov, fajčenie, Felty sy, zlá prognóza

Seror R, Malignancy and the Risks of Biologic Therapies, Rheum Dis clin N Am43(2017) 43-64,č.1

Berghen N, Malignancies and anti-TNF therapy in RA, Clin-Rheumatol (2015) 34

Zogala RJ, Management Considerations in Cancer Patients with RA, Oncology (2017)

Wilton KM, Malignancy Incidence, Management and Prevention in Patients with RA, Rheumatol Ther (2017)

Reumatoidná artritída a rakovina

- Lymfoproliferatívne malignity- Hodgkin a NHL vyššie, lymfomy- zvýšené pri vysokej aktivite RA
- EBV lymfom podobný ako u bežnej populácie
- Myelom podobne ako u bežnej populácie
- Kožné rakoviny- MM nie je zvýšený výskyt nemelánomové kožné karcinómy súvisia skôr s imunosupresiou, včítane MTX a anti- TNF
- Iné –prostata u mužov, Ca obličiek +-
- Ak sa vyskytne malignita pri RA horšia prognóza

Seror R, Malignancy and the Risks of Biologic Therapies, Rheum Dis clin N Am43(2017) 43-64,č.1

Berghen N, Malignancies and anti-TNF therapy in RA, Clin-Rheumatol (2015) 34

Wilton KM, Malignancy Incidence, Management and Prevention in Patients with RA, Rheumatol Ther (2017)

Riziko u iných reumatických ochorení

- Je nejasné
- U AS nebolo pozorované zvýšené riziko solídnych tumorov, lymfomu alebo leukémie
- PSA riziko rakoviny je porovnateľné s bežnou populáciou, niektoré práce zvýšený lymfom
- SLE a Sjorgrenov sy –lymfom
- Systémová skleróza –solídne tumory a lymfoproliferatívne choroby ,rakovina pľúc (1,5 5x)

Reumatoidná artritída a riziko rakoviny

- U reumatických chorôb- najviac údajov je pri reumatoidnej artritíde
- Potvrdilo sa zvýšené riziko predovšetkým lymfomu, leukémie a rakoviny pľúc v porovnaní s bežnou populáciou a redukcia rizika kolorektálneho karcinómu a karcinómu prsníka

Riziko rakoviny a lieky

DMARDs	Výskyt malignity
Hydroxychlochín	nie
Sulfasalazín	nie
Azathioprin	lymfomy
Cyclophosphamid	Hematologické, urologické
Glukokortikoidy	nie
Methotrexát	MM, pľúca,, ale znižuje lymfomy
Leflunomid	nie
Cyklosporín A	nie

Biologická liečba

Liek	Výskyt malignity
rituximab	Nie (naopak využitie v liečbe lymfomov)
tocilizumab *	Nie ?
abatacept *	Nie ?
inhibítory JAK *	Nie ?

* málo údajov, resp. krátkodobosť aplikácie

Anti -TNF

- TNF inhibítory sú účinné pri zápalových reumatických chorobách
- Riziko vzniku malignity pri anti- TNF je kontroverzné a nejasné, avšak nízke a porovnateľné s rizikom pri sDMARDs
- Závisí od konkomitantnej liečby- DMARDs

Chen, Y. et al. Clin Rheumatol (2016) 35:1-18

Dixon, W. G. et al. Arthritis Care & Research 2010, 62 No. 6

Askling, J. et al., Ann Rheum Dis 2005, 64

Wilton KM, Malignancy Incidence, Management and Prevention in Patients with RA, Rheumatol Ther (2017)

- **Naše skúsenosti**

Malignita počas biologickej liečby

Pacient	Rok nar.	Dg	Onkol.dg počas BL	Biolog. liečba	Trvanie BL
M. P.	1978	AS III	MM	Anti -TNF	5 rokov
M. S.	1950	RA III	Ca pľúc	Anti- IL 6	3 roky
Ž. S.	1941	RA	GM, gr. IV	Anti-TNF	3 roky
H. K.	1949	RA	Ca jazyka T1,N0	Anti-TNF	2 roky
J.M.	1943	RA III	Ca pankreasu	Anti –IL-6	1 a pol roka
J.K.	1960	PsA	Ca recta-po 2 rokoch	Anti - TNF	Po roku znova, anti TNF - 5 rokov
E.K.	1956	RA III.	MM-po 2 rokoch	Anti –IL-6	2 roky, t. č. rituximab
F.T.	1949	AS V	Ca obličiek, počas liečby recidíva	Anti- TNF	Po roku znova- 3 roky anti TNF

Biologická liečba po prekonaní malignity

Pacient	Rok nar.	Dg,	Onkol. dg pred BL	Biolog. liečba	Trvanie BL
G.U.	1958	RA III	Ca mammae	Anti- TNF	4
R.M.	1968	PsA	Ca testes	Anti- TNF	7 rokov
I.D.	1966	RA III	Ca testes	Anti-rIL-6, abatacept	5 rokov
L.M.	1956	RA III	Ca moč mechúra	Anti -TNF	2 roky
A.M.	1968	RA	Ca moč. mechúra	Anti- TNF	5 rokov
A.N.	1966	RA II	Ca mammae	Anti- TNF	6 rokov
F.T.	1949	AS V	Ca obličiek	Anti-TNF	2 roky
J.V.	1956	PsA	Ca moč mechúra	Anti-TNF	2 roky

Kazuistika I

- 66-ročný pacient
- AS V št., periférna forma (1985)
- Liečba: nesteroidové antireumatiká,
SSZ, metotrexát /neúčinný/,
kortikosteroidy

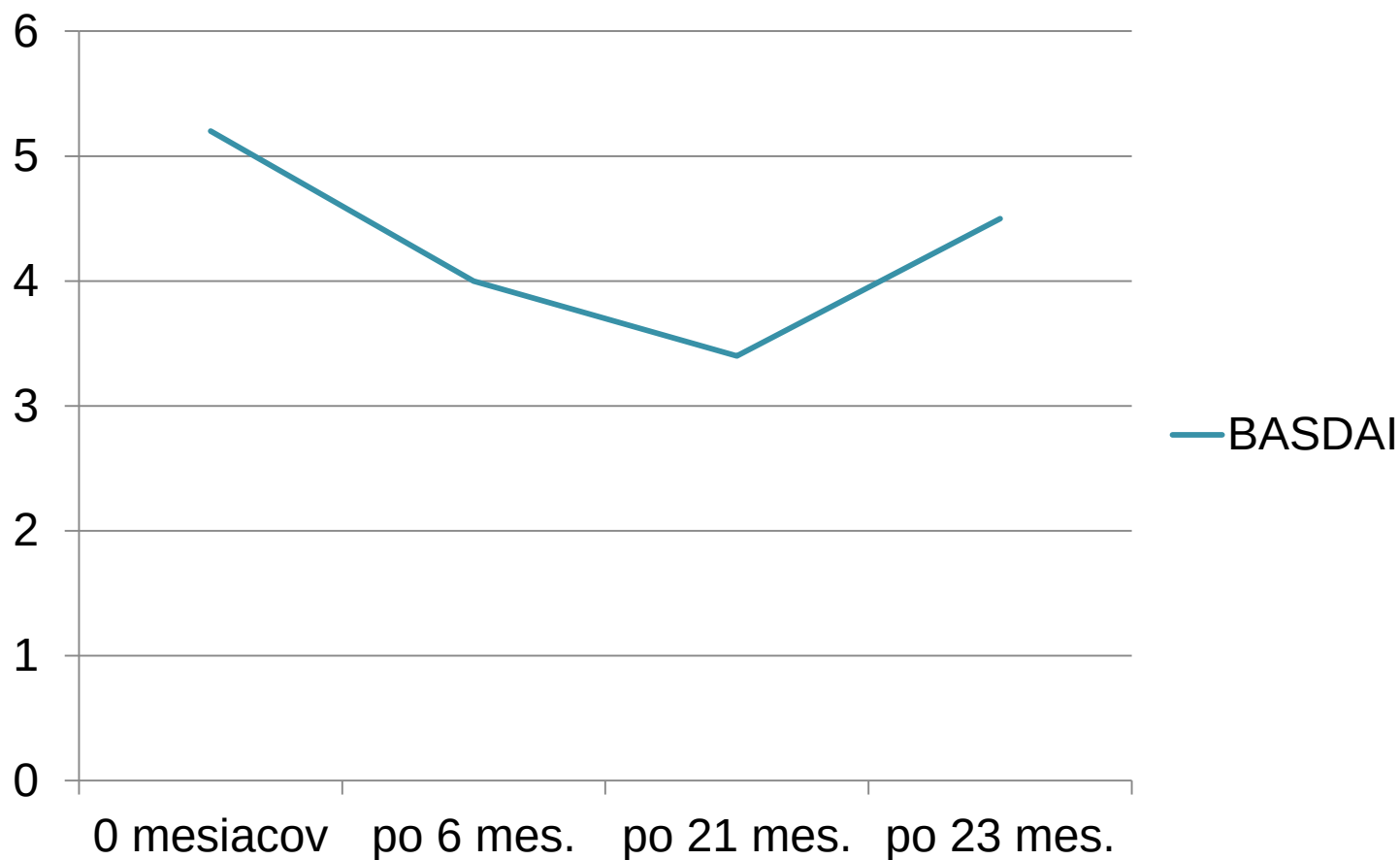
Kazuistika I

- Vysoká klinická a humorálna aktivita choroby- BASDAI 5,2, FW 88/110,CRP 130/1 hod. ,VASp 86,VAS I 61
- Hospitalizácia- vylúčená sekundárna príčina humorálnej aktivity
- Biologická liečba- anti-TNF 12/2011

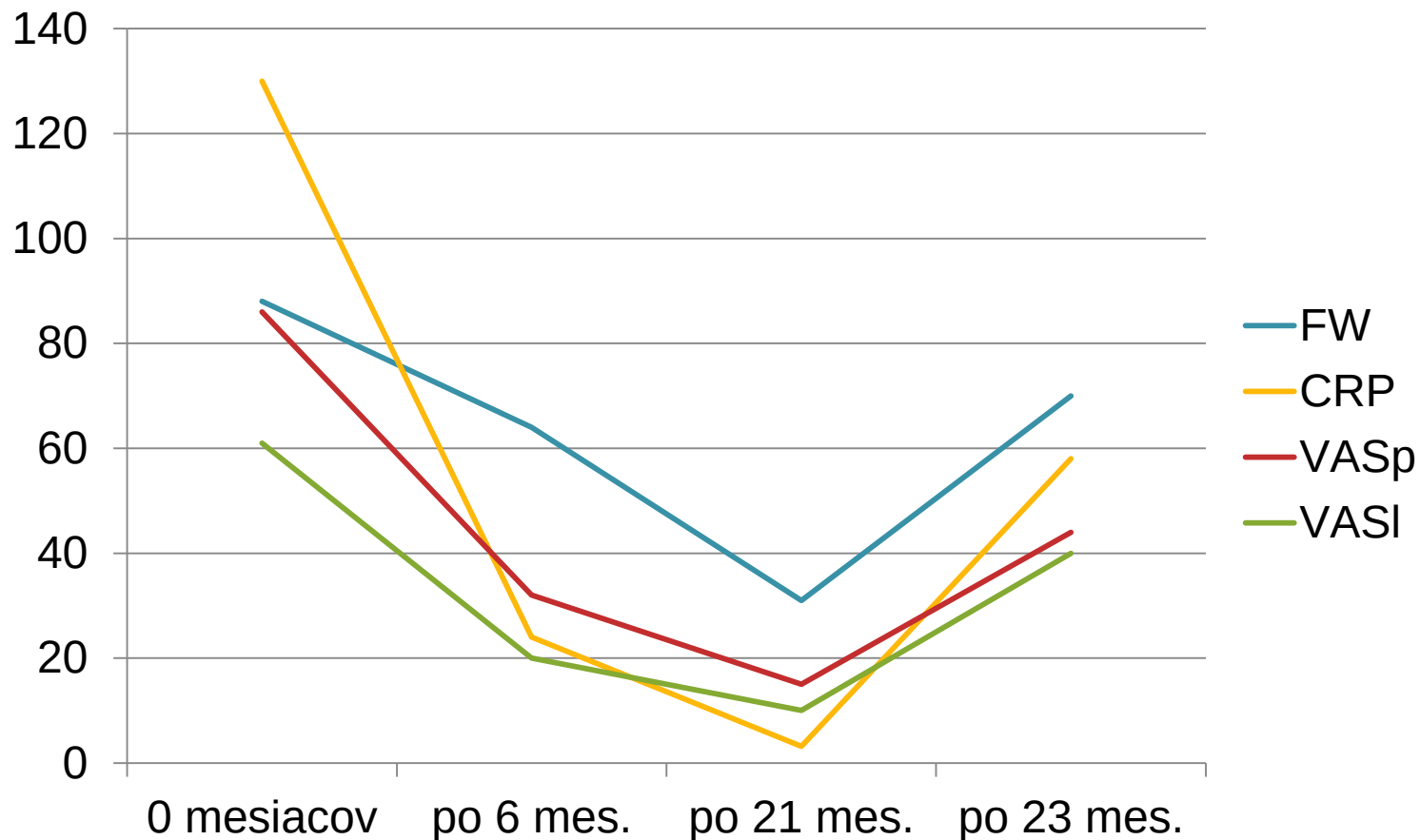
Výsledky

	0 mesiacov	po 6 mes.	po 21 mes.	po 23 mes.
BASDAI	5,2	4	3,4	4,5
FW	88	64	31	70
CRP	130	24	3,16	58
VASp	86	32	15	44
VASI	61	20	10	40

Výsledky - BASDAI



Výsledky – FW, CRP, VASp, VASI



Priebeh

- 8/2013 ukončenie liečby pre tumor pravej obličky (nephrektomia -adeno Ca T2,N0,M0) a následne papilokarcinóm ľavej obličky- parciálna resekcia, renálne funkcie v norme

Priebeh

- Po 3-4 mesiacoch znova zhoršenie stavu, vysoká humorálna a klinická aktivita výrazne obmedzená mobilita- pacient sa dožaduje vrátenia biologickej liečby
- Onkológ a nekontraindikuje biol. liečbu
- Reumatológ- NSA, kortikosteroidy
- CRP 159,85 mg/ml
- FW: 78/110
- BASDAI 7,4
- VAS pacient:100 mm, VAS lekár:98 mm

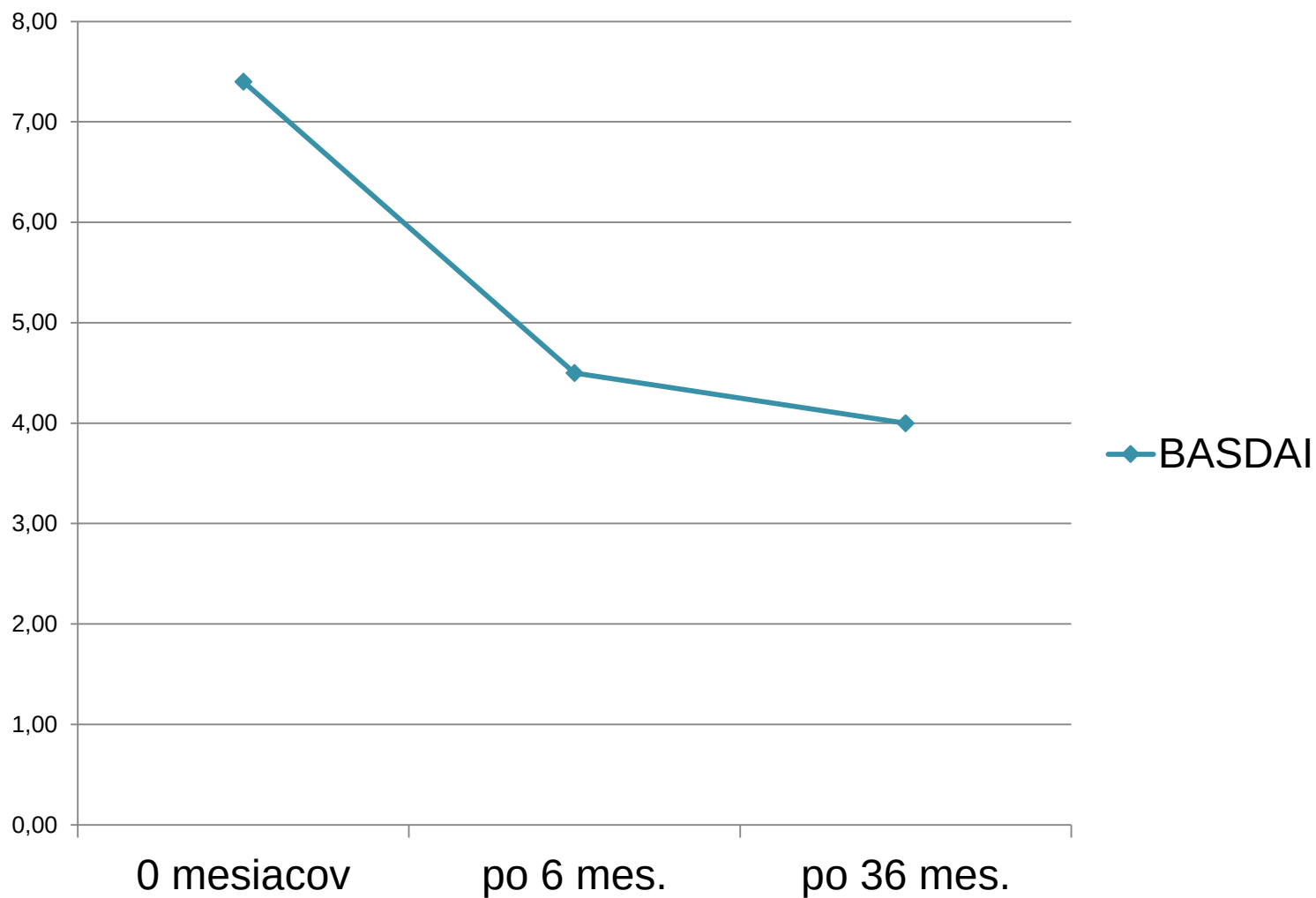
Priebeh

- Pravidelné kontroly na onkologii
- Kontrolné vyšetrenie po roku-
onkomarkery, PETCT neg.
- Pacient sa naďalej dožaduje
biologickej liečby, onkolog súhlasí
s BL
- 20.10.2014 znova zahájená BL –anti-
TNF

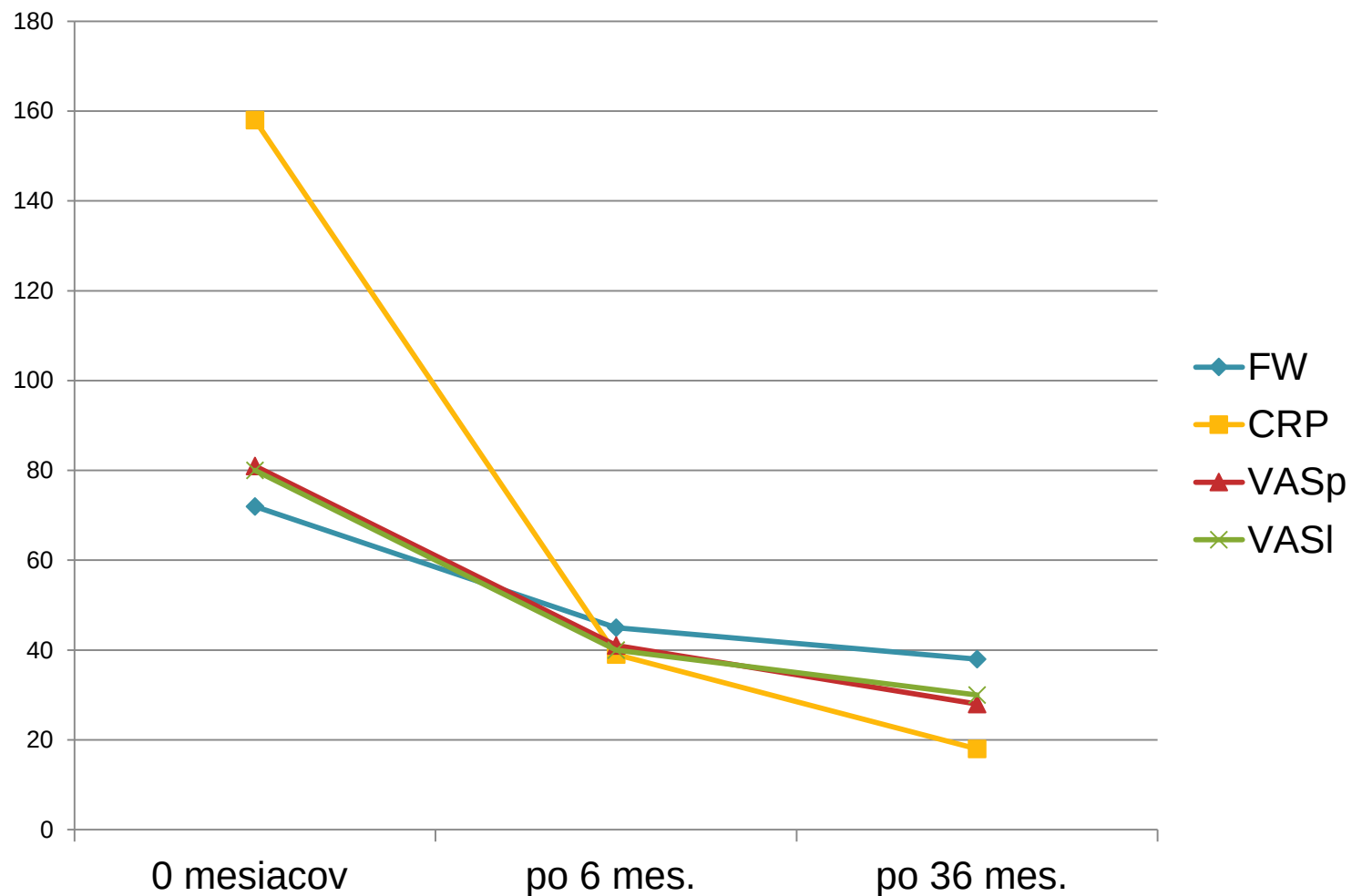
Výsledky

	0 mesiacov	po 6 mes.	po 36 mes.
BASDAI	7,4	4,5	4
FW	72	45	38
CRP	158	39	18
VASp	81	41	28
VASI	80	40	30

Výsledky - BASDAI



Výsledky - FW, CRP, VASp, VASI



Záver- prípad I

- Pokles klinickej a humorálnej aktivity choroby
- Pacient je mobilný, sebestačný
- Spokojný
- Zatiaľ bez známk relapsu malignity

Kazuistika - II

- J.V. nar. 1956,
- Dg PsA v r. 2003
- Najprv psoriáza, potom artritída

Kazuistika II

- 2003 –doteraz hydroxychlorochín
- 4/2012 -2015 sulfasalzín
- 6/2014-2015 methotrexát-intolerancia
- 2003- psoriatická artritída
- Ca moč. mechúra-3x recidíva
- 2005- infarkt myokardu
- 2003- art.hypertenzia

Kazuistika II

- Onkourológ môže byť zahájená biologická liečba
- 2015 –vysoká klinická a humorálna aktivita-DAS 28 7,2, psoriáza
- 2017 remisia
- Zatiaľ bez recidívy Ca

Diskusia

- Metaanalýza Medline od januára 2000 do júla 2015- RA, UC, CD, JIA, PsA, len 1 review AS, jedna JIA a jedna SI-ída
- Nepriamy vzťah vedúci k malignite
- Neudáva sa zvýšené riziko malignity u pacientov s RA s predchádzajúcou malignitou

Diskusia

- Asociácia medzi rizikom rakoviny a anti-TNF si vyžaduje ďalšie analýzy
- U pacientov s RA a predchádzajúcou malignitou, ktorí dostali anti-TNF nemali zvýšené riziko incidencie malignity, či však je to jednoznačne bezpečné- vyžadujú sa ďalšie štúdie
- TNF inhibítory - nie je jasný konsenzus ohľadom zvýšeného rizika lymfómov a kožných malignít u pacientov s RA

ARA

- ARA guideliny odporúčajú u pacientov s preexistujúcou malignitou nasledovné:
- solídne tumory- konvenčné DMARDs pred biologikami
- Pri lymfoproliferatívnom ochorení rituximab, alebo kombinácie konvenčných DMARS s abataceptom, alebo tocilizumabom

Zhrnutie

- Onkologické ochorenie v anamnéze nie je uvedené ako kontraindikácia biologickej liečby, včítane anti- TNF (SPC)
- ACR, EULAR neexistujú doposiaľ jednoznačné odporúčania v zmysle postupu u pacientov s onkologickým ochorením
- U onkologických chorôb, ktoré sú v remisii minimálne 5 rokov sa liečba môže nasadiť, pokiaľ s tým súhlasí onkológ aj po roku
- Potrebné individuálne posúdenie na základe spoločného konsenzu (reumatológ, onkológ, pacient)

- 
- Potrebné je dlhodobejšie sledovanie, prospektívne a štandardizované registre v prípade rizika rakoviny a anti -TNF liečby
 - Ideálne by bolo porovnať s anti-TNF naivnou populáciou



Ďakujem za pozornosť