



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Biológicos y cáncer: ¿una relación peligrosa?



M. Chaparro^{a,b,c,*} y J.P. Gisbert^{a,b,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Recibido el 27 de abril de 2016; aceptado el 13 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Cáncer;
Neoplasia;
Malignidad;
Tumor;
Biológico;
Anti-TNF α

Resumen El tratamiento con fármacos anti-TNF α ha demostrado ser eficaz en las enfermedades inmunomediadas. Los primeros casos de linfoma diagnosticados tras la comercialización de los anti-TNF α centraron el foco de atención sobre el papel de estos fármacos en el riesgo de desarrollo de tumores. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades inmunomediadas, principalmente la artritis reumatoide, los fármacos anti-TNF α no parecen aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias. Únicamente se observan resultados contradictorios en el caso del riesgo de linfoma y del cáncer de piel. No obstante, en caso de que el tratamiento con fármacos anti-TNF α incrementara el riesgo de desarrollo de estas neoplasias, la magnitud del efecto y el número absoluto de casos sería muy bajo, por lo que el beneficio de estos tratamientos supera claramente los potenciales riesgos. Finalmente, aún disponemos de pocos datos sobre el efecto de los anti-TNF α en los pacientes con antecedentes de neoplasia, pero la evidencia actual sugiere que no existe un mayor riesgo de recidiva tumoral en los pacientes expuestos a estos fármacos. No obstante, debido a que la información a este respecto es muy limitada, sería prudente evaluar cada caso de forma individualizada, teniendo en cuenta la historia oncológica y las alternativas disponibles para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;

Biologics and cancer: A risky relationship?

Abstract Anti-TNF agents have shown to be effective treating immuno-mediated diseases. The first cases of lymphoma diagnosed after the approval of anti-TNF focused their attention on the role of these drugs in the risk of tumor development. In patients with inflammatory

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariachs2005@gmail.com (M. Chaparro).

Cancer;
Neoplasia;
Malignancy;
Tumor;
Biologic;
Anti-TNF α

bowel disease and other immune-mediated diseases, especially rheumatoid arthritis, anti-TNF drugs do not appear to increase the risk of developing malignancies. Conflicting results were only observed in the case of risk of lymphoma and skin cancer. However, if the treatment with anti-TNF drugs increases the risk of development of these tumors, the magnitude of effect and the absolute number of cases would be very low, so that the benefit of these treatments clearly exceeds the potential risks. Finally, the effect of anti-TNF in patients with a history of neoplasia is poorly known; current evidence suggests there is no increased risk of tumor recurrence in patients exposed to these drugs. However, because data about this issue are scarce, it would be prudent to assess each case individually, taking into account the history of cancer and the available alternatives for the control of inflammatory bowel disease.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada, consiste en un proceso inflamatorio crónico que afecta principalmente al tubo digestivo. Debido a que en la actualidad no disponemos de tratamiento curativo, la mayoría de los fármacos empleados en su tratamiento tienen como objetivo actuar sobre el sistema inmunológico, evitando la activación anómala que presentan estos pacientes. Entre los fármacos inmunomoduladores empleados para el tratamiento de la EII se encuentran las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina), el metotrexato y los fármacos biológicos^{1,2}.

Los primeros estudios que sugirieron que el tratamiento con fármacos inmunosupresores podría asociarse con un aumento del riesgo de neoplasias procedían de cohortes de pacientes con trasplante de órganos^{3,4}. En este sentido, está bien establecido que los pacientes que han recibido un trasplante, por estar en tratamiento con fármacos inmunosupresores, principalmente azatioprina, tienen un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias que la población general, y que este riesgo depende además de la dosis y del tiempo de exposición al fármaco.

Sin embargo, el efecto de tratamientos biológicos en el desarrollo y la progresión del cáncer es controvertido. A pesar de que su potente efecto en el sistema inmunológico podría sugerir que estos fármacos facilitan la carcinogénesis, su efecto puede ser antagónico, incluso evitando la aparición y diseminación tumoral en función de los mecanismos celulares que se encuentren activados. Por otro lado, cabe destacar que existe una serie de limitaciones en los estudios que evalúan el efecto de los fármacos biológicos sobre el desarrollo de cáncer: en primer lugar, se ha descrito que la gravedad de la enfermedad, por ejemplo en la artritis reumatoide (AR), se asocia a un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer; por otro lado, en la mayoría de los casos los pacientes están o han estado expuestos al tratamiento con fármacos inmunosupresores, como las tiopurinas, que pueden aumentar el riesgo de sufrir algunas neoplasias; finalmente, teniendo en cuenta que el desarrollo de cáncer es un evento poco frecuente, la mayoría

de los estudios tienen un tamaño muestral o un seguimiento insuficiente, por lo que carecen de potencia estadística para estimar el efecto del tratamiento sobre el desarrollo de neoplasias.

En la actualidad, la mayoría de los fármacos biológicos aprobados para la EII tienen un mecanismo de acción contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α), con excepción del vedolizumab, que ha sido autorizado recientemente para el tratamiento de la EII y que se une a las integrinas $\alpha 4\beta 7$ impidiendo la migración leucocitaria a los tejidos intestinales inflamados. Debido a que la información sobre el efecto del vedolizumab en el desarrollo de cáncer es muy limitada, el presente artículo se centrará en el efecto de los fármacos anti-TNF α en la aparición de neoplasias.

Por tanto, el objetivo del presente artículo será revisar críticamente el papel del TNF α en el desarrollo del cáncer (y, por tanto, el efecto que pudieran tener los fármacos anti-TNF α en el desarrollo del mismo), analizar la evidencia publicada sobre el riesgo de cáncer asociado al tratamiento anti-TNF α y, finalmente, conocer el impacto de estos fármacos en los pacientes con antecedentes de neoplasias.

¿Cuál es el papel del factor de necrosis tumoral α en la inmunovigilancia y en la oncogénesis?

El sistema inmune tiene un papel crucial en el mantenimiento del genoma y la prevención del desarrollo de tumores; es el responsable de la detección y la eliminación de células cancerígenas, lo que se conoce como inmunovigilancia. El TNF α , que es producido por distintas células del sistema inmune, incluidos los monocitos, macrófagos y las células T^{5,6}, participa en la supresión del desarrollo y la diseminación de los tumores mediante la inducción de la apoptosis de las células cancerígenas⁵⁻⁷. El TNF α realiza sus funciones mediante la unión a 2 tipos de receptores celulares, TNFR1 y TNFR2. Aunque la afinidad por el TNFR2 es 5 veces mayor que por el TNFR1, este último es el que media la mayoría de las funciones del TNF α . Además, mientras que el TNFR1 se expresa en todos los tipos celulares, el TNFR2 se expresa únicamente en las células del sistema inmune.

La principal diferencia entre ambos receptores es el dominio de muerte, que está presente únicamente en el TNFR1. Tras la unión del TNF α al TNFR1, el TNFR1 puede reclutar secuencialmente al TRADD (dominio de muerte asociado al TNFR1), que a su vez activa a Fas, induciendo la apoptosis mediante la activación de las caspasas.

Sin embargo, el TNFR1 también puede unir a la proteína de interacción con el receptor y al factor 2 asociado al receptor, que a su vez puede asociarse a la quinasa inductora del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), que es un factor de transcripción implicado en la supervivencia celular^{8,9}. Esta naturaleza antagónica de las funciones del TNF α es la responsable de su actividad paradójica antitumoral y carcinogénica dependiendo del tipo celular y del ambiente, entre otros factores. En este sentido, aunque el TNF α fue originalmente caracterizado por causar, a altas concentraciones, la necrosis hemorrágica de tumores, actualmente se conoce que, en muchos tipos de cáncer, bajas concentraciones de TNF α aumentan el crecimiento y favorecen la progresión¹⁰.

Por otro lado, la asociación entre la inflamación y el desarrollo de cáncer está bien establecida: el estrés oxidativo puede originar alteraciones genéticas y epigenéticas que promueven la carcinogénesis. De hecho, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que más del 25% de las neoplasias son consecuencia de la inflamación crónica¹¹. En este sentido, se ha observado que la mayoría de los tumores presentan infiltración por células del sistema inmune, como las células T, los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas, que secretan citocinas que contribuyen a la supervivencia y a la progresión tumoral¹². Estudios recientes sugieren que en los procesos inflamatorios la activación del factor de transcripción NF- $\kappa\beta$ tiene un papel destacado y que esto podría ser la causa de un aumento del riesgo de neoplasias en ciertas enfermedades inflamatorias crónicas —su expresión se encuentra también aumentada en la mayoría de los tumores¹³. Por ejemplo, se ha descrito que la activación persistente de NF- $\kappa\beta$ en las células epiteliales contribuye al desarrollo de cáncer colorrectal asociado a la inflamación. Además, se ha sugerido que es el TNF α , que está elevado en la EII, el que activa la vía NF- $\kappa\beta$ en las células epiteliales del colon. Los fármacos que son capaces de inhibir la activación de esta vía, como los aminosalicilatos, han demostrado disminuir el riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con EII¹⁴. Por tanto, al contrario de lo que en un principio pudiera intuirse, el tratamiento con fármacos anti-TNF α podría incluso tener un efecto protector de la aparición de cáncer en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. De hecho, en un estudio realizado por Onizawa et al.¹⁵ se comprobó que la administración de anti-TNF α inhibía directamente la actividad NF- $\kappa\beta$ en las células epiteliales intestinales, lo que tendría un efecto protector sobre la aparición de neoplasias en estos pacientes.

En este mismo sentido, Grimm et al.¹⁶ observaron que la intensidad de la expresión de TNF α en las células tumorales de cáncer de colon tenía valor pronóstico: una mayor expresión de TNF α se asoció con una mayor probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos y de recurrencia del tumor. Según los autores, los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento contra el TNF α constituiría una alternativa prometedora en el cáncer colorrectal, sobre todo en tumores con una expresión elevada de TNF α y ganglios linfáticos afectados.

Esto mismo se ha observado en otros tipos de tumores. Así, Nakayama et al.¹⁷ evaluaron la relación de la expresión del TNF α en el citoplasma de las células tumorales del linfoma difuso de células grandes B con el pronóstico de la enfermedad. Se analizaron muestras de tejido tumoral de 62 pacientes, de los cuales el 61% eran positivos para el TNF α y el 39%, negativos. La positividad para TNF α en el tejido tumoral se asoció con una menor supervivencia global y con una menor supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

¿Podrían ser, por tanto, los anti-factor de necrosis tumoral α eficaces para el tratamiento de las neoplasias?

Los fármacos anti-TNF α podrían, al menos teóricamente, considerarse una opción terapéutica en el tratamiento de ciertos tumores. Estudios murinos han demostrado que el TNF α facilita el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis en el adenocarcinoma de páncreas, y que el infliximab y el etanercept reducirían el número de metástasis en un 70 y un 40%, así como el volumen tumoral en un 70 y 50% de los casos, respectivamente¹⁸.

El primer estudio que evaluó la eficacia de los anti-TNF α , en este caso infliximab, en el tratamiento del cáncer fue publicado por Harrison et al.¹⁹ en 2007. Se incluyeron pacientes con cáncer renal localmente avanzado o metastásico que hubieran sido refractarios al tratamiento con inmunoterapia y que tuvieran una expectativa de vida inferior a 12 semanas. Se incluyeron 19 pacientes que recibieron infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y, posteriormente, 5 mg/kg cada 8 semanas (estudio 1), y 18 pacientes tratados con infliximab 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y, posteriormente, cada 4 semanas (estudio 2). En el estudio 1, 3 pacientes (16%) presentaron respuesta parcial y 3 (16%), estabilización de la enfermedad. La mediana de duración de la respuesta fue de 7,7 meses. En el estudio 2 se consiguió la estabilización de la enfermedad en 11 pacientes (61%). La duración media de la respuesta fue de 6 meses. Los niveles de TNF α en plasma (más altos) en la visita basal se asociaron con un mayor riesgo de progresión tumoral y con una menor supervivencia. El tratamiento con infliximab fue bien tolerado por los pacientes.

Por otro lado, se ha sugerido que el TNF α confiere cierta refractariedad al tratamiento quimioterápico, por lo que los anti-TNF α podrían ser un adyuvante de la quimioterapia. Esto sería especialmente interesante en algunos tumores en los que se ha demostrado que la actividad del TNF α se asocia con una peor evolución²⁰. Por ejemplo, en el caso del cáncer de ovario, los oncovirus empleados para el tratamiento del cáncer de ovario generan una respuesta inflamatoria, liberándose diversas citocinas, entre ellas el TNF α . Salako et al.²¹ analizaron si el bloqueo del TNF α aumentaba la eficacia del tratamiento con adenovirus d/922-947 en el cáncer de ovario. Los autores observaron que, efectivamente, la inhibición del TNF α mediante la administración de anticuerpos monoclonales mejoraba la eficacia del tratamiento con adenovirus d/922-947 debido a la supresión de la transcripción de los inhibidores celulares de la apoptosis 1 y 2 (cIAP1 y cIAP2) y, por tanto, aumentaba la apoptosis mediada por caspasas en modelos murinos. Estos hallazgos sugieren que el

TNF α actúa como un factor estimulador de la supervivencia en las células de cáncer de ovario infectadas por adenovirus y que la combinación del tratamiento con fármacos anti-TNF α incrementaría la eficacia de la quimioterapia en el cáncer de ovario.

¿Está aumentado el riesgo de cáncer en los pacientes en tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral α ?

En 1998 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó 2 fármacos anti-TNF α para su uso en humanos: el infliximab y el etanercept. En los 2 primeros años tras su aprobación se registraron 26 casos de linfoma en el sistema de vigilancia postautorización de la FDA (*MedWatch*): 18 con etanercept y 8 con infliximab (3 en pacientes con artritis reumatoide y 5 en pacientes con enfermedad de Crohn)²². En el registro *MedWatch* únicamente se registran los efectos adversos que voluntariamente comunica el médico prescriptor, por lo que el número de eventos estaría probablemente infraestimado. Además, no incluye información sobre el número de pacientes expuestos a los tratamientos, por lo que no es posible calcular la tasa de incidencia de los eventos adversos. Por tanto, la información incluida en *MedWatch* no permite estimar si el riesgo de linfoma está o no aumentado en los pacientes en tratamiento con anti-TNF α pero, aun así, la FDA incluyó una advertencia en la *black box* sobre el potencial riesgo de linfoma asociado al tratamiento con anti-TNF α . Desde entonces, son numerosos los estudios basados en registros prospectivos, bases de datos poblacionales, etc., que se han realizado sobre el riesgo de cáncer, especialmente linfoma, en pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF α . En este sentido, la mayor parte de la evidencia proviene de pacientes con AR, ya que constituyen el grupo más numeroso de pacientes tratados con estos fármacos.

Con respecto a los estudios observacionales, el riesgo de linfoma asociado al tratamiento con anti-TNF α en los pacientes con AR fue evaluado por Wolfe y Michaud²³. Se incluyeron 18.572 pacientes con AR procedentes del *National Data Bank For Rheumatic Diseases* y se compararon con la población de referencia. El número de casos de linfoma esperados se obtuvo a partir del *Survey, Epidemiology, and End Results* (SEER). Como se había descrito previamente, el riesgo de linfoma fue significativamente más elevado en los pacientes con AR que en la población general (razón de incidencia estandarizada [RIE] = 1,9, intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,3-2,7). Teniendo en cuenta el tratamiento, únicamente los pacientes expuestos a fármacos anti-TNF α presentaron un mayor riesgo de linfoma que la población de referencia (RIE = 2,9, IC 95% = 1,7-4,9).

Sin embargo, otros estudios no apoyan esta asociación entre el linfoma y el tratamiento anti-TNF α en pacientes con AR. En un estudio realizado por Geborek et al.²⁴ se incluyeron 757 pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α y 800 pacientes no expuestos a estos fármacos procedentes del *South Swedish Arthritis Treatment Group Register*. En este estudio se observó que mientras que el riesgo de neoplasias en general no estaba aumentado en los pacientes tratados con anti-TNF α en comparación con la población de referencia, sí lo estaba en los pacientes con AR no expuestos

a estos fármacos (sobre todo por la presencia de neoplasias asociadas al tabaquismo). Con respecto al riesgo de linfoma, como se había descrito previamente, fue más elevado en los pacientes con AR —tanto en los pacientes expuestos a anti-TNF α como en los no expuestos— que en la población de referencia. Con relación al tratamiento, no se observó una mayor frecuencia de linfoma en los pacientes con AR expuestos a anti-TNF α en comparación con los no expuestos (*hazard ratio* [HR] = 5, IC 95% = 0,9-27,9). No obstante, los resultados con respecto al riesgo de linfoma en este estudio deben tomarse con cautela debido al limitado número de casos (5 en los pacientes expuestos y 2 en los no expuestos).

En este mismo sentido, Askling et al.²⁵ evaluaron el riesgo de linfoma en los pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α . Se incluyeron 67.743 pacientes procedentes del *Swedish Inpatient Register*, el *Swedish Early RA Register* y el *Swedish Biologics Register* (ARTIS). De la cohorte identificada inicialmente, un total de 6.604 pacientes recibieron tratamiento con anti-TNF α entre 1998 y 2006. El riesgo de linfoma en los pacientes con AR fue 3 veces mayor que en la población de referencia (riesgo relativo [RR] = 2,72, IC 95% = 1,82-4,08). Con respecto a los tratamientos, el riesgo de desarrollo de linfoma fue similar en los pacientes expuestos a fármacos anti-TNF α que en los no expuestos a estos tratamientos (RR = 1,35, IC 95% = 0,85-2,11). Además, no se observó un aumento del riesgo en función del tiempo acumulado de exposición. Tampoco se demostraron diferencias en función del tipo de anti-TNF α . Los autores concluyeron que, al igual que en el estudio de Geborek et al.²⁴, el tratamiento con anti-TNF α *per se* no aumenta el riesgo de linfoma en los pacientes con AR.

Además, se han realizado diversos estudios para conocer si pudiera estar aumentado el riesgo de otras neoplasias, distintas al linfoma, en los pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α . A partir del *Swedish Biologics Register*, el *Swedish Register of AR* y el *Swedish Cancer Registry*, Askling et al.²⁶ realizaron un estudio para evaluar si el riesgo de cáncer estaba aumentado en los pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α . Se identificaron 6.366 pacientes con AR que habían iniciado tratamiento anti-TNF α entre enero de 1999 y julio de 2006, que fueron comparados con la población de referencia y 3 cohortes distintas de pacientes con AR: una cohorte no expuesta al tratamiento anti-TNF α (n = 61.160), otra expuesta a metotrexato (n = 5.989) y una última cohorte expuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (n = 1.838). Entre los pacientes con AR en tratamiento anti-TNF α se diagnosticaron 240 cánceres a lo largo de 25.693 pacientes-año de seguimiento. El riesgo de cáncer en los pacientes con AR en tratamiento con fármacos anti-TNF α fue similar al de la cohorte con AR no expuestos a ningún tratamiento (RR = 1, IC 95% = 0,86-1,15). Tampoco se observó un aumento del riesgo de cáncer en los pacientes expuestos a metotrexato ni en los expuestos a FARME en comparación con los no expuestos a ningún tratamiento. No se observaron diferencias en los subanálisis por los distintos tipos de tumores. Con respecto al tipo de anti-TNF α (etanercept, infliximab o adalimumab), el riesgo de neoplasias en el grupo tratado con etanercept (vs. ningún tratamiento) fue más bajo que en los pacientes tratados con infliximab o adalimumab, pero estas diferencias desaparecieron tras un año de tratamiento, con un RR próximo a 1 en todos los grupos.

En este mismo sentido, Mercer et al.²⁷ analizaron el riesgo de tumores sólidos en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α en comparación con aquellos en tratamiento con FARME. Se incluyeron 11.767 pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α y 3.249 pacientes con AR en tratamiento con FARME procedentes del *British Society for Rheumatology Biologics Register*. La tasa de incidencia de neoplasias sólidas en el grupo tratado con anti-TNF α fue de 81 por 10.000 pacientes-año, y en el tratado con FARME, de 117 por 10.000 pacientes-año. No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de tumores sólidos en ambos grupos (HR=0,83, IC 95%=0,64-1,07). Por otro lado, no se observaron diferencias en cuanto al RR de desarrollo de los distintos tipos de tumores en función de la exposición, aunque se observó una tendencia a un menor riesgo de cáncer de mama y de colon en los expuestos al tratamiento anti-TNF α .

Se ha sugerido que el tratamiento con anti-TNF α podría aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de piel. Mercer et al.²⁸ evaluaron el efecto del tratamiento con anti-TNF α en el riesgo de cáncer de piel no melanoma (basocelular y escamoso). Se incluyeron 11.881 pacientes en tratamiento anti-TNF α y 3.629 en tratamiento con FARME procedentes del *British Society for Rheumatology Biologics Register*. El riesgo de este cáncer fue significativamente más alto en los pacientes con AR que en la población de referencia, con independencia del tratamiento (RIE=1,72, IC 95%=1,43-2,04 [en los tratados con anti-TNF α]; y RIE=1,83, IC 95%=1,3-2,5 [en los expuestos a FARME]). El tratamiento con anti-TNF α no se asoció con un aumento de riesgo de cáncer escamoso ni basocelular en comparación con los pacientes no expuestos a estos tratamientos.

Debido a que los ensayos clínicos incluyen un limitado número de pacientes y tienen un seguimiento relativamente corto, la frecuencia con la que se detectan eventos raros, como es el caso de los tumores, es baja. Por este motivo, Bongartz et al.²⁹ realizaron un metaanálisis para conocer el riesgo de efectos adversos (infecciones y neoplasias) en pacientes con AR en tratamiento con fármacos anti-TNF α . Se incluyeron 9 ensayos clínicos con los 2 de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α , infliximab y adalimumab, aprobados en esa fecha para el tratamiento de la AR. Los autores no consideraron los ensayos clínicos con etanercept. En este metaanálisis se observó un aumento del riesgo de cáncer en los pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF α (*odds ratio* [OR]=3,3, IC 95%=1,2-9,1). Además, el aumento de riesgo de cáncer se asoció únicamente al tratamiento con dosis altas de anti-TNF α (≥ 6 mg/kg/8 semanas en el caso de infliximab o 40 mg/2 semanas en el caso de adalimumab) (OR=4,3, IC 95%=1,6-11,8) y no en los tratados con dosis bajas (≤ 3 mg/kg/4 semanas en el caso de infliximab o 20 mg/semana en el caso de adalimumab) (OR=1,4, IC 95%=0,3-5,7), con una OR=3,4 (IC 95%=1,4-8,2) para la comparación entre ambos grupos (dosis altas vs. dosis baja). Este metaanálisis recibió duras críticas por algunos aspectos metodológicos, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela.

En ese mismo año, la FDA solicitó la realización de un metaanálisis para conocer el riesgo de cáncer asociado al tratamiento con anti-TNF α en los pacientes con AR. Siguiendo las recomendaciones de la FDA, el riesgo se ajustó

por el tiempo de exposición, se incluyeron los 3 anti-TNF α aprobados para la AR (esta vez incluyendo también etanercept) y se estimó el riesgo RR en comparación con la población de referencia comparando los casos observados con los esperados según el SEER. En el caso de infliximab, el RR de desarrollo de cáncer fue de 1 (IC 95%=0,67-1,43)³⁰, para adalimumab de 0,97 (IC 95%=0,77-1,2)³¹ y para etanercept de 0,86 (IC 95%=0,56-1,31)³², sin que se demostrara, por tanto, un aumento del riesgo de cáncer con ninguno de los 3 fármacos en comparación con la población de referencia.

En 2009, Leombruno et al.³³ estimaron, en un nuevo metaanálisis, el riesgo de efectos adversos graves (incluido cáncer) asociados al tratamiento con anti-TNF α en pacientes con AR. Se incluyeron 18 ensayos clínicos con un total de 8.808 pacientes. La estimación del riesgo de efectos adversos graves se realizó mediante metaanálisis ajustado y no ajustado por el tiempo de seguimiento y mediante un análisis combinado ajustado por tiempo de exposición. En este estudio no se observó un aumento de riesgo de linfoma, de cáncer de piel no melanoma o de cáncer en general, ni en el grupo con la dosis de anti-TNF α recomendada ni en los que recibieron dosis más altas.

Las discrepancias en los resultados entre el metaanálisis de Bongartz et al.²⁹ y de Leombruno et al.³³ pueden deberse a diversas causas, sobre todo a las diferencias en la metodología de los estudios. Además, en el metaanálisis de Leombruno et al. se incluyeron los ensayos clínicos con etanercept y algunos publicados posteriormente con infliximab y adalimumab, lo que aumenta la potencia estadística del metaanálisis para el estudio de eventos poco frecuentes.

En 2012 se publicó un nuevo metaanálisis, de Moulis et al.³⁴, que incluía 33 ensayos clínicos de los 5 fármacos anti-TNF α aprobados para el tratamiento de la AR (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab). No se observó un aumento del riesgo de cáncer en general (OR=0,93, IC 95%=0,59-1,44) ni de cáncer de piel no melanoma (HR=1,37, IC 95%=0,71-2,66).

Finalmente, en 2011 Askling et al.³⁵ publicaron un metaanálisis solicitado por la *European Medicines Agency* (EMA) a las compañías propietarias de los fármacos biológicos para conocer la asociación entre los fármacos anti-TNF α y el riesgo de cáncer. Se incluyeron un total de 74 ensayos clínicos en pacientes con AR, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. De los 15.418 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento con anti-TNF α , 130 (0,84%) desarrollaron neoplasias, en comparación con 48 de los 7.486 (0,64%) que fueron aleatorizados al grupo control. El RR de desarrollo de neoplasia asociado al tratamiento anti-TNF α fue de 0,99 (IC 95%=0,61-1,68) para todos los tumores, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. Sin embargo, el riesgo de cáncer de piel no melanoma fue más alto en los pacientes expuestos a anti-TNF α en comparación con el grupo control (RR=2,02, IC 95%=1,11-3,95). Cuando se descartaron los casos de cáncer de piel no melanoma diagnosticados en los primeros 90 días del estudio, por considerarse casos prevalentes y no incidentes, el riesgo fue similar en los pacientes expuestos a anti-TNF α y en los no expuestos (RR=2,34, IC 95%=0,96-7,38).

En conclusión, el metaanálisis publicado inicialmente por Bongartz et al.²⁹ que incluía 9 ensayos clínicos de infliximab y adalimumab sugirió un aumento del riesgo de cáncer

en los pacientes con AR en tratamiento con estos fármacos (RR=3,3). Este metaanálisis fue duramente criticado por su metodología; por ejemplo, únicamente se tuvo en cuenta el número de pacientes aleatorizados y el número de tumores diagnosticados durante el estudio, sin considerar el tiempo de exposición y el momento del diagnóstico de los tumores. Sin embargo, diversos metaanálisis publicados posteriormente no han demostrado un aumento del riesgo de cáncer en pacientes en tratamiento con anti-TNF α . Del mismo modo, aunque algún estudio ha sugerido que podría existir un aumento del riesgo de linfoma en los pacientes con AR en tratamiento con fármacos anti-TNF α , la mayoría de los estudios no han confirmado este hallazgo.

¿Existe un mayor riesgo de cáncer en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral α ?

Tal y como hemos expuesto en el apartado anterior, la evidencia demuestra que los fármacos anti-TNF α no parecen aumentar el riesgo de neoplasia, al menos en los pacientes con AR. Si bien la evidencia sobre la influencia de estos fármacos en el riesgo de linfoma y de cáncer de piel es controvertida, la magnitud del efecto parece pequeña y, por tanto, el beneficio del tratamiento supera los potenciales riesgos. No obstante, el impacto no tendría por qué ser el mismo en todos los casos, sino que podría variar en función de la indicación del tratamiento. A este respecto, Van Lümig et al.³⁶ observaron que la probabilidad de desarrollo de neoplasias bajo tratamiento anti-TNF α podría depender de la enfermedad de base, siendo, por ejemplo, el riesgo de cáncer de piel no melanoma 6 veces mayor en los pacientes con psoriasis que en pacientes con AR, en este estudio.

Diversos estudios observacionales y metaanálisis han evaluado el riesgo de cáncer asociado al tratamiento anti-TNF α en los pacientes con EII. Biancone et al.³⁷ incluyeron 404 pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab y 404 controles (pacientes con enfermedad de Crohn no expuestos a infliximab) entre 1999 y 2004. En total, 591 pacientes completaron el seguimiento en 2008. La frecuencia de neoplasia fue similar en los pacientes expuestos a infliximab (3,61%) y en los no expuestos (4,07%). No se identificó ningún tipo de cáncer que fuera más frecuente en los pacientes en tratamiento con infliximab. En 2012, este mismo grupo publicó un estudio en el que se incluyeron 1.222 pacientes con EII, de los cuales 297 habían estado expuestos a inmunomoduladores y 69 a anti-TNF α . En total, se diagnosticaron 51 neoplasias a lo largo del seguimiento. Los tumores más frecuentes fueron los del tubo digestivo y de mama; únicamente se observaron 2 casos de linfoma. En el caso de la enfermedad de Crohn, únicamente el fenotipo fistulizante se asoció a un mayor riesgo de cáncer. Ni el tratamiento con fármacos inmunosupresores ni el tratamiento con anti-TNF α se asociaron a un mayor riesgo de neoplasia. En el caso de la colitis ulcerosa, únicamente la mayor edad al diagnóstico de la enfermedad y la extensión de la misma (pancolitis vs. colitis distal) se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de tumores.

En este mismo sentido, Beigel et al.³⁸ realizaron un estudio en el que incluyeron 666 pacientes con EII, de los cuales el 39% habían recibido tratamiento con tiopurinas y el 61% tratamiento con anti-TNF α . En el análisis univariante, la edad y la edad al diagnóstico de la EII, así como el tratamiento con tiopurinas (en comparación con el tratamiento anti-TNF α), se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia.

Nyboe Andersen et al.³⁹ realizaron un estudio basado en la cohorte nacional danesa en la que se incluyeron 56.146 pacientes con EII, de los que 4.553 (8,1%) habían estado expuestos a fármacos anti-TNF α . Durante el seguimiento, 18 de los 4.553 pacientes (1,8%) expuestos al tratamiento con anti-TNF α y 3.465 de los 51.593 no expuestos (6,7%) desarrollaron neoplasias (RR = 1,07, IC 95% = 0,8-1,3). Por tanto, no se observó un aumento de riesgo de neoplasias en los pacientes expuestos a anti-TNF α en comparación con los no expuestos, ni de forma global ni en función de los distintos tipos de cáncer.

En un estudio realizado recientemente basado en el registro ENEIDA se incluyeron 11.034 pacientes con EII, de los cuales 2.386 habían estado expuestos al tratamiento con anti-TNF α ⁴⁰. Los autores observaron que la edad y el hábito tabáquico fueron los únicos factores que se asociaron con un mayor riesgo de neoplasia. El tratamiento con fármacos anti-TNF α no se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general ni con un mayor riesgo de linfoma, leucemia, cáncer de piel no melanoma o melanoma.

Finalmente, Kopylov et al.⁴¹ analizaron el riesgo de cáncer asociado al tratamiento con fármacos inmunosupresores y anti-TNF α en un total de 19.582 pacientes con EII, de los cuales el 12% habían estado expuestos al tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF α . Se observó un aumento del riesgo de linfoma únicamente en el grupo de pacientes expuestos al tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF α durante más de 3 años (OR = 8,6; IC 95% = 1,3-56). Por otro lado, ninguno de los grupos de exposición se asoció con un mayor riesgo de cáncer de colon ni de melanoma. Finalmente, el tratamiento con tiopurinas se asoció con un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, pero únicamente en los pacientes con al menos 3 años de tratamiento (OR = 1,4, IC 95% = 1,1-1,7). Además, se observó un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma en los pacientes expuestos al tratamiento combinado (con tiopurinas y anti-TNF α) (OR = 3,1, IC 95% = 1,3-7,2), pero no en los expuestos a anti-TNF α en monoterapia. Estos hallazgos sugieren que son las tiopurinas, y no los anti-TNF α , las responsables del aumento de riesgo de este tipo de tumor cutáneo.

En este sentido, el impacto del tratamiento anti-TNF α en el riesgo de cáncer de piel en los pacientes con EII fue evaluado por Long et al.⁴². Se incluyeron un total de 108.579 pacientes con EII y 434.233 individuos sin EII procedentes del *LifeLink Health Plan Claims Database*, con una mediana de seguimiento de 24 meses. En el análisis multivariante no se observó que la EII aumentara el riesgo de melanoma (RR = 1,2, IC 95% = 0,9-1,4). Sin embargo, el riesgo de cáncer de piel no melanoma fue más elevado en los pacientes con EII que en la población general (RR = 1,4, IC 95% = 1,4-1,5). Además, en esta cohorte se realizó un estudio anidado de casos y controles. El tratamiento anti-TNF α se asoció con un mayor riesgo de melanoma (OR = 1,8, IC 95% = 1,08-3,2). Los pacientes en tratamiento con tiopurinas, por el contrario, no

presentaron un mayor riesgo de desarrollar melanoma cutáneo pero sí un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (OR = 1,8, IC 95% = 1,6-2,05). La principal limitación de este estudio es que se trata de un registro de datos administrativos y no se basa directamente en la información aportada por los médicos. No obstante, este registro está validado y tiene una sensibilidad mayor del 99% y una especificidad superior al 80% para el diagnóstico de cáncer⁴².

McKenna et al.⁴³ evaluaron el riesgo de melanoma y cáncer de piel no melanoma en pacientes con EII en tratamiento con fármacos anti-TNF α incluidos en el *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS). El FAERS es un registro voluntario de acceso público para eventos adversos asociados a los distintos tratamientos. Entre los años 2003 y 2012 se incluyeron más de 3 millones de casos. De ellos, 137 pacientes presentaron melanoma, 169 cáncer de piel no melanoma y 9 pacientes, ambos. Se observó un aumento de riesgo de desarrollo de melanoma y de cáncer de piel no melanoma en los pacientes expuestos al tratamiento anti-TNF α ($p=0,035$ y $p=0,03$, respectivamente) y en los pacientes expuestos al tratamiento combinado con inmunosupresores y anti-TNF α ($p < 0,001$ y $p < 0,001$ para el melanoma y el cáncer de piel no melanoma, respectivamente). Los autores de este estudio concluyeron, por tanto, que existe un aumento del riesgo de desarrollo de melanoma y de cáncer de piel no melanoma en los pacientes con EII en tratamiento con fármacos anti-TNF α .

Sin embargo, no todos los estudios apoyan este aumento de riesgo de cáncer de piel asociado al tratamiento anti-TNF α en los pacientes con EII. En este sentido, Lichtenstein et al.⁴⁴ evaluaron la correlación entre el tratamiento con anti-TNF α y el riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad de Crohn, esta vez basándose en el registro TREAT. Se analizaron los datos de 6.273 pacientes incluidos en el registro, con una media de seguimiento de 5,2 años. En total, 3.420 pacientes (54%) habían recibido tratamiento con infliximab. La tasa de incidencia de neoplasias fue similar en los pacientes expuestos a infliximab y en los no expuestos a este fármaco. Los autores realizaron varios subanálisis en función de los distintos tipos de neoplasia, sin observarse un aumento del riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma o tumores sólidos en los pacientes expuestos a infliximab. En el análisis multivariante, únicamente la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad y el hábito tabáquico se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Nuevamente, ni el tratamiento con infliximab, en monoterapia o en combinación con inmunosupresores, ni el tratamiento con inmunosupresores en monoterapia se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

En este mismo sentido, Singh et al.⁴⁵ analizaron la influencia del tratamiento con anti-TNF α en el desarrollo de melanoma en pacientes con EII. Para ello realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 12 estudios de cohortes, con un total de 172.837 pacientes, en los que se habían diagnosticado 179 casos de melanoma. En este metaanálisis se estimó que el riesgo de melanoma en los pacientes con EII era un 37% más elevado que en la población general, ajustado por edad y sexo (RR = 1,37, IC 95% = 1,1-1,7). Únicamente 2 de los estudios incluidos evaluaron el riesgo de melanoma comparando pacientes en tratamiento con anti-TNF α con pacientes no expuestos a estos tratamientos y no encontraron diferencias (RR = 1,08, IC 95% = 0,59-1,96).

Con respecto al riesgo de linfoma en los pacientes con EII en tratamiento con fármacos anti-TNF α , los resultados son también controvertidos. Herrinton et al.⁴⁶ analizaron los datos de 16.023 pacientes con EII procedentes del *Kaiser Permanente IBD Registry*. En total, se diagnosticaron 43 casos de linfoma a lo largo del seguimiento (media de 5,8 años). El RIE de linfoma en los pacientes con EII no expuestos a anti-TNF α ni a tiopurinas fue similar al de la población general (RIE = 1, IC 95% = 0,96-1,1). De los pacientes expuestos a tiopurinas o a anti-TNF α , el 81% habían recibido solo tratamiento con tiopurinas, el 3% anti-TNF α en monoterapia y el 16% tratamiento combinado con tiopurinas y anti-TNF α . El uso de tiopurinas en el pasado se asoció con una disminución del riesgo de linfoma (RIE = 0,3, IC 95% = 0,2-0,4), mientras que el tratamiento actual se asoció con un aumento del riesgo (RIE = 1,4, IC 95% = 1,2-1,7). Con respecto a los pacientes en tratamiento con anti-TNF α , en monoterapia o combinado con tiopurinas, el RIE de linfoma fue de 5,5 (IC 95% = 4,5-6,6) en los que lo habían recibido en el pasado y de 4,4 (IC 95% = 3,4-5,4) en los pacientes en tratamiento activo. Los autores, por tanto, concluyeron que la EII *per se* no aumenta el riesgo de linfoma. Sin embargo, el tratamiento activo con tiopurinas y la exposición previa o actual a los anti-TNF α parece aumentar el riesgo de linfoma en los pacientes con EII.

En este sentido, Siegel et al.⁴⁷ realizaron un metaanálisis para conocer si el riesgo de linfoma no-Hodgkin estaba aumentado en los pacientes con EII en tratamiento anti-TNF α . Se incluyeron 26 estudios con un total de 8.905 pacientes y 21.178 pacientes-año de seguimiento. Se diagnosticaron 13 casos de linfoma no-Hodgkin entre los pacientes tratados con anti-TNF α (6,1 por 10.000 pacientes-año). La mayoría de estos pacientes habían recibido previamente tratamiento con inmunosupresores. Los pacientes con EII en tratamiento con anti-TNF α presentaban un mayor riesgo de linfoma no-Hodgkin (RIE = 3,23, IC 95% = 1,5-6,9) en comparación con la población de referencia registrada en la base de datos del SEER. Sin embargo, al comparar la incidencia de linfoma en los pacientes expuestos a anti-TNF α con la de los pacientes expuestos únicamente a fármacos inmunomoduladores procedentes del metaanálisis de Kandiel et al. y no se observaron diferencias (4 por 10.000 pacientes-año): la TIE fue 1,7 (IC 95% = 0,5-7,1). Por tanto, aunque en el metaanálisis se hubiera demostrado un aumento del riesgo de linfoma en los pacientes expuestos a anti-TNF α (la mayoría previamente expuestos a tiopurinas), no es posible atribuir este efecto a los anti-TNF α y no a los fármacos tiopurínicos.

Los estudios poblacionales y los registros tienen la ventaja de que incluyen un número elevado de pacientes y con un seguimiento más prolongado que los ensayos clínicos, pero con la limitación de que carecen de un adecuado grupo control de pacientes no expuestos al tratamiento. Por otra parte, los ensayos clínicos incluyen un limitado número de pacientes, lo que no permite detectar diferencias entre los grupos de exposición en la frecuencia de aparición de eventos raros, como las neoplasias. Por esto, es de utilidad la información aportada por los metaanálisis de los ensayos clínicos principales de los fármacos anti-TNF α . Lichtenstein et al.⁴⁸ realizaron un metaanálisis con el objetivo de conocer las complicaciones del tratamiento con infliximab en pacientes con EII en tratamiento con infliximab. Se incluyeron los

datos de 10 ensayos clínicos, con un total de 2.385 pacientes con EII. En total, 13 pacientes desarrollaron neoplasias, 2 de ellas linfoma, durante su participación en los estudios (2 tratados con placebo y 11 con infliximab). Por tanto, los autores concluyeron que el tratamiento con infliximab no parece incrementar el riesgo de neoplasias en los pacientes con EII.

En este mismo sentido, Osterman et al.⁴⁹ evaluaron el riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab. Se incluyeron 6 ensayos clínicos con 1.594 pacientes y 3.050 pacientes-año de exposición a adalimumab. Los pacientes en tratamiento con adalimumab en monoterapia no presentaron un mayor riesgo de cáncer, en comparación con la población de referencia. Sin embargo, los pacientes en tratamiento combinado (adalimumab y tiopurinas) presentaron un mayor riesgo de cáncer en general y de cáncer de piel no melanoma. Finalmente, se observó un mayor riesgo de desarrollo de cáncer en general (RR = 2,8, IC 95% = 1,07-7,4) y de cáncer de piel no melanoma (RR = 3,4, IC 95% = 1,08-11,06) en los pacientes en tratamiento combinado en comparación con los pacientes en tratamiento con adalimumab en monoterapia, sugiriendo que son las tiopurinas, y no el adalimumab, las responsables de este aumento del riesgo.

De hecho, en un metaanálisis posterior que incluyó 22 ensayos clínicos (11 con infliximab, 6 con adalimumab, 4 con certolizumab y uno con golimumab), con un total de 7.054 pacientes, el RR de neoplasias en los pacientes en tratamiento anti-TNF α en comparación con el grupo placebo fue de 0,77 (IC 95% = 0,37-1,59). Los autores, por tanto, concluyeron que el tratamiento anti-TNF α no se asocia con un aumento del riesgo de tumores en pacientes con EII. Sin embargo, el tiempo de seguimiento de los estudios no superó los 12 meses, por lo que no se puede excluir un aumento del riesgo a más largo plazo⁵⁰.

En resumen, en general no se ha observado que el tratamiento con fármacos anti-TNF α se asocie a un mayor riesgo de cáncer en los pacientes con EII. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre el efecto de estos fármacos sobre el desarrollo de cáncer de piel, sobre todo melanoma, y linfoma no Hodgkin. No obstante, la evidencia disponible señala a que en todo caso serían las tiopurinas, y menos probablemente los anti-TNF α , los responsables de este incremento de riesgo. La magnitud del efecto, aunque existiera, sería pequeña y, por tanto, el beneficio de estos tratamientos supera los potenciales riesgos.

¿Cómo es la evolución de la enfermedad tumoral en los pacientes que han desarrollado una neoplasia estando en tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral α ?

Otro aspecto interesante sería conocer si la aparición de una neoplasia en un paciente en tratamiento inmunosupresor modifica el comportamiento de la misma (modo de presentación y evolución). Raaschou et al.⁵¹ evaluaron este aspecto y compararon 302 pacientes que habían sido diagnosticados de cáncer durante el tratamiento anti-TNF α y lo compararon con 586 cánceres en pacientes que no habían recibido tratamiento con fármacos biológicos procedentes del *Swedish Patient Register* y del registro ARTIS. La distribución de

estadios tumorales al diagnóstico fue similar en ambos grupos. Se observaron 113 fallecimientos entre los pacientes con cáncer expuestos a anti-TNF α en comparación con 256 fallecimientos entre los pacientes con cáncer en el grupo no expuesto a anti-TNF α , con un RR de mortalidad asociado a la exposición al anti-TNF α de 1,1 (IC 95% = 0,8-1,6). Los autores concluyeron que los tumores diagnosticados durante el tratamiento anti-TNF α son similares a los diagnosticados en pacientes no expuestos a estos fármacos, con respecto al estadio en el momento del diagnóstico y a la supervivencia.

En este mismo sentido, en el estudio realizado por Mercer et al.²⁷, de los 563 pacientes en los que se diagnosticaron tumores sólidos a lo largo del seguimiento, 309 fallecieron a consecuencia de la enfermedad neoplásica. La mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias en la mortalidad ajustada por edad y sexo (HR = 0,9, IC 95% = 0,7-1,17).

En conclusión, anti-TNF α no parece agravar el estadio tumoral y el pronóstico en los pacientes que se diagnostican de una neoplasia mientras están recibiendo tratamiento con estos fármacos.

¿Cómo influye el tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral α en el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes con antecedentes de neoplasia?

En general, tras el diagnóstico de cáncer en pacientes en tratamiento anti-TNF α se suspende, al menos transitoriamente, dicho tratamiento. Los datos incluidos en el registro MICISTA pusieron de manifiesto que el diagnóstico de cáncer conduce a la modificación del tratamiento (disminución de la inmunosupresión) en una gran proporción de pacientes⁵². Por otro lado, en un estudio realizado en Dinamarca se observó que las pacientes con enfermedad de Crohn y cáncer de mama recibían radioterapia con menos frecuencia y tenían una mortalidad más elevada que las pacientes con cáncer de mama sin EII; esto sugiere que el hecho de padecer una EII conlleva un tratamiento insuficiente de la enfermedad oncológica, lo que va en detrimento del paciente⁵³. Por lo tanto, tanto los oncólogos como los gastroenterólogos modifican el tratamiento tanto de la EII como de la neoplasia en los pacientes con EII que han sido diagnosticados de cáncer; estas modificaciones pueden repercutir negativamente en la evolución tanto de la EII como del cáncer.

Otra cuestión es si el tratamiento con anti-TNF α aumenta el riesgo de recidiva de los tumores. Strangfeld et al.⁵⁴ analizaron los datos incluidos en el registro alemán de tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con AR (RABBIT): 5.300 pacientes en tratamiento anti-TNF α , de los cuales 124 tenían una neoplasia previa. No se observó diferencia en la tasa de recurrencia entre los pacientes expuestos a anti-TNF α y los expuestos a FARME (45/1.000 pacientes-año vs. 31/1.000 pacientes-año).

Del mismo modo, en un estudio realizado con pacientes del registro de biológicos de la *British Society for Rheumatology* se incluyeron 177 pacientes con antecedentes de cáncer en tratamiento con anti-TNF α y 177 pacientes con antecedentes de cáncer en tratamiento con FARME. La tasa de incidencia de malignidad fue de 25,3/1.000 pacientes-año en el grupo tratado con anti-TNF α y de 38,3/1.000

pacientes-año en el grupo tratado con FARME, con una tasa de incidencia ajustada por edad y sexo de 0,58 (IC 95% = 0,23-1,43) en los tratados con anti-TNF α en comparación con los FARME. Para poder interpretar correctamente los resultados de este estudio es preciso destacar que aproximadamente el 60% de los pacientes había sido diagnosticados de neoplasia más de 10 años antes de iniciar el tratamiento anti-TNF α .

Con respecto a la EII, la evidencia de la seguridad del tratamiento con fármacos anti-TNF α en pacientes con antecedentes de neoplasia es aún más escasa. Recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio CESAME, en el que se evaluó la evolución en pacientes con antecedentes de neoplasia. El 30% de los pacientes habían recibido al inicio tratamiento con tiopurinas, mientras que tan solo el 5% habían recibido tratamiento con anti-TNF α . La incidencia global de cáncer fue significativamente más alta en los pacientes que habían tenido previamente un cáncer que en los que no. Sin embargo, entre los pacientes con historia previa de cáncer no se observó diferencia en la probabilidad de desarrollo de una nueva neoplasia o de recidiva de la previa en función del tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF α ⁵⁵.

Más recientemente, Axelrad et al.⁵⁶ realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si el tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos en pacientes con EII con antecedentes de neoplasia se asociaba con un mayor riesgo de recidiva (de recurrencia del cáncer o de desarrollo de otro tumor *de novo*). Se incluyeron 255 pacientes con EII que habían desarrollado previamente neoplasias: 121 tumores sólidos, 62 tumores gastrointestinales, 55 dermatológicos y 17 hematológicos. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y el inicio del tratamiento fue corto (una mediana de 14,5 meses desde el diagnóstico de cáncer al inicio del anti-TNF α). La mediana de duración del tratamiento anti-TNF α desde el diagnóstico de cáncer fue de 45 meses. A lo largo del seguimiento, 75 pacientes (29%) desarrollaron nuevas neoplasias: 36 (14%) un nuevo cáncer y 33 (13%) recurrencia del cáncer que habían tenido previamente. Los autores constataron que la exposición a fármacos anti-TNF α o inmunosupresores no se asoció con un mayor riesgo de neoplasias en estos pacientes con EII y antecedentes personales de cáncer.

En conclusión, aunque la evidencia aún es escasa, los fármacos anti-TNF α no parecen aumentar el riesgo de recurrencia ni de aparición de neoplasias *de novo* en los pacientes con antecedentes de cáncer. No obstante, debido a que la información a este respecto es muy limitada, sería prudente evaluar cada caso de forma individualizada.

Conclusiones

El tratamiento con fármacos anti-TNF α ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. Debido a su potente efecto sobre el sistema inmunológico estos fármacos podrían, al menos teóricamente, facilitar el desarrollo de tumores, al disminuir la inmunovigilancia. No obstante, el TNF α tiene funciones antagónicas —por un lado induce la apoptosis y, por otro, mantiene la supervivencia celular—, por lo que sus efectos en el desarrollo tumoral pueden ser paradójicos e impredecibles. En general, el TNF α puede favorecer el

crecimiento y la progresión de diversos tumores e incluso conferir cierta resistencia al tratamiento quimioterápico. En los pacientes con EII y otras enfermedades inmunomediadas, principalmente la AR, los fármacos anti-TNF α no parecen aumentar el riesgo de desarrollo de neoplasias. Únicamente existen resultados contradictorios en el caso del linfoma y del cáncer de piel. No obstante, en caso de que el tratamiento con anti-TNF incrementara el riesgo de desarrollo de estas neoplasias, la magnitud del efecto y el número absoluto de casos serían muy bajos, por lo que el beneficio de estos tratamientos supera claramente los potenciales riesgos. Finalmente, aún disponemos de pocos datos sobre el efecto de los anti-TNF α en los pacientes con antecedentes de neoplasia, pero la evidencia actual sugiere que no existe un mayor riesgo de recidiva tumoral en los pacientes expuestos a estos fármacos. No obstante, debido a que la información a este respecto es muy limitada, sería prudente evaluar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la historia oncológica y las alternativas disponibles para el control de la EII.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:244–50.
2. Herrinton LJ, Liu L, Fireman B, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, et al. Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology.* 2009;137:502–11.
3. Martinez OM, de Gruijl FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8:2205–11.
4. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: Molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:24–36.
5. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol.* 2000;165:6107–15.
6. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:247–54.
7. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:308–15.

8. Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell*. 2003;114:181–90.
9. Muppidi JR, Tschopp J, Siegel RM. Life and death decisions: Secondary complexes and lipid rafts in TNF receptor family signal transduction. *Immunity*. 2004;21:461–5.
10. Maeda G, Chiba T, Okazaki M, Satoh T, Taya Y, Aoba T. Expression of SIP1 in oral squamous cell carcinomas: Implications for E-cadherin expression and tumor progression. *Int J Oncol*. 2005;27:1535–41.
11. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121:2373–80.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860–7.
13. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell*. 2004;118:285–96.
14. Itzkowitz SH. Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:1133–44.
15. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, Nagano K, Oshima S, Nemoto Y, et al. Signaling pathway via TNF-alpha/NF-kappaB in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296:G850–9.
16. Grimm M, Lazariotou M, Kircher S, Höfelmayr A, Germer CT, von Rahden BH, et al. Tumor necrosis factor-alpha is associated with positive lymph node status in patients with recurrence of colorectal cancer-indications for anti-TNF-alpha agents in cancer treatment. *Cell Oncol*. 2011;34:315–26.
17. Nakayama S, Yokote T, Hirata Y, Akioka T, Miyoshi T, Hiraoka N, et al. TNF-alpha expression in tumor cells as a novel prognostic marker for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:228–34.
18. Egberts JH, Cloosters V, Noack A, Schniewind B, Thon L, Klose S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res*. 2008;68:1443–50.
19. Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, Hoare S, Edmonds K, Li NF, et al. Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: Two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J Clin Oncol*. 2007;25:4542–9.
20. Lo SZ, Steer JH, Joyce DA. TNF-alpha renders macrophages resistant to a range of cancer chemotherapeutic agents through NF-kappaB-mediated antagonism of apoptosis signalling. *Cancer Lett*. 2011;307:80–92.
21. Salako MA, Kulbe H, Ingemarsdotter CK, Pirlo KJ, Williams SL, Lockley M, et al. Inhibition of the inflammatory cytokine TNF-alpha increases adenovirus activity in ovarian cancer via modulation of clAP1/2 expression. *Mol Ther*. 2011;19:490–9.
22. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3151–8.
23. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740–51.
24. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson I, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor 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.
25. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forede M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: Relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:648–53.
26. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, et al. 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.
27. Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. 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.
28. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: Longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:869–74.
29. 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.
30. Disponible en: http://www.remicade.com/global/hcp/hcp_PI.jsp
31. Disponible en: <http://www.humira.com/>
32. Disponible en: <http://www.enbrel.com/Epi>
33. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136–45.
34. Moulis G, Sommet A, Bene J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL, et al. Cancer risk of anti-TNF-alpha at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: A meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS one*. 2012;7:e48991.
35. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons 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.
36. Van Lümmig PP, Menting SP, van den Reek JM, Spuls PI, van Riel PL, van de Kerkhof PC, et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:752–60.
37. Biancone L, Zuzzi S, Ranieri M, Calabrese E, Onali S, Ascolani M. Fistulizing pattern in Crohn's disease and pancolitis in ulcerative colitis are independent risk factors for cancer: A single-center cohort study. *J Crohns Colitis*. 2012;6:578–87.
38. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:735–44.
39. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014;311:2406–13.
40. Chaparro M, Benítez JM, López-García A, Juan A, Guardiola J, Mínguez M, et al. Extracolonic neoplasias in inflammatory bowel disease patients: Data from the GETECCU ENEIDA registry. *Gastroenterology*. 2015;148:S230–1.
41. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, Seidman E, Bitton A, Afif W. Risk of lymphoma, colorectal and skin cancer in patients with IBD treated with immunomodulators and biologics: A Quebec Claims Database Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1847–53.
42. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143:390–990.
43. McKenna MR, Stobaugh DJ, Deepak P. Melanoma and non-melanoma skin cancer in inflammatory bowel disease patients following tumor necrosis factor-alpha inhibitor monotherapy and in combination with thiopurines: analysis of the Food and

- Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23:267–71.
44. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: Results from the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:212–23.
 45. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:210–8.
 46. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2146–53.
 47. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:874–81.
 48. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1051–63.
 49. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:941–9.
 50. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:447–58.
 51. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study Group. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1812–22.
 52. Bernheim O, Colombel JF, Ullman TA, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz SH. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut.* 2013;62:1523–8.
 53. Sogaard KK, Cronin-Fenton DP, Pedersen L, Sørensen HT, Lash TL. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:519–25.
 54. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. 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.
 55. Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut.* 2014;63:1416–23.
 56. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:58–64.