

# **Η φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο**

**Ανδρέας Πρωτοπαπάς  
Α Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«ΑΧΕΠΑ»**

# **Διλήμματα: Κλινικά, ηθικά και νομικά.**

- 1. Προδιαθέτει η λαμβανόμενη θεραπεία στη εμφάνιση του καρκίνου;**
- 2. Συμμετέχει στην υποτροπή του καρκίνου;**
- 3. Έχει διαφορετική εξέλιξη ο καρκίνος σε ασθενή με ΙΦΝΕ;**
- 4. Επηρεάζει η θεραπεία του καρκίνου την πορεία της ΙΦΝΕ;**

# Πρόκληση

- Η θεραπεία των ασθενών με ΙΦΝΕ και ιστορικό καρκίνου.

# Αντιρρήσεις Ογκολόγων

- Συστήνουν προσωρινή ή μόνιμη διακοπή ανοσοκαταστολής.
- Πλήρης αποφυγή ανοσοκαταστολής.
  
- Γιατί?
  - Επιδείνωση καρκίνου.
  - Αυξημένος κίνδυνος:
    - Υποτροπής καρκίνου.
    - Ανάπτυξης νέου καρκίνου.

# Ενστάσεις Γαστρεντερολόγων

- Διακοπή θεραπείας ή υποθεραπεία.
  - Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής ΙΦΝΕ.
  - Κακή ποιότητα ζωής.
  - Προοδευτικά επιδεινούμενη βλάβη.
  - Μη αναστρέψιμη αναπηρία.

# Παραδοχές

- Η ΙΦΝΕ αποτελεί χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονή.
- Η ανοσοκαταστολή είναι αποτελεσματική θεραπεία της ΙΦΝΕ.
- Νεότερα δεδομένα συστήνουν πρώιμη εισαγωγή ανοσοκαταστολής.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.

Pancione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab plus azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC success trial. *Gastroenterology* 2011;140:S134-S.

# Παραδοχές

- Οι ασθενείς και γιατροί θεωρούν την ανοσοκαταστολή ως δυνητικό παράγοντα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου.

# Καρκίνος και ασθενείς με ΙΦΝΕ

- Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.
- 1,6-2 εκατομμύρια νέων περιπτώσεων καρκίνου αναμένονται ετησίως στις ΗΠΑ.
- Νεοπλασίες εντερικές και εξωεντερικές από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στους μεσήλικες και υπερήλικες ασθενείς με ΙΦΝΕ.



# Νέος καρκίνος ή υποτροπή

- **Νέος καρκίνος.**
  - **Νέος καρκίνος του ιδίου οργάνου.**
  - **Καρκίνος διαφορετικού οργάνου.**
- **Υποτροπή αρχικού καρκίνου.**
  - **Τοπική.**
  - **Περιοχική.**
  - **Μεταστατική**

# Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου

	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphomas	↑↑	↑ +/-	No?
Non-melanoma skin cancers	↑↑	No	No?
Melanomas	No?	No	↑
Urinary tract cancers	↑	No	No
Colorectal cancers	No or ↓	No	No or ↓?
Breast cancers	No	No	No
Overall risk of cancer	↑	↑ +/-	No

# Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου

	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphomas	↑↑	↑ +/-	No?
Non-melanoma skin cancers	↑↑	No	No?
Melanomas	No?	No	↑
Urinary tract cancers	↑	No	No
Colorectal cancers	No or ↓	No	No or ↓?
Breast cancers	No	No	No
Overall risk of cancer	↑	↑ +/-	No

# Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου

	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphomas	↑↑	↑ +/-	No?
Non-melanoma skin cancers	↑↑	No	No?
Melanomas	No?	No	↑
Urinary tract cancers	↑	No	No
Colorectal cancers	No or ↓	No	No or ↓?
Breast cancers	No	No	No
Overall risk of cancer	↑	↑ +/-	No

# Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου

	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphomas	↑↑	↑ +/-	No?
Non-melanoma skin cancers	↑↑	No	No?
Melanomas	No?	No	↑
Urinary tract cancers	↑	No	No
Colorectal cancers	No or ↓	No	No or ↓?
Breast cancers	No	No	No
Overall risk of cancer	↑	↑ +/-	No

# Ανοσοκαταστολή και κίνδυνος εμφάνισης ή υποτροπής καρκίνου

	Thiopurines	Methotrexate	Anti-TNF agents
EBV-related lymphomas	↑↑	↑ +/-	No?
Non-melanoma skin cancers	↑↑	No	No?
Melanomas	No?	No	↑
Urinary tract cancers	↑	No	No
Colorectal cancers	No or ↓	No	No or ↓?
Breast cancers	No	No	No
Overall risk of cancer	↑	↑ +/-	No

# Κατευθυντήριες οδηγίες

- **Απουσία συναινετικών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου.**
- **Αρκετές γνωμοδοτήσεις εμπειρογνωμόνων για το θέμα αυτό έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα.**
- **Απουσία θεραπευτικού αλγόριθμου στη αντιμετώπιση των ασθενών με ιστορικό καρκίνου.**
- **Πρόσφατα από την ECCO: European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies 2015**

# Κατευθυντήριες οδηγίες

- Κλινικά δεδομένα ανοσοκαταστολής σε μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.
- Αποκλεισμός ασθενών από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ασθενών με ενεργό κακοήθεια ή με ιστορικό καρκίνου την τελευταία 5-ετία.
- Απουσία προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό.



# **Το παράδειγμα των μεταμοσχευμένων ασθενών**

- **Οι ασθενείς με μεταμοσχεύσεις οργάνων αποτελούν την ομάδα με την πιο έντονη ανοσοκατασταλτική αγωγή.**

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υπό ανοσοκαταστολή.

## Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

## Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου μήτρας

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

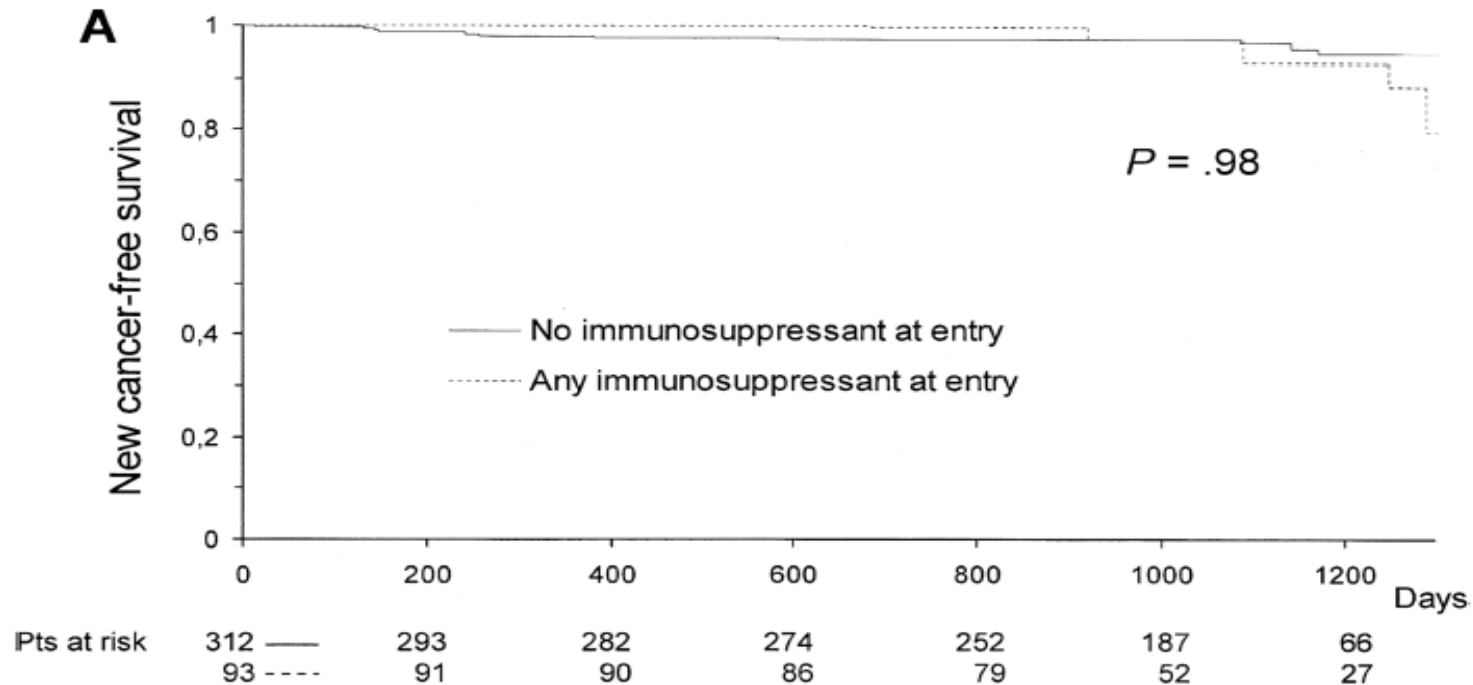
Πολλαπλούν Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

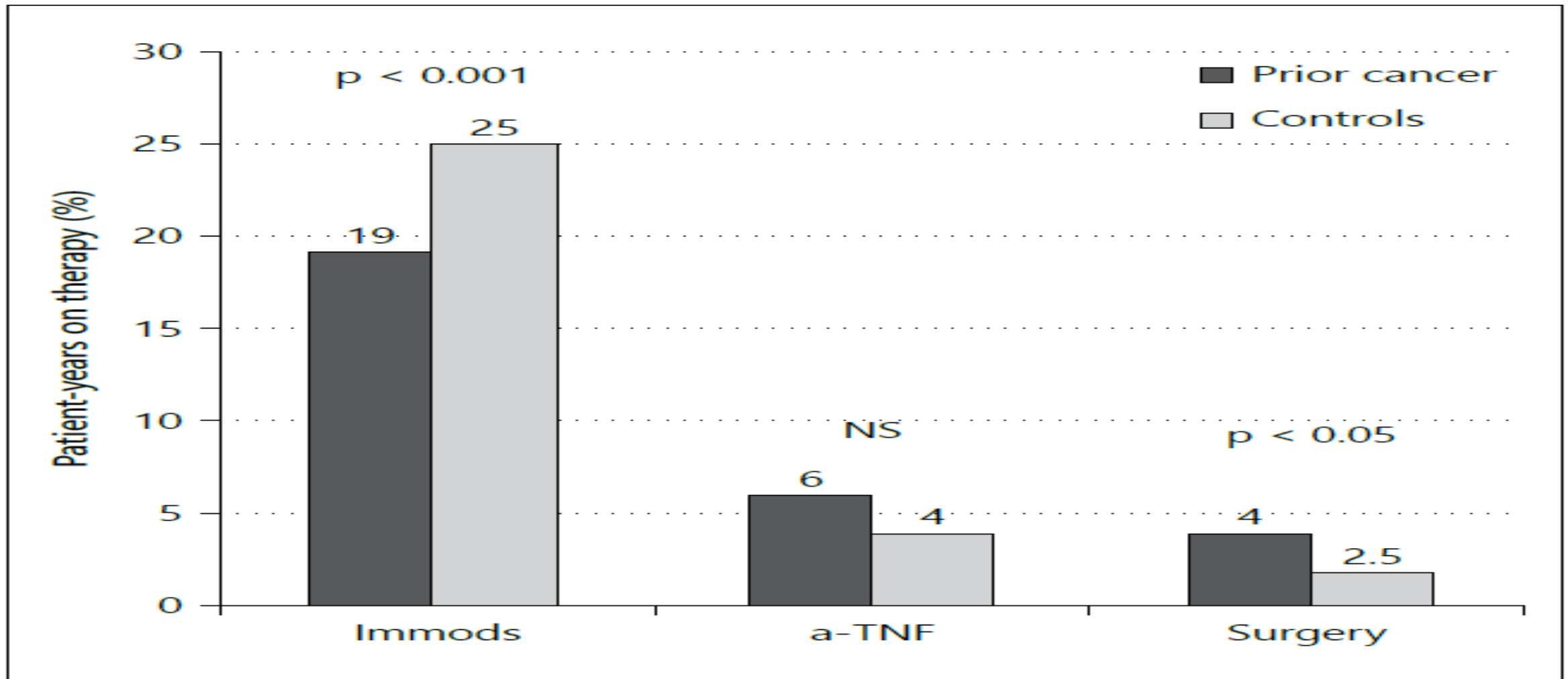
# **Κίνδυνος νέου καρκίνου ή υποτροπής καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε ασθενείς ΙΦΝΕ και ιστορικό καρκίνου: μελέτη CESAME**

- Πολυκεντρική, προοπτική μελέτη κοορτής.
- Εάν υπάρχει σύνδεση εμφάνισης νέου καρκίνου ή υποτροπής καρκίνου με ή χωρίς ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ ( μη μεταμοσχευθέντες ασθενείς);
- Σύνολο 17047 ασθενείς ΙΦΝΕ, 405 ασθενείς ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου.
- Έλαβαν ανοσοκαταστολή (θειοπουρίνες, μεθοτρεξάτη, anti-TNF).
- Ανάλυση της υποομάδας με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν εμφάνισε αυξημένο κίνδυνο νέου καρκίνου ή υποτροπής καρκίνου.

# Κίνδυνος νέου ή υποτροπής καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε ασθενείς ΙΦΝΕ και ιστορικό καρκίνου: μελέτη CESAME



# Λιγότερη ανοσοκαταστολή – περισσότερη χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς ΙΦΝΕ με εξωεντερικό καρκίνο.



# Επιλογή Θεραπείας: Προγνωστικοί παράγοντες στη νόσο Crohn.

Καλοί προγνωστικοί παράγοντες

- Ηλικία > 40 ετών.
- Εστιακή μη εκτεταμένη νόσος.
- Μακράς διάρκειας νόσος.
- Προηγούμενη χειρουργική θεραπεία.
- Αυξημένη κοινωνικοοικονομική κατάσταση.

# Επιλογή Θεραπείας: Προγνωστικοί παράγοντες στη νόσο Crohn.

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες

- Νεαρή ηλικία
- Ειλεοκολική εντόπιση (L3)
- Διατιτραίνουσα νόσος (B3)
- Πρωκτική νόσος
- Περιπρωκτική νόσος
- Κάπνισμα

-Βραχυπρόθεσμα, η ενεργότητα της νόσου τα προηγούμενα χρόνια αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που καθορίζει την κλινική πορεία της νόσου.

# Επιλογή Θεραπείας: Προγνωστικοί παράγοντες στη Ελκώδη Κολίτιδα.

Καλοί προγνωστικοί παράγοντες

- Σκωληκοειδεκτομή
- Κάπνισμα
- Περιορισμένη νόσος στο ορθό



# Επιλογή Θεραπείας: Προγνωστικοί παράγοντες στη Ελκώδη Κολίτιδα.

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες

- Ακραίες ηλικίες
- Γυναικείο φύλο
- Εκτεταμένη κολίτιδα (παγκολίτιδα)

-Η πορεία της νόσου δεν είναι προβλέψιμη

-Η ενεργότητα της νόσου τα προηγούμενα χρόνια αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που καθορίζει την κλινική πορεία της νόσου.

# 1<sup>ο</sup> κριτήριο επιλογής: Εκτίμηση κινδύνου υποτροπής

- Φυσική ιστορία του προηγούμενου καρκίνου.
- Όργανο στόχος (μαστός, ουροποιητικό).
- Σταδιοποίηση.
- Ιστολογικός τύπος.
- Πρόγνωση.
- Θεραπευτική εκτίμηση ογκολόγου.
- Χρόνος από το πέρας της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου.
- Αποκλεισμός 2<sup>ου</sup> καρκίνου (λανθάνουσα μορφή).

# Συμπαγείς όγκοι προ καρδιακής μεταμόσχευσης

- Προμεταμοσχευτικός έλεγχος παρουσίας λανθάνουσας νεοπλασίας
- 67 υποψήφιοι ασθενείς μεταμόσχευσης καρδιάς (μέσης ηλικίας 53 έτη)
  - Καρκινικοί δείκτες (PSA, CEA κλπ)
  - Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας
  - Μαστογραφία
- Εντόπιση 10 καρκίνων (8 ασθενείς >54 έτη)

## 2<sup>ο</sup> κριτήριο επιλογής: Εκτίμηση βαρύτητας ΙΦΝΕ

- *Ενεργότητα νόσου*
  - *Κλινική εικόνα*
  - *CRP, Αιμοσφαιρίνη, Φερριτίνη, Καλπροτεκτίνη κοπράνων*
  - *Ενδοσκοπική εικόνα*
- *Μόνιμες βλάβες πεπτικού*
  - *Ενδοσκοπικά ευρήματα (στενώσεις , συρίγγια)*
  - *Απεικονιστικά ευρήματα (στενώσεις , συρίγγια, αποστήματα)*
- *Μόνιμες ανατομικές βλάβες*
  - *Ακράτεια*
  - *Σύνδρομο βραχέως εντέρου*

# Επιλογή αγωγής στους ασθενείς ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου

- Άλλες θεραπευτικές επιλογές

- Ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας καρκίνου

Βραχύ στενωτικό τμήμα



Χειρουργική εκτομή

- Σοβαρής μορφής νόσος παχέος, λεπτού εντέρου, πρωκτού, αυξημένη CRP, μη ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή

Ιστορικό καρκίνου >10 έτη



anti-TNF+θειοπουρίνες

# Μεταστατικός καρκίνος και ενεργός ΙΦΝΕ με μη ελεγχόμενα σοβαρά συμπτώματα

- Ποιότητα ζωής αποτελεί προτεραιότητα.
- Κορτικοστεροειδή και οδηγίες διατροφής.
- Πιθανή χρήση anti-TNF παραγόντων.
  - Καλή ανοχή infliximab σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο σε διάφορα όργανα χωρίς εμφανή εξέλιξη του καρκίνου.
  - Απουσία σημείων επιδείνωσης από την χρήση infliximab σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος τελικού σταδίου και καχεξία.

# Επιπτώσεις αντινεοπλασματικής αγωγής στη φυσική ιστορία της ΙΦΝΕ

- Αναδρομική μελέτη.
- 84 ασθενείς με ΙΦΝΕ (NC, ΕΚ), 1993-2011.
- Συμπαγή εξωεντερικό καρκίνο.
- Αγωγή: κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, ορμονική, συνδυασμό
- Μελέτη:
  1. Ύφεση ΙΦΝΕ υπό αντινεοπλασματική αγωγή στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΝΕ.
  2. Χρόνος ενεργοποίησης της ΙΦΝΕ στους ασθενείς με ανενεργό ΙΦΝΕ.

# Ύφεση ΙΦΝΕ υπό αντινεοπλασματική αγωγή στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΝΕ.

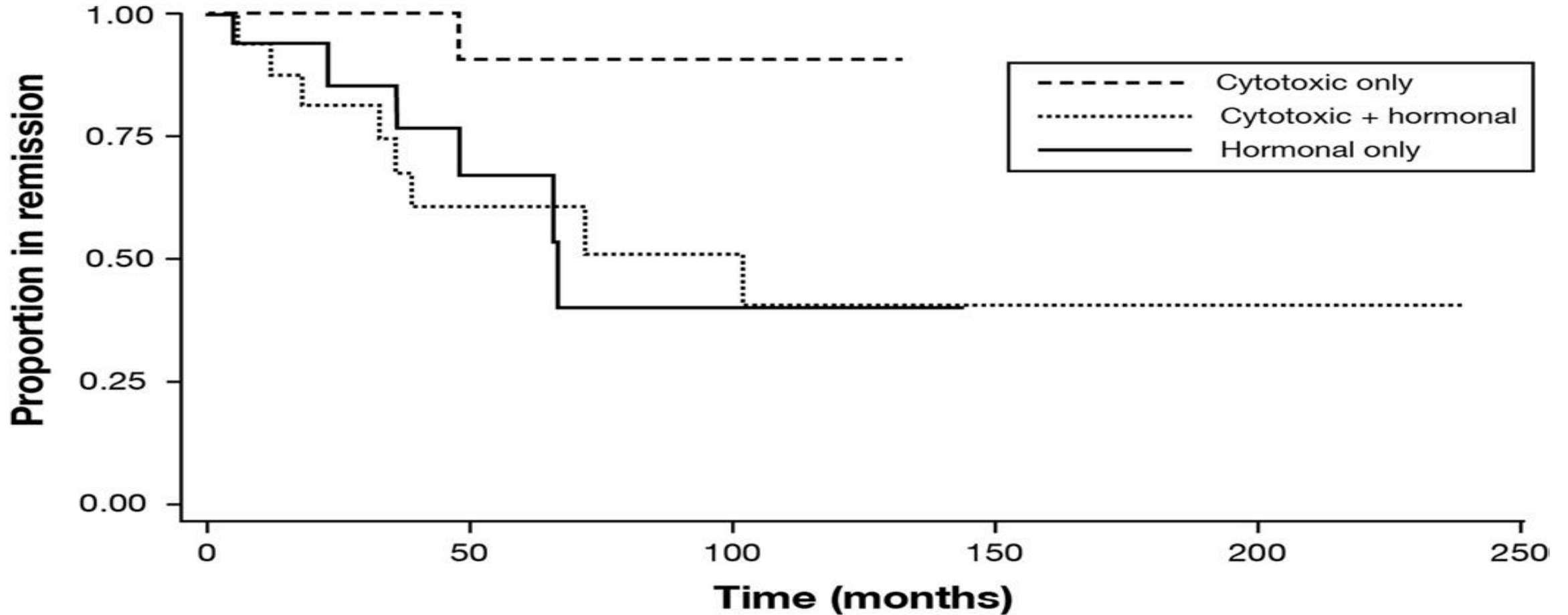
- 10 ασθενείς με ενεργό νόσο ΙΦΝΕ (67,7%) παρουσίασαν ύφεση της ΙΦΝΕ κατά την διάρκεια της αντινεοπλασματικής αγωγής:
  - 5 ασθενείς λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία
  - 1 ασθενής ορμονική θεραπεία
  - 4 ασθενείς συνδυασμό κυτταροτοξικής χημειοθεραπεία και ορμονικής.
- 5 ασθενείς με ενεργό νόσο ΙΦΝΕ που δεν παρουσίασαν ύφεση λάμβαναν:
  - Ορμονική θεραπεία.



# Ύφεση ΙΦΝΕ υπό αντινεοπλασματική αγωγή στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΝΕ.

- Μέσος χρόνος διάρκειας ύφεσης; 27 μήνες (6-102 μήνες)
- 3 ασθενείς υποτροπή (διακοπή ύφεσης)
  - συνδυασμό κυτταροτοξικής χημειοθεραπεία και ορμονικής.

# Ανενεργός νόσος ΙΦΝΕ παραμονή σε ύφεση υπό αντινεοπλασματική αγωγή.



# Επιπτώσεις αντινεοπλασματικής αγωγής στη φυσική ιστορία και θεραπεία ΙΦΝΕ

- Επιπρόσθετη μυελοτοξικότητα χημειοθεραπείας, θειοπουρινών και/ή μεθοτρεξάτης.
- Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της ΙΦΝΕ κατά ή μετά ορμονική θεραπεία καρκίνου.
- Κίνδυνος υποτροπής της ΙΦΝΕ κολίτιδας με χρήση:
  - Docetaxel για καρκίνο μαστού.
  - Ipilimumab για μελάνωμα.
  - Sunitinib και sorafenib για καρκίνο νεφρού.

# **Επιλογή αγωγής στους ασθενείς ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου**

- **Πότε και πιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο;**

# Ασφάλεια ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

Table 8. Summary of CRA recommendations regarding treatment with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) in rheumatoid arthritis (RA) patients with malignancy (Recommendations 10–13).

	Option	Use with Caution (risk unknown/ no evidence)	Use with Caution (some evidence of increased risk)
Active malignancy, receiving cancer chemotherapy/radiation.	*	*	*
History of malignancy			
Lymphoma	Sulfasalazine, hydroxychloroquine, rituximab	Abatacept, tocilizumab	Methotrexate, anti-TNF
Nonmelanoma skin cancer	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Abatacept, rituximab, tocilizumab	Anti-TNF
Solid tumor	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Abatacept, rituximab, tocilizumab	Anti-TNF (melanoma)

\* Treatment decisions should be made on a case-by-case basis in conjunction with a cancer specialist and the patient. Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor.

# Ασφάλεια ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

Table 8. Summary of CRA recommendations regarding treatment with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) in rheumatoid arthritis (RA) patients with malignancy (Recommendations 10–13).

	Option	Use with Caution (risk unknown/ no evidence)	Use with Caution (some evidence of increased risk)
Active malignancy, receiving chemotherapy/radiation.	*	*	*
History of malignancy			
Lymphoma	Sulfasalazine, hydroxychloroquine, rituximab	Abatacept, tocilizumab	Methotrexate, anti-TNF
Nonmelanoma skin cancer	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Abatacept, rituximab, tocilizumab	Anti-TNF
Solid tumor	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Abatacept, rituximab, tocilizumab	Anti-TNF (melanoma)

\* Treatment decisions should be made on a case-by-case basis in conjunction with a cancer specialist and the patient. Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor.

# Ασφάλεια ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

Table 8. Summary of CRA recommendations regarding treatment with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) in rheumatoid arthritis (RA) patients with malignancy (Recommendations 10–13).

Option	Use with Caution (risk unknown/ no evidence)	Use with Caution (some evidence of increased risk)
Active malignancy, receiving cancer chemotherapy/radiation.	*	*
History of malignancy		
Lymphoma	Sulfasalazine, hydroxychloroquine, rituximab	Abatacept, tocilizumab
Nonmelanoma skin cancer	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Abatacept, rituximab, tocilizumab
Solid tumor	Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine	Methotrexate, anti-TNF Anti-TNF Anti-TNF (melanoma)

\* Treatment decisions should be made on a case-by-case basis in conjunction with a cancer specialist and the patient. Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor.

# Ασφαλές χρονικό διάστημα ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

2012 American College of Rheumatology Recommendations Update for use of Biologics in Patients Otherwise Qualifying for the Rheumatoid Arthritis Treatment with a History of Hepatitis, Malignancy, or Congestive Heart Failure

Comorbidity/Clinical Circumstance	Recommended	Not Recommended	Level of Evidence
<b>Hepatitis</b>			
Hepatitis C	Etanercept		C
Untreated chronic Hepatitis B or with treated chronic Hepatitis B <sup>1</sup> with Child-Pugh <sup>2</sup> Class B and higher		Any biologic	C
<b>Malignancy</b>			
Treated solid malignancy >5 years ago or treated non-melanoma skin cancer > 5 years ago	Any biologic		C
Treated solid malignancy within the last 5 years or treated non-melanoma skin cancer within the last 5 years <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated skin melanoma <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated lymphoproliferative malignancy	Rituximab		C
<b>Congestive Heart Failure (CHF)</b>			
NYHA class III/IV <sup>4</sup> and with ejection fraction 50% or less.		Anti-TNF biologic	C

For definitions and key terms, please refer to Table 2

NYHA, New York Heart Association

<sup>1</sup>Therapy defined as anti-viral regimen deemed appropriate by expert in liver diseases

<sup>2</sup>The Child-Pugh classification liver disease scoring system is based upon the presence of albumin, ascites, total bilirubin, prothrombin time, and encephalopathy. Patients with a score of 10 or more (in the Class C category) have a prognosis with 1-year survival being about 50%. Patients with Class A or B have a better prognosis of 5 years, with a survival rate of 70–80% (12).

<sup>3</sup>little is known about the effects of biologic therapy on solid cancers treated within the past 5 years, due to exclusion of these patients from most randomized controlled trials

<sup>4</sup>NYHA III = Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain. NYHA IV = Patient with cardiac disease resulting in inability to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased (13).



# Ασφαλές χρονικό διάστημα ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

2012 American College of Rheumatology Recommendations Update for use of Biologics in Patients Otherwise Qualifying for the Rheumatoid Arthritis Treatment with a History of Hepatitis, Malignancy, or Congestive Heart Failure

Comorbidity/Clinical Circumstance	Recommended	Not Recommended	Level of Evidence
<b>Hepatitis</b>			
Hepatitis C	Etanercept		C
Untreated chronic Hepatitis B or with treated chronic Hepatitis B <sup>1</sup> with Child-Pugh <sup>2</sup> Class B and higher		Any biologic	C
<b>Malignancy</b>			
Treated solid malignancy >5 years ago or treated non-melanoma skin cancer > 5 years ago	Any biologic		C
Treated solid malignancy within the last 5 years or treated non-melanoma skin cancer within the last 5 years	Rituximab		C
Treated skin melanoma <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated lymphoproliferative malignancy	Rituximab		C
<b>Congestive Heart Failure (CHF)</b>			
NYHA class III/IV <sup>4</sup> with ejection fraction 50% or less		Anti-TNF biologic	C

For definitions and key terms, please refer to Table 2

NYHA, New York Heart Association

<sup>1</sup>Therapy defined as anti-viral regimen deemed appropriate by expert in liver diseases

<sup>2</sup>The Child-Pugh classification liver disease scoring system is based upon the presence of albumin, ascites, total bilirubin, prothrombin time, and encephalopathy. Patients with a score of 10 or more (in the Class C category) have a prognosis with 1-year survival being about 50%. Patients with Class A or B have a better prognosis of 5 years, with a survival rate of 70–80% (12).

<sup>3</sup>little is known about the effects of biologic therapy on solid cancers treated within the past 5 years, due to exclusion of these patients from most randomized controlled trials

<sup>4</sup>NYHA III = Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain. NYHA IV = Patient with cardiac disease resulting in inability to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased (13).

# Ασφαλές σχήμα ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

2012 American College of Rheumatology Recommendations Update for use of Biologics in Patients Otherwise Qualifying for the Rheumatoid Arthritis Treatment with a History of Hepatitis, Malignancy, or Congestive Heart Failure

Comorbidity/Clinical Circumstance	Recommended	Not Recommended	Level of Evidence
<b>Hepatitis</b>			
Hepatitis C	Etanercept		C
Untreated chronic Hepatitis B or with treated chronic Hepatitis B <sup>1</sup> with Child-Pugh <sup>2</sup> Class B and higher		Any biologic	C
<b>Malignancy</b>			
Treated solid malignancy >5 years ago or treated non-melanoma skin cancer > 5 years ago	Any biologic		C
Treated solid malignancy within the last 5 years or treated non-melanoma skin cancer within the last 5 years <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated skin melanoma <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated lymphoproliferative malignancy	Rituximab		C
<b>Congestive Heart Failure (CHF)</b>			
NYHA class III/IV <sup>4</sup> and with ejection fraction 50% or less.		Anti-TNF biologic	C

For definitions and key terms, please refer to Table 2

NYHA, New York Heart Association

<sup>1</sup>Therapy defined as anti-viral regimen deemed appropriate by expert in liver diseases

<sup>2</sup>The Child-Pugh classification liver disease scoring system is based upon the presence of albumin, ascites, total bilirubin, prothrombin time, and encephalopathy. Patients with a score of 10 or more (in the Class C category) have a prognosis with 1-year survival being about 50%. Patients with Class A or B have a better prognosis of 5 years, with a survival rate of 70–80% (12).

<sup>3</sup>little is known about the effects of biologic therapy on solid cancers treated within the past 5 years, due to exclusion of these patients from most randomized controlled trials

<sup>4</sup>NYHA III = Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain. NYHA IV = Patient with cardiac disease resulting in inability to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased (13).

# Ασφαλές χρονικό διάστημα ανοσοκαταστολής μετά αποτελεσματική αντιμετώπιση καρκίνου

2012 American College of Rheumatology Recommendations Update for use of Biologics in Patients Otherwise Qualifying for the Rheumatoid Arthritis Treatment with a History of Hepatitis, Malignancy, or Congestive Heart Failure

Comorbidity/Clinical Circumstance	Recommended	Not Recommended	Level of Evidence
<b>Hepatitis</b>			
Hepatitis C	Etanercept		C
Untreated chronic Hepatitis B or with treated chronic Hepatitis B <sup>1</sup> with Child-Pugh <sup>2</sup> Class B and higher		Any biologic	C
<b>Malignancy</b>			
Treated solid malignancy >5 years ago or treated non-melanoma skin cancer > 5 years ago	Any biologic		C
Treated solid malignancy within the last 5 years or treated non-melanoma skin cancer within the last 5 years <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated skin melanoma <sup>3</sup>	Rituximab		C
Treated lymphoproliferative malignancy	Rituximab		C
<b>Congestive Heart Failure (CHF)</b>			
NYHA class III/IV <sup>4</sup> and with ejection fraction 50% or less.		Anti-TNF biologic	C

For definitions and key terms, please refer to Table 2

NYHA, New York Heart Association

<sup>1</sup>Therapy defined as anti-viral regimen deemed appropriate by expert in liver diseases

<sup>2</sup>The Child-Pugh classification liver disease scoring system is based upon the presence of albumin, ascites, total bilirubin, prothrombin time, and encephalopathy. Patients with a score of 10 or more (in the Class C category) have a prognosis with 1-year survival being about 50%. Patients with Class A or B have a better prognosis of 5 years, with a survival rate of 70–80% (12).

<sup>3</sup>little is known about the effects of biologic therapy on solid cancers treated within the past 5 years, due to exclusion of these patients from most randomized controlled trials

<sup>4</sup>NYHA III = Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain. NYHA IV = Patient with cardiac disease resulting in inability to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased (13).

# Ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ΙΦΝΕ ασθενείς και ιστορικό καρκίνου – ECCO 2015

Type of cancer	Avoid	Use with caution	Can be used
Lymphoma	Thiopurines	Anti-TNF, methotrexate, steroids	
Acute myeloid leukaemia and severe myelodysplastic disorders	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Melanoma	Anti-TNF	Thiopurines, steroids	Methotrexate
Non-melanoma skin cancer	Thiopurines	Anti-TNF, steroids	Methotrexate
Urinary tract cancer	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Other tumours		Thiopurines, anti-TNF	Methotrexate, steroids

# Ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ΙΦΝΕ ασθενείς και ιστορικό καρκίνου – ECCO 2015

Type of cancer	Avoid	Use with caution	Can be used
Lymphoma	Thiopurines	Anti-TNF, methotrexate, steroids	
Acute myeloid leukaemia and severe myelodysplastic disorders	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Melanoma	Anti-TNF	Thiopurines, steroids	Methotrexate
Non-melanoma skin cancer	Thiopurines	Anti-TNF, steroids	Methotrexate
Urinary tract cancer	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Other tumours		Thiopurines, anti-TNF	Methotrexate, steroids

# Ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ΙΦΝΕ ασθενείς και ιστορικό καρκίνου – ECCO 2015

Type of cancer	Avoid	Use with caution	Can be used
Lymphoma	Thiopurines	Anti-TNF, methotrexate, steroids	
Acute myeloid leukaemia and severe myelodysplastic disorders	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Melanoma	Anti-TNF	Thiopurines, steroids	Methotrexate
Non-melanoma skin cancer	Thiopurines	Anti-TNF, steroids	Methotrexate
Urinary tract cancer	Thiopurines	Anti-TNF	Methotrexate, steroids
Other tumours		Thiopurines, anti-TNF	Methotrexate, steroids

# Επιλογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής

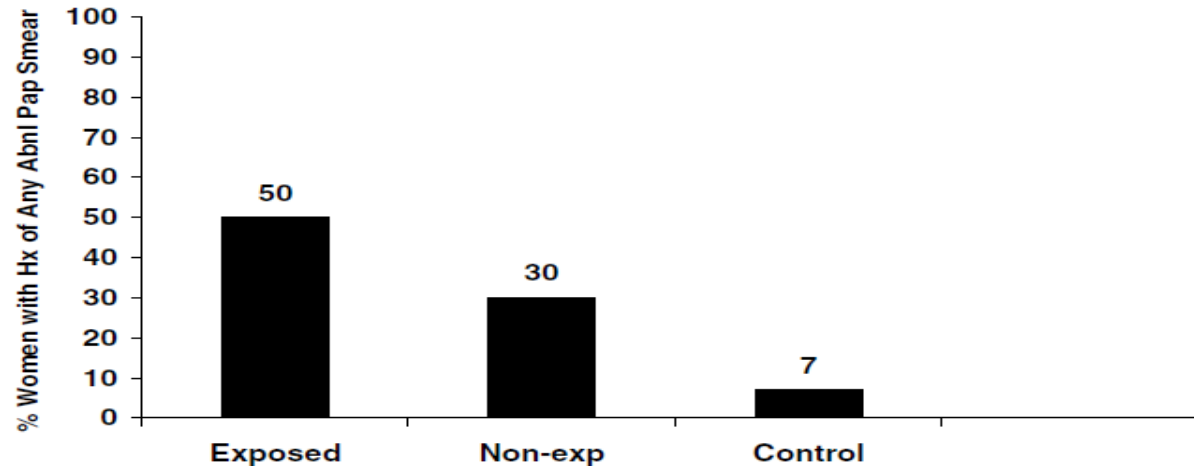
- Έναρξη ή συνέχιση ανοσοκατασταλτικής αγωγής σύμφωνα με τον τύπο του καρκίνου.

# Επιλογή ανοσοκατασταλτικής αγωγής

- **Θειοπουρίνες:**
  - Αποφυγή σε HPV καρκίνους
    - Τραχήλου, πρωκτού
  - Συμβολή στη ανάπτυξη του πρωτοπαθούς καρκίνου;
  - Χρήση μεθοτρεξάτης: σε αντικατάσταση της αζαθειοπρίνης
- **Anti-TNF:** όπου υπάρχει ανάγκη ανοσοκαταστολής και είναι αδύνατη η χρήση αζαθειοπρίνης.
- **Μελάνωμα υπό Anti-TNF:** αποκλείει την χρήση anti-TNF



# Αυξημένος κίνδυνος παθολογικού Pap-test σε γυναίκες με ΙΦΝΕ

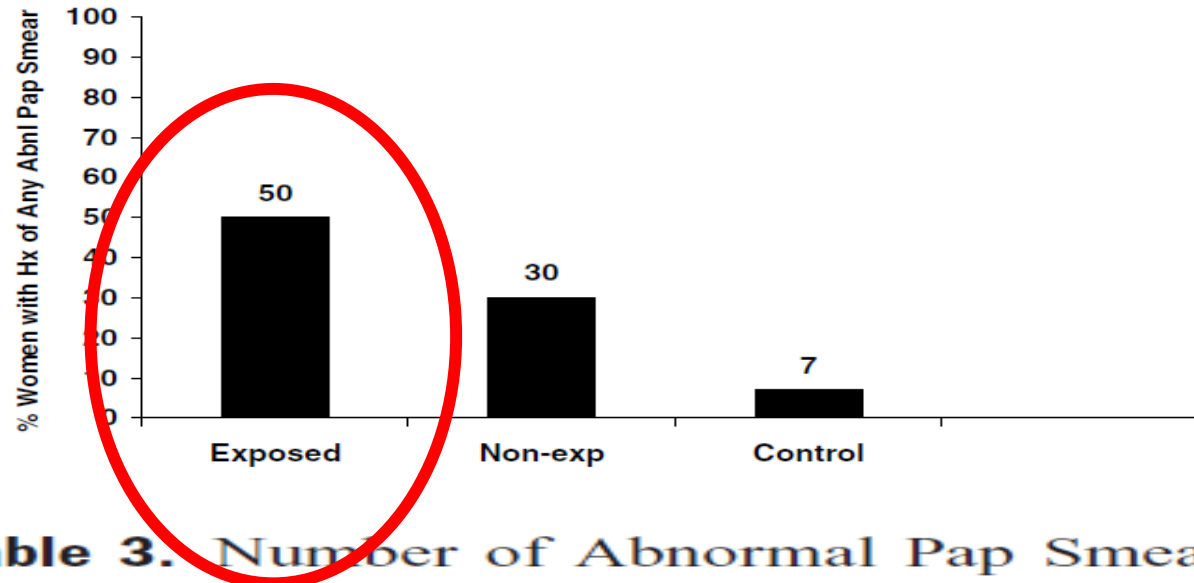


**Table 3.** Number of Abnormal Pap Smears Among Exposed and Nonexposed Patients and Controls

	Exposed	Nonexposed	Control	<i>P</i> Value*
Normal	47	35	298	
“Lower risk”	20	15	15	<0.001
“Higher risk”	15	2	7	<0.001

\*Comparisons are *versus* control.

# Αυξημένος κίνδυνος παθολογικού Pap-test σε γυναίκες με ΙΦΝΕ



**Table 3.** Number of Abnormal Pap Smears Among Exposed and Nonexposed Patients and Controls

	Exposed	Nonexposed	Control	<i>P</i> Value*
Normal	47	35	298	
“Lower risk”	20	15	15	<0.001
“Higher risk”	15	2	7	<0.001

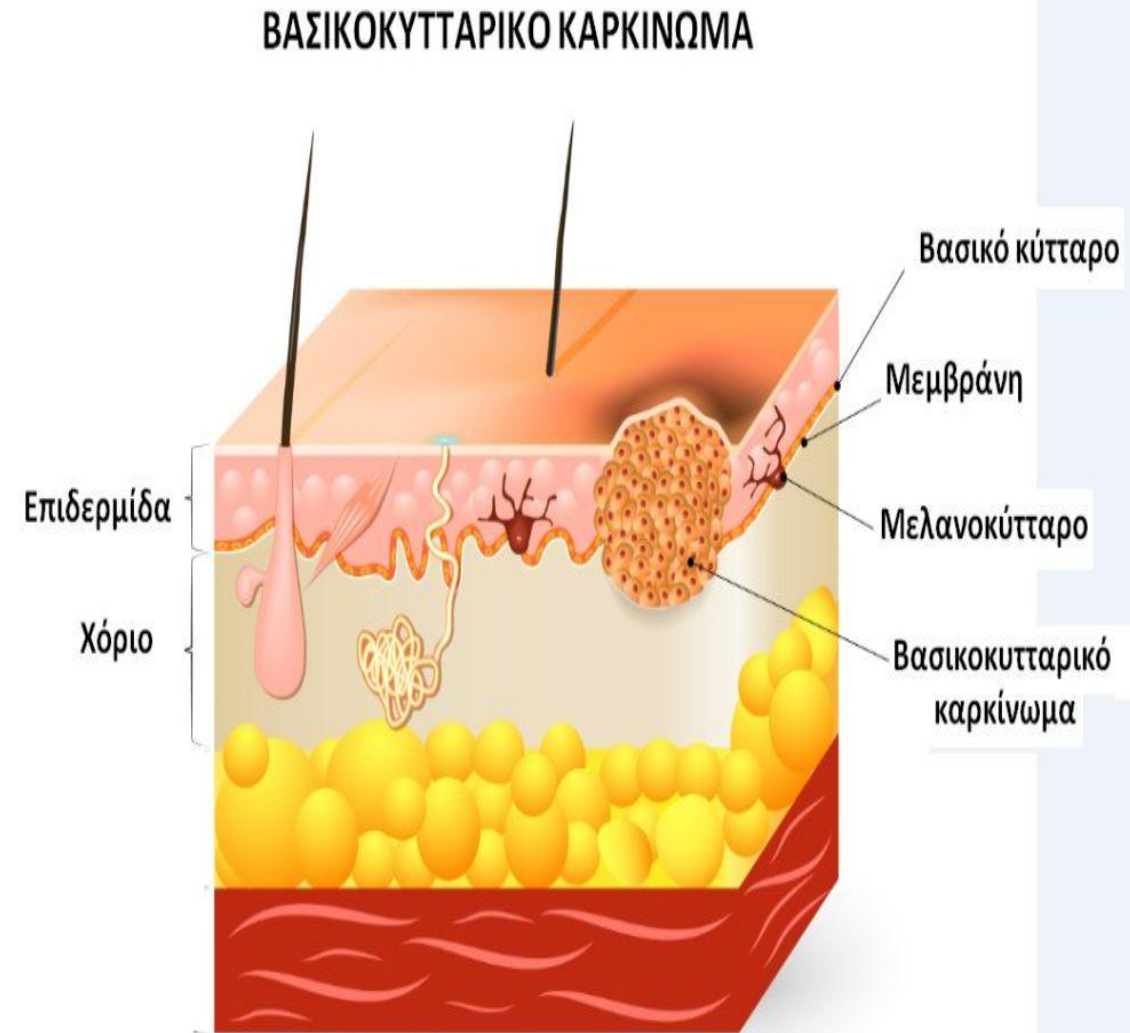
\*Comparisons are *versus* control.

# Αυξημένος κίνδυνος παθολογικού Pap-test σε γυναίκες με ΙΦΝΕ

- Άμεση σχέση ανοσοκαταστολής και παθολογικού Pap-test.
- Γυναίκες με ιστορικό ανοσοκαταστολή χρήζουν αυξημένης επιτήρησης παθολογίας τραχήλου.
- Δεν διακόπτεται η αγωγή εάν αντιμετωπίζεται η δυσπλασία.
- Η σωστή επιτήρηση καθορίζει την διακοπή ή συνέχιση της αγωγής.
- Εμβολιασμός έναντι HPV.

# Καρκίνοι δέρματος

- NMSC: μεθοτρεξάτη, anti-TNF ή vedolizumab
- Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα  
δέρματος: >50 ετών, θειοπουρίνες εάν  
δεν υπάρχουν άλλες ικανοποιητικές  
θεραπευτικές επιλογές.
- Μελάνωμα: μεθοτρεξάτη ή  
θειοπουρίνες



# EBV - Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα

- Αντένδειξη αζαθειοπρίνης
- Υπό προϋποθέσεις χορήγηση:
  - Μεθοτρεξάτη
  - Anti-TNF
  - Vedolizumab
- Συχνός έλεγχος ιικού φορτίου EBV DNA

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου μήτρας

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου μήτρας

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

**Μονοθεραπεία:  
με ένα ανοκατασταλτικό  
ή ένα anti-TNF**

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου μήτρας

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

**Μεθοτρεξάτη  
(μονοθεραπεία)**



# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου μήτρας

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

**Συνδυαστική θεραπεία=  
Μεθοτρεξάτη + anti-TNF**

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

**Συνδυαστική θεραπεία=  
εντατικοποίηση για βραχύ  
χρόνο μετά μονοθεραπεία!**

# Κίνδυνος υποτροπής καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

Κίνδυνος

Χαμηλός <10%

Ενδιάμεσος 11-25%

Υψηλός >25%

Όργανο/ τύπος καρκίνου

Ασυμπτωματικός καρκίνος νεφρού

Λέμφωμα

Όρχεως

Τραχήλου

Θυρεοειδούς

Μήτρας

Παχέος εντέρου

Προστάτη

Μαστού

Ουροδόχου κύστης

Σάρκωμα

Μελάνωμα ,Μη μελανωματικός καρκίνος δέρματος

Μυέλωμα

Συμπτωματικός καρκίνος νεφρού

## Vendolizumab:

- για εξωεντερικούς όγκους με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
- αποφυγή σε όγκους πεπτικού

# **Ασθενείς ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου και αυξημένες ανάγκες αγωγής της ΙΦΝΕ**

- **Χρόνος από την επιτυχή θεραπεία του καρκίνου**
  - **0-2 χρόνια**
    - **Κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά, διατροφή, χειρουργική θεραπεία, 5-ASA**
  - **2-5 χρόνια**
    - **Μονοθεραπεία (MTX, AZA, anti-TNF κατά περίπτωση)**
    - **Αναβολή θεραπείας σε καρκίνους με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.**
  - **>5 χρόνια**
    - **Μονοθεραπεία (κατά προτίμηση)**

# **Συμπεράσματα: Ασθενείς ΙΦΝΕ με ιστορικό καρκίνου - παρακολούθηση**

- 1. Κάθε ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ελεγχθεί ο καρκίνος.**
- 2. Διακοπή αγωγής από 2 έως και 5 χρόνια σε καρκίνους με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.**
- 3. Εξασφαλίστε ότι δεν υπάρχει άλλος λανθάνων καρκίνος προ της έναρξη ή επανέναρξης ανοσοκαταστολής.**
- 4. Επιλογή εκείνης της ανοσοκαταστολής με την μικρότερη δυνητική καρκινογόνο δράση.**
- 5. Προτίμηση μονοθεραπείας, step-up αντιμετώπιση.**
- 6. Συνεργασία με τον ογκολόγο.**

**Ευχαριστώ**