

Terapias Biológicas y Cáncer

Maria E. Suarez-Almazor, MD, PhD

Professor of Medicine

University of Texas MD Anderson Cancer Center

Tópicos

- Reumatología y cáncer
- Inmunidad tumoral
- Agentes biológicos
- AR y cáncer
- Biológicos y cáncer

Reumatología y Cáncer

UT MD Anderson Cancer Center

- Afiliación a la Universidad de Texas (publica)
- NCI Comprehensive Cancer Center
- Atención
 - Prevención
 - Diagnostico
 - Tratamiento
 - Cuidados paliativos
 - Seguimiento de sobrevivientes
- 74,000 pacientes por año
 - ✓ 27,000 nuevos pacientes
 - ✓ 11,000 participan en ensayos clínicos
- Prevalencia AR 0.5% ~ 350 pacientes con AR

UT MD Anderson Cáncer Center

- Internación: 512 camas
- 15,000 empleados
- + 1000 residentes y fellows
- 1000 médicos
- 100 internistas y especialistas Med Interna
 - ✓ Hospitalista
 - ✓ Emergencias
 - ✓ Quimio ambulatoria
 - ✓ Consultas Medicina Interna y especialidades
- 3 reumatólogos

GIM Section of Rheumatology

N of 3



Linda Lu, MD, PhD



Javier Berrios-Rivera, MD

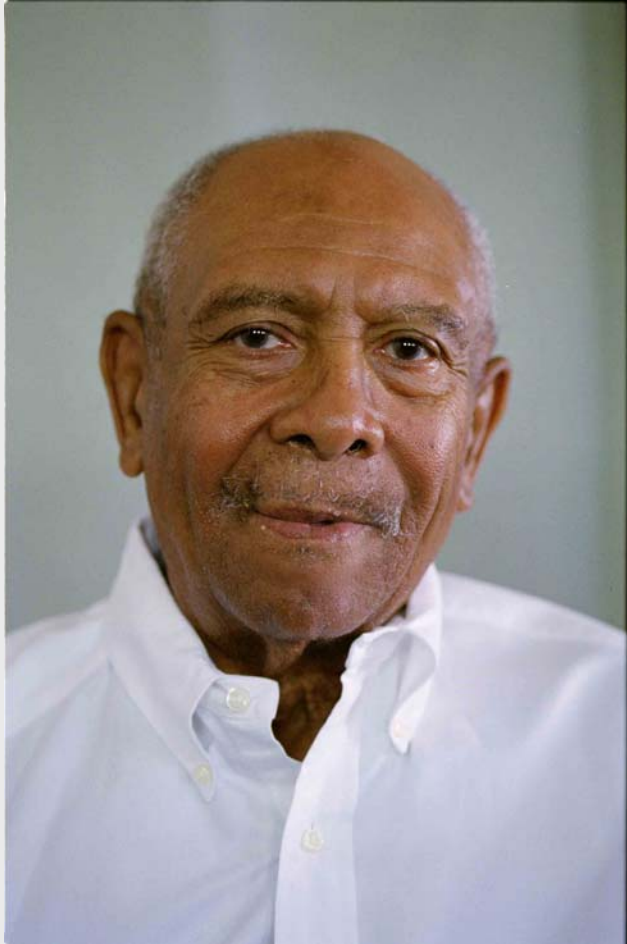
Reumatología y cáncer

- Tratamiento de enfermedades reumáticas en pts con cáncer
- Síndromes paraneoplásicos
- Prevención, diagnóstico y tratamiento de cáncer en pts reumáticos
- Enfermedades huérfanas (e.g. sarcoidosis, amiloidosis)
- Sobrevivientes - efectos de tratamiento de larga duración: OP, radiación
- Transplantes célula madre y GVHD

Reumatología y cáncer

- Tratamiento de enfermedades reumáticas en pts con cáncer
- Síndromes paraneoplásicos
- Prevención, diagnóstico y tratamiento de cáncer en pts reumáticos
- Enfermedades huérfanas (e.g. sarcoidosis, amiloidosis)
- Sobrevivientes - efectos de tratamiento de larga duración: OP, radiación
- Transplantes célula madre y GVHD

Caso 1



- Mr. Smith 64 años
- AR por 10 años
- Hace 3 años comienza etanercept con excelente respuesta
- Hace 2 meses: fiebre, malestar, linfadenopatía cervical
- Biopsia: linfoma NH

Fue el etanercept?

Debe seguir Mr.
Smith con
etanercept?

Si no, como debe
tratarse?

Caso 2



- Mrs. Jones tiene 48 años
- AR larga duración
- Inicia infliximab hace 5 años
- Cefaleas desde hace 2 meses
- Glioblastoma multiforme
- Discontinuamos IFX
- Resección total

Fue el IFX?

Reiniciamos IFX?

Caso 2



- Mrs. Jones tiene 48 años
- AR larga duración
- Inicia infliximab hace 5 años
- Cefaleas desde hace 2 meses
- Glioblastoma multiforme
- Discontinuamos IFX
- Resección parcial, queda tumor

Reiniciamos IFX?

Caso 3



- Mrs. Garcia tiene 64 años
- AR hace 3 años, erosiones, DAS 5
- Falta de respuesta a MTX, LEF, prednisona, SFZ, terapia combinada
- Hx de cancer de mama hace 7 años T1 N1 M0, ES neg Her2/Neu pos
- No hay recurrencias

Biologicos?

Caso 3

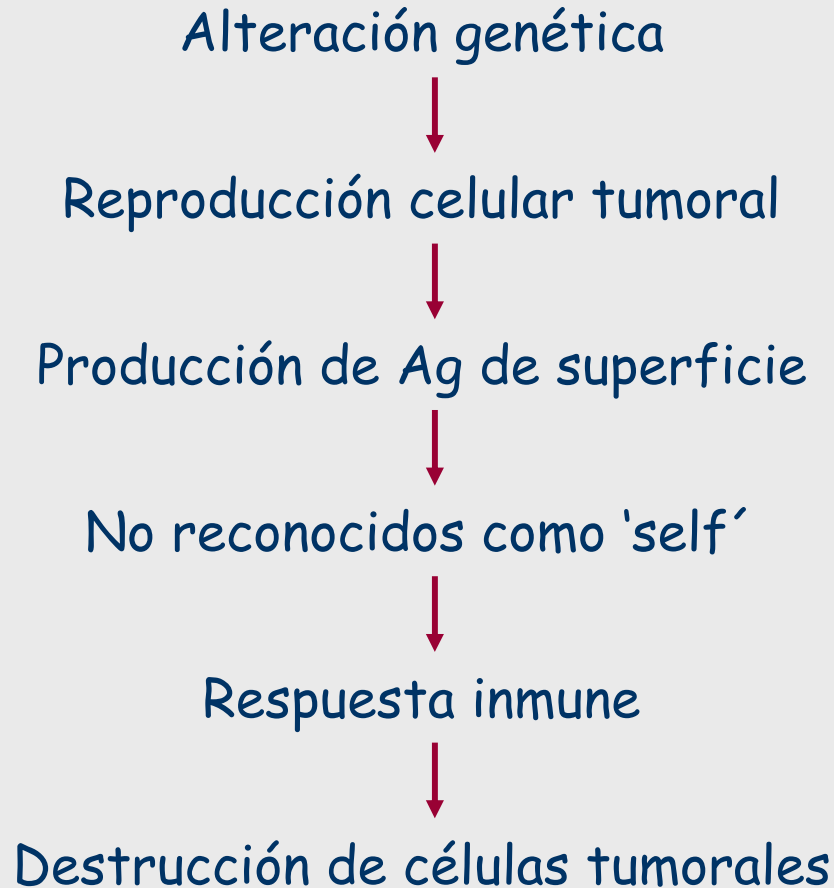


- Mrs. Garcia tiene 64 años
- AR hace 3 años, erosiones, DAS 5
- Falta de respuesta a MTX, LEF, prednisona, SFZ, terapia combinada
- Hx de cancer de mama hace 7 años T1 N1 M0, ES neg Her2/Neu pos
- Nódulo supraclavicular, recibe herceptina

Biologicos?

Inmunidad tumoral

Cáncer e inmunidad



Antígenos tumorales

- Específicos
 - ✓ En células tumorales
 - ✓ No están en células normales
 - ✓ Mutaciones somáticas (e.g. RX)
- Asociados
 - ✓ En células tumorales
 - ✓ En algunas células normales

Antígenos tumorales específicos

- Evocan respuesta citotóxica CD8
- Células citotóxicas de animales inmunizados destruyen tumor in vitro
- Inmunización con ag tumorales producen resistencia a implantes de tumor in vivo
- Transfusión de cel T singeneicas sensibilizadas previene crecimiento in vivo

Antígenos específicos tumorales

- No todos tienen un rol
 - ✓ patogenético
 - ✓ inmune
- Buenos marcadores
- Ejemplo: antígenos embrionarios no expresados en célula adultas normales
 - ✓ CEA: carcinoembrionario
 - Normal en tracto digestivo embrionario
 - Marcador en tumores GI, páncreas, cirrosis
 - ✓ AFP: alfafetoproteína
 - carcinoma hepatocelular

Evidencia circunstancial de respuesta inmune en tumores

- Regresión espontánea
- Regresión de metástasis después de resección del primario
- Quimioterapia (destrucción total???)
- Infiltración mononuclear en tumor
- Tumores en inmunosupresion
- Tumores y envejecimiento (células, pero también sistema inmune)

Inmunosupresion

- 5% con inmunosupresion congénita desarrollan cáncer temprano
- Cáncer en transplantados
- SIDA
 - ✓ Linfomas B
 - ✓ Kaposi

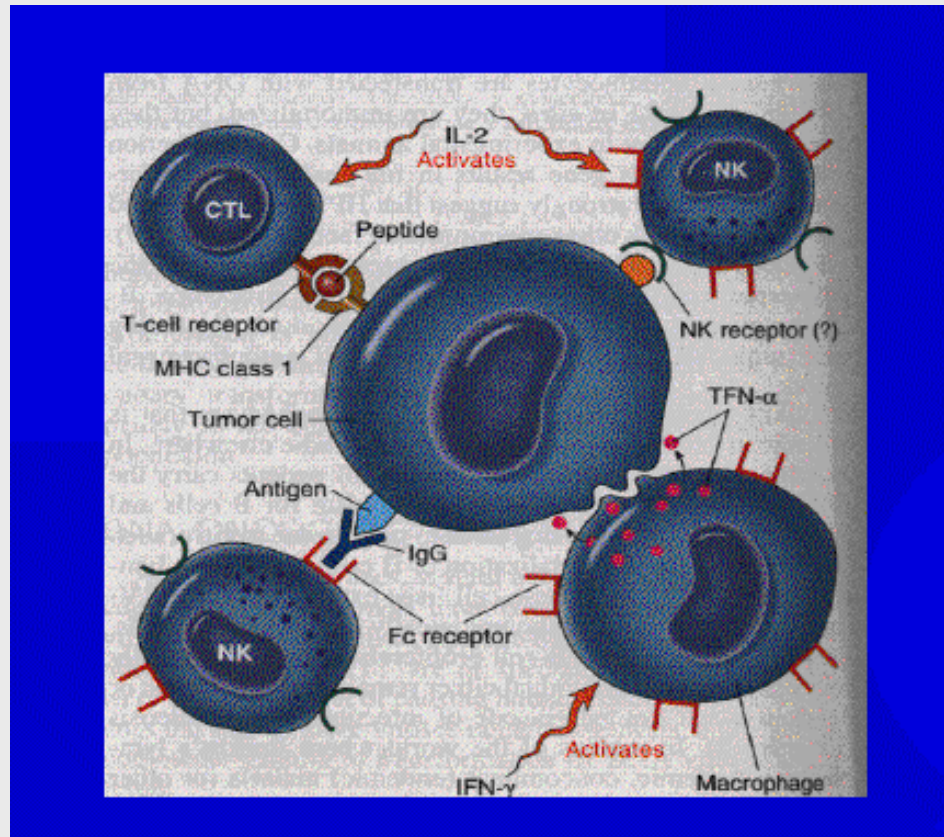
Inmunidad tumoral celular

- Linfocitos NK
 - ✓ 1ra línea de defensa - no específica
- Células dendríticas - activan CTL
- CTL - Linfocitos T citotóxicos
 - ✓ ++ virus (EBV, HPV)
 - ✓ Células tumorales
- LAK - Lymphokine-Activated Killer
- Macrófagos
 - ✓ activados por NK y cel T, a través de $IFN\gamma$
 - ✓ lisis mediada por anti-TNF α

Inmunidad tumoral humoral

- Opsonización y fagocitosis
- Complemento
- Acción sobre adhesión celular

Inmunidad tumoral



Agentes Biológicos

Agentes biológicos en uso

- Anti-TNF alfa
 - ✓ MAb Humano : adalimumab
 - ✓ MAb Murino/humano : infliximab
 - ✓ Receptor soluble: etanercept
- Antagonista IL-1 (ILRa): anakinra
- Anti CD20 (B): rituximab
- Anti CD80/CD86 en APC: inhibición de coestimulación: abatacept

Nuevas terapias: anti-TNF

■ Anti-TNF PEG Conjugates

- ✓ Certolizumab pegol (CDP870)
- ✓ Longer $\frac{1}{2}$ life
- ✓ Less AE
- ✓ Phase III

■ Anti-TNF α : second generation

- ✓ Golimumab (CNTO148)
- ✓ Human Monoclonal Ab
- ✓ Longer $\frac{1}{2}$ life
- ✓ SC
- ✓ Phase III

Nuevas terapias – Antagonistas de interleukinas

■ Anti- IL-6

✓ Tocilizumab:

- Humanized anti-IL-6 Receptor monoclonal IgG1 antibody (MRA)
- Inhibits IL-6 signaling by disrupting receptor assembly
- Phase III

■ Anti- IL-15

✓ AMG714 (previously HuMax-IL15)

- Fully human IgG1 monoclonal anti-IL-15 antibody
- Neutralizes soluble and membrane-bound IL-15 *in vitro*
- Phase II

Otras nuevas terapias

■ Belimumab

- ✓ Ab monoclonal contra BLys

■ Estrogen Receptor β (ERB-041)

- ✓ Reducen la proliferacion de sinovial y formacion de panus
- ✓ Fase II

■ A3 adenosine receptor (A3AR) agonist

- ✓ CF101
- ✓ Molecula que suprime in vitro la produccion de TNF-alfa
- ✓ Fase II

Uso de biológicos en cancer

- Rituximab
 - ✓ Linfoma
- Anti-TNF
 - ✓ GVHD
 - ✓ Linfoma a células T cutáneo
 - ✓ Metástasis óseas
 - ✓ Caquexia??
- Uso en enfermedad paraneoplásica???

AR y cancer

Franklin J, A&R 2007

- Inglaterra
- 2,105 pts con poliartritis inflamatoria dx entre 1990 y 1999
- Incidencia de tumores sólidos similar a población general
- Incidencia de linfoma aumentada
- Mortalidad a 5 años aumenta en 40% (HR 1.4)

Llorca J, Semin Arthritis Rheum 2007

- 182 pts con AR seguidos 9a
- Noroeste de España
- Mortalidad por cáncer ajustada por sexo y edad similar a población normal
- Aumento en pts con inflamación crónica (CRP, ESR)

Linfoma y AR*

Reference	SIR	Lower CL	Upper CL
Isomaki	2.7	1.9	3.7
Gridley	1.9	1.3	2.6
Mellenkjaer	2.4	1.9	2.9
Thomas	2.1	1.7	2.6
All	2.2	2.0	2.5

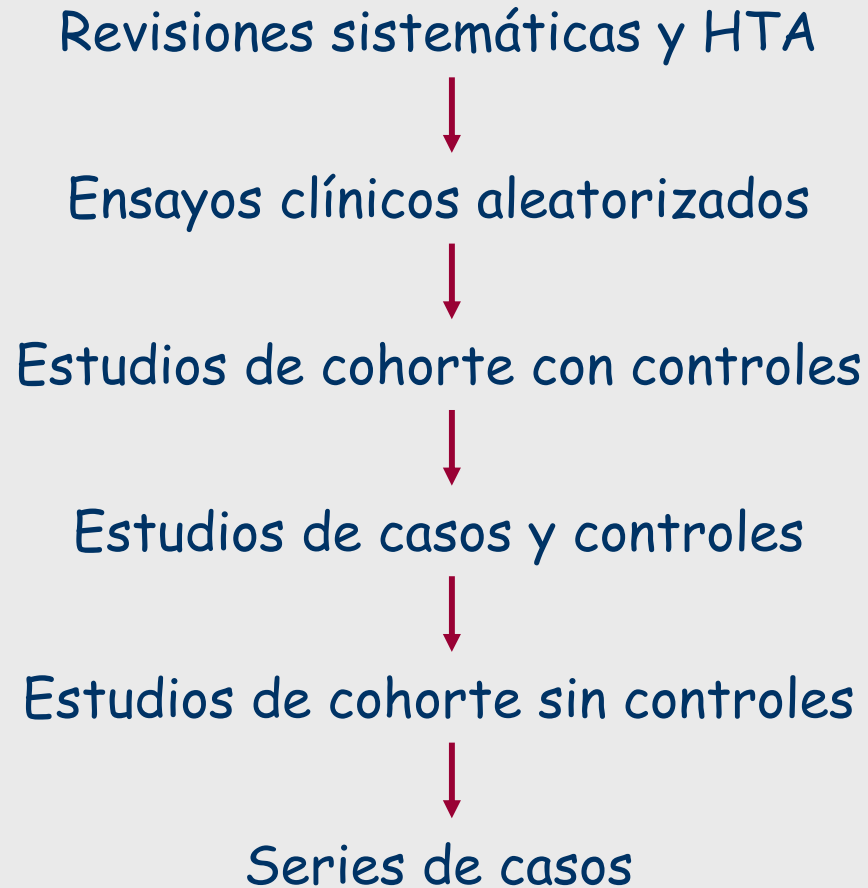
*Based on data generated prior to the availability of TNF antagonists

Cancer & Biologicos

Dudas

- Causan cáncer los agentes biológicos?
- Si no lo causan, aceleran su curso?
- Debemos discontinuar los biológicos en paciente con cáncer activo?
- Podemos tratar a pacientes con Hx de cáncer con biológicos?
- Como medimos el riesgo/beneficio?

Jerarquía de evidencia



Evidencia

- ++ Anti-TNF
- Incidencia de cáncer
- Pocos datos sobre efectos en cáncer existente
- Pocos datos sobre otras terapias
 - ✓ MTX
 - ✓ Esteroides
- Efectos de combinación de agentes

CADTH - HTA

- 3620 REFERENCIAS
- 17 con información sobre cáncer
 - ✓ 9 ensayos de 12 meses o mas
 - ✓ 4 reportes de fármaco vigilancia
 - ✓ 2 estudios observacionales
 - ✓ 2 series de casos

Ensayos clínicos

- Anti-TNF 40/3037 : 1.3%
- Controles 9/1441 : 0.6%

- Riesgo es doble

Farmacovigilancia y registros

- Riesgo de linfoma
 - ✓ RR: 11.5
 - ✓ RR: 2.9
 - ✓ RR: 1.9
- Para tumores sólidos
 - ✓ RR ~ 1

Incidencia de cancer con antagonistas de TNF en AR

Randomized controlled RA trials			
	Adalimumab	Infliximab	Etanercept
Patients (patient-years)	2468 (4870)	1298 (2458)	3389 (8336)
Total malignancies			
▪ Observed	46	21	55
▪ Expected	45.82	19.25	56.2
▪ SIR	1.0	1.1	0.98
Lymphomas			
▪ Observed	10	4	6 ⇒ 9
▪ Expected	1.8	0.63	2.59
▪ SIR	5.42	6.35	2.31 ⇒ 3.47

Síntesis de ensayos clínicos

Source	Anti-TNF-Treated Participants (n = 3493)			Controls (n = 1512)	
	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Dosage	Time of Diagnosis, wk	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Time of Diagnosis, wk
Mairi et al, ²² 1998	0			0	
Lipsky et al, ⁹ 2000	1 Lymphoma 1 Rectal carcinoma 1 Breast cancer 1 Malignant melanoma + squamous cell carcinoma 1 Basal cell carcinoma + recurrence	Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk	26 26 19 26 8	0	
Furst et al, ⁸ 2003	1 Basal cell carcinoma† 1 Lymphoma (T cell) 1 Basal cell carcinoma† 1 Basal cell carcinoma† 1 Lymphoma (large B cell)†† 1 Lymphoma (large B cell)††	Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk	3 9 10 19 38 97	0	
Van de Putte et al, ¹⁰ 2003	0			0	
Weinblatt et al, ¹¹ 2003	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 80 mg every other wk	18	0	
Keystone et al, ⁶ 2004	1 Seminoma 1 Basal cell carcinoma† 1 GI adenocarcinoma 1 Lymphoma (mixed B cell) 1 Basal cell carcinoma† 1 Basal cell carcinoma† 1 Squamous cell carcinoma† 1 Breast cancer 1 Lymphoma (B cell)†† 1 Lymphoma (Hodgkin)†† 1 Lymphoma (mixed B cell)††	Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk	8 8 14 21 22 27 28 43 67 88 114	1 Basal cell carcinoma	24
St Clair et al, ⁷ 2004	1 Leukemia 1 Endometrial cancer 1 Pancreatic cancer 1 GI adenocarcinoma	Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk	52 3 15 45	0	
Van de Putte et al, ²³ 2004	1 Cholangiocarcinoma 1 GI adenocarcinoma 1 Squamous cell carcinoma 1 Basal cell carcinoma 1 Lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue)††	Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 20 mg every other wk NA	2 9 7 20 102	1 Basal cell carcinoma	6
Westhovens et al, ²⁴ 2004	1 Lung cancer 1 Lung cancer 1 Lymphoma	Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 3 mg every 8 wk	6 6 7	1 Renal cell carcinoma	6

Abbreviations: GI, gastrointestinal tract; NA, data not available; TNF, tumor necrosis factor.

*Among participants who received at least 1 dose of the study drug.

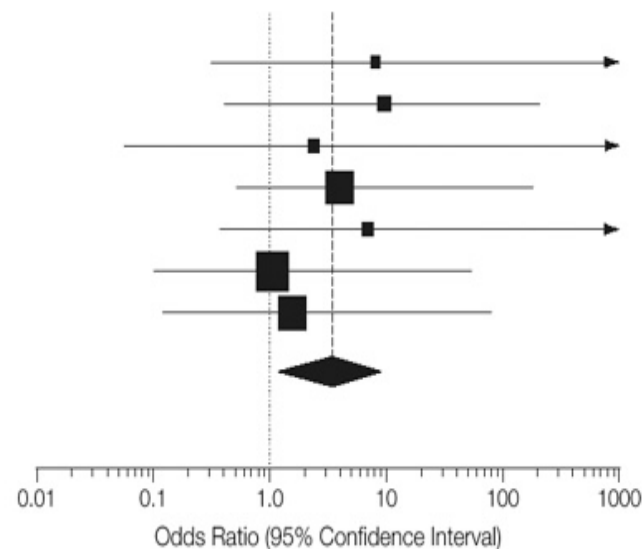
†Not reported in original publication; on file with US Food and Drug Administration (http://www.fda.gov/Htt94332169o_Htt94332169hrms/dockets/ac/03/briefing/3990B1_01_C--_Htt103512168_Htt103512168HUMIRA.Med.Review.pdf).

‡During follow-up, after actual trial period; not included in the meta-analysis.

Anti-TNF vs control

Source	Malignancies, No./Total		Odds Ratio (95% Confidence Interval)
	Anti-TNF	Placebo	
Lipsky et al, ⁹ 2000	5/342	0/86	7.57 (0.30-Infinity)
Furst et al, ⁸ 2003	4/318	0/318	9.11 (0.40-199.49)
Weinblatt et al, ¹¹ 2003	1/209	0/62	2.29 (0.06-Infinity)
Keystone et al, ⁶ 2004	8/419	1/200	3.87 (0.51-172.73)
St Clair et al, ⁷ 2004	4/749	0/291	6.58 (0.36-Infinity)
Van de Putte et al, ³³ 2004	4/434	1/110	1.01 (0.10-50.39)
Westhovens et al, ³⁴ 2004	3/721	1/361	1.50 (0.12-79.18)
Total	29/3192	3/1428	3.29 (1.19-9.08)

Test for overall effect:
Mantel-Haenszel $\chi^2 = 5.2$; $P = .02$



TNF indicates tumor necrosis factor. Size of the data markers is proportional to the statistical weight of the trial.

Riesgo de cancer en pacientes con AR recibiendo biológicos o MTX

		Number of cases	Person-years	Unadjusted (stratified by region)	Sex and age adjusted (stratified by region)	Propensity score adjusted (stratified by region)
Hematologic Cancers	BIO	5	2815	1.50 (0.60 - 3.79)	1.55 (0.61 -3.91)	1.27 (0.49- 3.27)
	MTX	54	48638			
Solid cancers	BIO	23	2812	1.09 (0.71 - 1.67)	1.13 (0.74-1.73)	0.87 (0.56 - 1.34)
	MTX	339	48396			

Databases from two U.S. states (1994-2002, age ≥ 65) and one Canadian Province (1996-2003, age ≥ 18)

Anakinra (All RA Studies)

Malignancies: Observed vs. Expected

Exposure: 1873 patient years	All Anakinra		Expected ^a
	Observed	95% C.I.	
Total malignancies	16	9.70, 26.22	15.6
Leukemias	0	0.00, 4.76	0.84
Non-Hodgkin's lymphoma	1	0.00, 6.38	0.58
Women			
All malignancies	9	4.51, 17.43	10.24
Breast cancer	4	1.21, 10.76	3.53
Men			
All malignancies	7	3.15, 14.70	5.38
Prostate cancer	2	0.10, 7.84	1.82

^a Based on National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) statistics

Abatacept

Most Frequently Observed vs. Expected Malignancies

Malignancy	Observed	Expected	SIR	SIR 95% CI
Overall	26	30.2	0.9	0.6-1.3
Lung	8	4.0	2.0	0.9-4.0
Lymphoma	4	1.1	3.7	1.0-9.5
Breast	2	7.7	0.3	0-0.9
Prostate	2	3.2	0.6	0.1-2.2
Thyroid	2	0.6	3.5	0.4-12.5
Ovarian	2	0.7	2.7	0.3-9.7
Endometrial	2	1.5	1.3	0.2-4.9

BIOBADASER

- España
- Compara
 - ✓ BIOBADASER: biológicos
 - ✓ EMECAR: sin biológicos
- Eventos CV y cáncer ++ en EMECAR
- Infecciones ++ en BIOBADASER
- Mortalidad: BIOBADASER contra EMECAR
 - ✓ 0.32 (0.20 - 0.53) para mortalidad total
 - ✓ 0.58 (0.24 - 1.41) para CV
 - ✓ 0.52 (0.21 - 1.29) para infección
 - ✓ 0.36 (0.10 - 1.30) para cáncer

Riesgo beneficio

- Mrs. Green
- 65 a
- Cáncer de pulmón recurrente
- Expectativa de vida ~ 2 a
- AR severa, DAS 5, HAQ 2
- Previa respuesta a anti-TNF buena

Riesgo beneficio

SIN TX AR

- Expectativa de vida 2a
 - Calidad de vida 0.4
 - QALY: 2×0.4
- ✓0.8

BIOLOGICOS

- Expectativa de vida 1a
(biológicos aceleran Ca)
 - Calidad de vida 0.8
 - QALY: 1×0.8
- ✓0.8

Riesgo beneficio

SIN TX AR

- Expectativa de vida 2a
 - Calidad de vida 0.4
 - QALY: 2×0.4
- ✓0.8

BIOLOGICOS

- Expectativa de vida 1a
(biológicos aceleran Ca)
 - Calidad de vida 0.8
 - QALY: 1×0.8
- ✓0.8

QUIEN DECIDE??

Conclusiones

- Biológicos parecen aumentar el riesgo de linfomas
- Riesgo en el desarrollo de tumores sólidos
 - ✓ Rituximab, No
 - ✓ Anti-TNF ?? No??
 - ✓ Anakinra, Si??
 - ✓ Abatacept, Si??
- Efecto de biológicos sobre cáncer establecido no está claro
- Riesgo/beneficio importante en decisión final
- Riesgo relativo vs. Riesgo absoluto
- **COMO SIEMPRE:** Se necesita más investigación



Gracias
msalmazor@mdanderson.org

