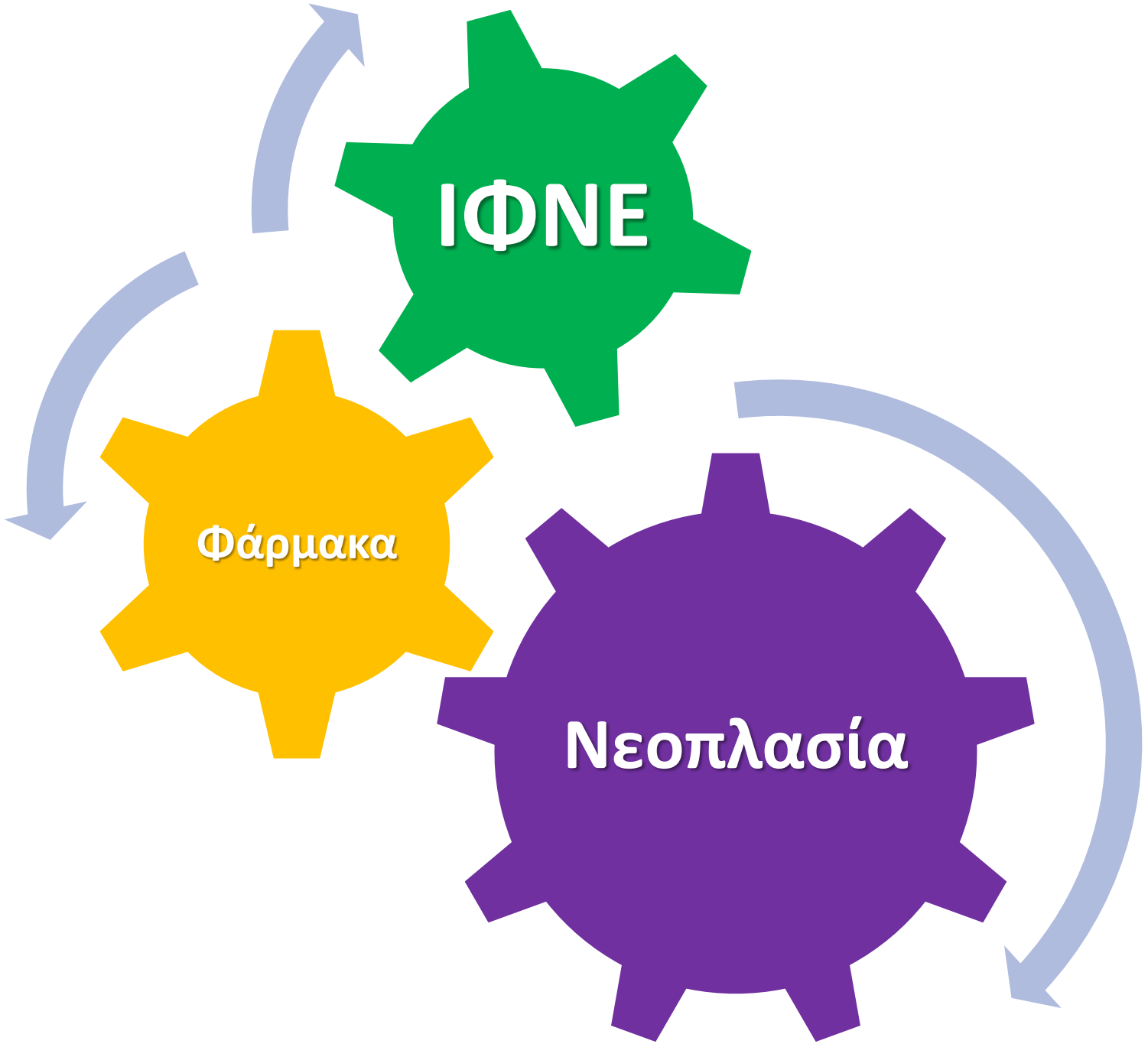
Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής

15η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ‘Η ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

ΠΑΝΤΕΛΗΣ Σ. ΚΑΡΑΤΖΑΣ

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ


ΙΦΝΕ
Φάρμακα
Νεοπλασία

ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

- ✓Ασθενείς με καρκίνο και σοβαρή συννοσηρότητα είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν τη βέλτιστη ογκολογική θεραπεία

- ✓Ασθενείς με καρκίνο μαστού και νόσο Crohn υποβάλλονται λιγότερο συχνά σε ακτινοθεραπεία και παρουσιάζουν υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με ασθενείς με Ca μαστού χωρίς νόσο Crohn

- ✓Ασθενείς με ΙΦΝΕ και νεοπλασία έχουν χειρότερη πρόγνωση
  - ✓Καρκίνος παχέος εντέρου
  - ✓Άντρες
  - ✓Ηλικία <60 έτη

Kobberoe Sogaard K, Inflamm Bowel Dis 2008
Shu X, Inflamm Bowel Dis 2011

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Α. Συμπαγείς όγκοι

Εντέρου

- Αυξημένος κίνδυνος καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με κολίτιδα
- Αυξημένος κίνδυνος για αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου σε ασθενείς με νόσο Crohn

Έξω-εντερικοί

- Αυξημένος κίνδυνος χολαγγειοκαρκινώματος σε ασθενείς με ΠΣΧ
- Ασθενείς με ΝC έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο ανωτέρου πεπτικού, πνευμόνων, ουροδόχου κύστεως και μη-μελανωματικό καρκίνο δέρματος
- Ασθενείς με ΕΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο χοληφόρων και λευχαιμία

Annese V, JCC 2015

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Β. Αιματολογικές κακοήθειες

- Αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας σε ασθενείς με ΕΚ

- Αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος (ιδίως non-Hodgkin) σε ασθενείς με ΝC

Παράγοντες κινδύνου: μικρή ηλικία εμφάνισης ΙΦΝΕ
άρρεν φύλο
ηλικία >65έτη

Annese V, JCC 2015

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Γ. Δερματολογικές κακοήθειες

- Ασαφές αν οι ΙΦΝΕ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος
- Αυξημένος κίνδυνος μη-μελανωματικού καρκίνου του δέρματος

Annese V, JCC 2015

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

Τα φάρμακα που χορηγούμε στα ΙΦΝΕ μπορούν να:

- Προκαλέσουν/προδιαθέσουν καρκίνο
- Να επιταχύνουν την ανάπτυξη προϋπάρχοντος λανθάνοντος καρκίνου
- Να προκαλέσουν/προδιαθέσουν την υποτροπή ενός καρκίνου

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

Κορτικοστεροειδή

- Η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών σχετίζεται με ανάπτυξη μη-μελανωματικού καρκίνου δέρματος, καρκίνο μαστού, λέμφωμα, HPV-σχετιζόμενη κακοήθεια τραχήλου

5-ASA

- Δεν υπάρχουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο κακοκήθειας

Annese V, JCC 2015

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

Αζαθειοπρίνη

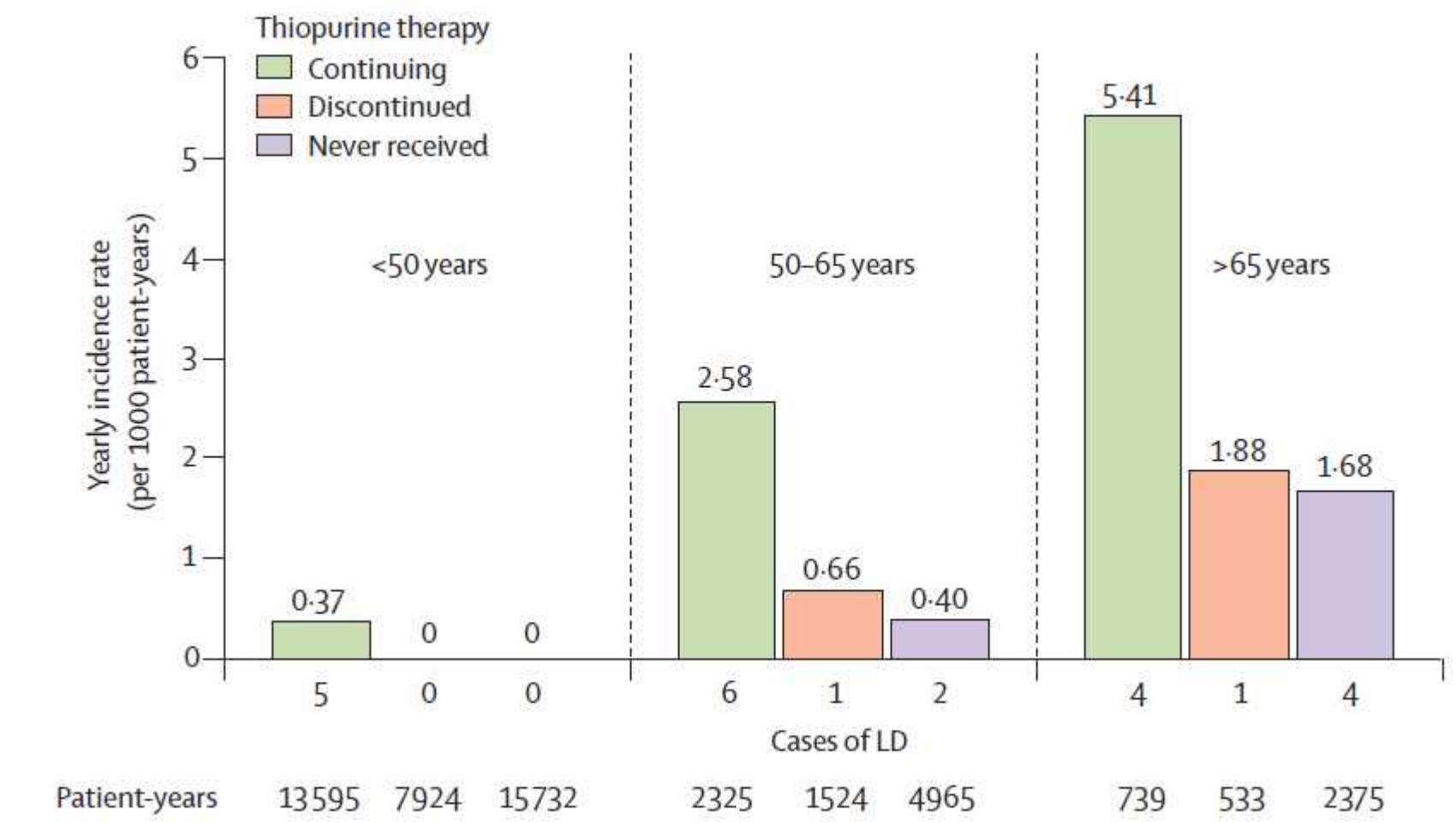
ECCO Statement 5A

Patients with IBD being treated with thiopurines are at increased risk for cancer [EL3]. There is currently no evidence that the overall risk of cancer is increased in patients being treated with anti-TNF agents alone [EL4]

Annese V, JCC 2015

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

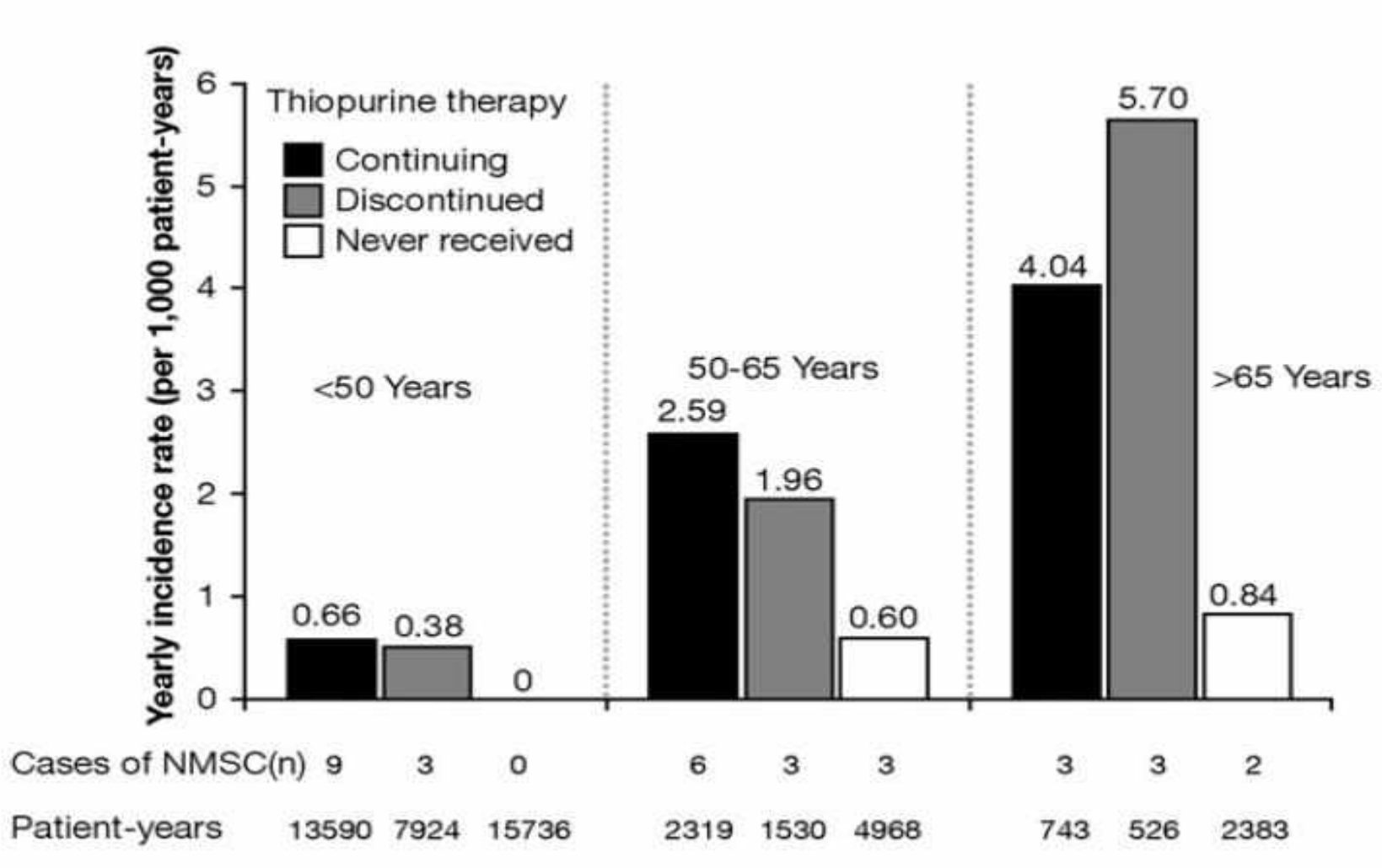
Λέμφωμα



Beaugerie L, Lancet 2009

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Μη-μελανωματικός καρκίνος δέρματος



Peyrin-Biroulet L, Gastroenterology 2011

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Καρκίνος ουροποιητικού

Cancer Subgroup	Incident Cancer Cases, No.	Adjusted[a]	
		RR	95% CI
Male genital organs			
Users	12	1.26	0.69, 2.32
Former users	16	1.43	0.83, 2.46
Nonusers	257	1	Referent
Urinary tract			
Users	7	2.84	1.24, 6.51
Former users	6	1.73	0.70, 4.24
Nonusers	108	1	Referent
Lymphoid tissue			
Users	9	2.40	1.13, 5.11
Former users	5	0.88	0.33, 2.33
Nonusers	80	1	Referent
Hematopoietic tissue			
Users	3	1.01	0.30, 3.40
Former users	3	0.66	0.19, 2.27
Nonusers	71	1	Referent
Other[d]			
Users	7	1.31	0.60, 2.88
Former users	4	0.55	0.20, 1.53
Nonusers	229	1	Referent

Pasternak B, Am J Epidemiol 2013

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Table 3. Hazard ratios of cervical cancer in 291,248 patients with autoimmune disease (AID) and alive on 1 January 1995

Drug used	Cumulative dose[1]	% users	*N* cervical cancer cases	Crude HR[2] (95% CI)	Adjusted HR[3] (95% CI)
Azathioprine	0	95.4	428	1 (ref)	1 (ref)
	>0–300	2.9	13	1.1 (0.7–2.0)	1.3 (0.7–2.3)
	>300	1.9	13	1.9 (1.1–3.2)	2.2 (1.2–3.9)
Methotrexate	0	90.3	424	1 (ref)	1 (ref)
	>0–300	3.0	14	1.1 (0.7–1.9)	1.1 (0.7–1.9)
	>300	6.7	16	0.6 (0.4–1.1)	0.7 (0.4–1.2)
Prednisolone	0	71.2	356	1 (ref)	1 (ref)
	>0–300	14.4	55	1.1 (0.8–1.4)	1.1 (0.8–1.5)
	>300	14.4	43	0.9 (0.7–1.3)	0.9 (0.6–1.3)
Prednisone	0	93.0	432	1 (ref)	1 (ref)
	>0–300	4.4	15	0.9 (0.5–1.4)	0.8 (0.5–1.4)
	>300	2.8	7	0.7 (0.3–1.5)	0.6 (0.3–1.4)
Other immunosuppressants	0	87.0	420	1 (ref)	1 (ref)
	>0–300	11.6	33	0.7 (0.5–1.0)	0.7 (0.5–1.0)
	>300	1.4	1	0.2 (0.0–1.5)	0.2 (0.0–1.4)

[1]Expressed in defined daily doses (DDD).
[2]Model 2: all variables were time-dependent; hazard ratios therefore compared time after a cumulated high dose (>300 DDD) and moderate dose (>0–300) of immunosuppressants with time never exposed. Hazard ratios were adjusted for age and stratified by AID.
[3]Hazard ratios were further adjusted for all other drugs in the table.

Dugue, Int. J. Cancer 2015

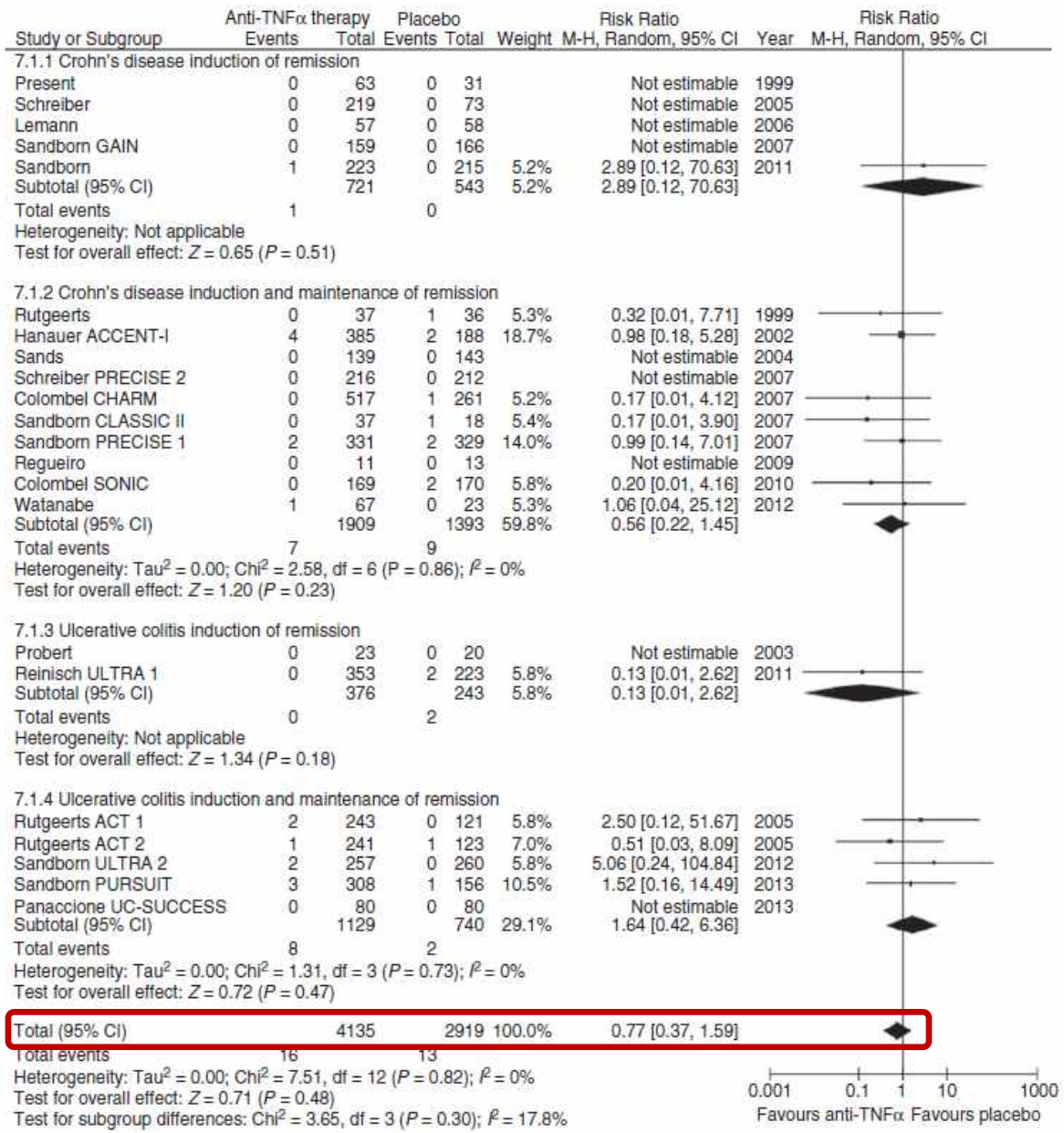
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

- ✓ Δεδομένα από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- ✓ Αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος, μελανώματος και καρκίνου πνεύμονα

- ❑ Δεν έχει επιβεβαιωθεί αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Buchbinder R, Arthritis Reum 2008
Wosnitzer MS, Cancer 2012
Long M, Gastroenterology 2012

Anti-TNF ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ



- RCTs
- Χρόνος παρακολούθησης max 392 ημέρες
- Μέσος χρόνος παρακολούθησης 205 ημέρες

Williams CJM, Aliment Pharmacol Ther 2014

Anti-TNF ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

- ✓ TREAT registry
- ✓ 6.273 ασθενείς με νόσο Crohn – 20.971 άνθρωπο-έτη παρακολούθησης
- ✓ Follow-up 9.61 έτη

Adverse Event Category Preferred Term Rate/100 Patient-Years (No. Events)[a]	Infliximab-Treated[b] (n = 3440)	Other-Treatments-Only (n = 2833)	All Patients (n = 6273)
Neoplasms, benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)[c]	0.84 (177)	0.87 (129)	0.86 (306)
Neoplasm, benign	0.16 (33)	0.16 (24)	0.16 (57)
Malignancies	0.69 (144)	0.71 (105)	0.70 (249)
Neoplasms, malignancy, solid tumor	0.45 (94)	0.44 (65)	0.44 (159)
Melanoma	0.04 (9)	0.03 (4)	0.04 (13)
Neoplasms, malignancy, nonmelanoma skin cancer[e]	0.20 (41)	0.20 (29)	0.20 (70)
Neoplasms, malignancy, lymphoma[e,f]	0.04 (8)	0.04 (7)	0.04 (15)
Neoplasms, malignancy, hematologic[e]	0.00 (1)	0.03 (4)	0.01 (5)

Lichtenstein GR, Inflamm Bowel Dis 2018

Anti-TNF και Μελάνωμα

↑ Κίνδυνος για μελανωματικό καρκίνο με χρήση anti-TNF **OR 1.9 (95% CI 1.1 – 3.3**)

↑↑ Περαιτέρω αύξηση με τη μακρά χορήγηση **OR 3.93 (95%CI 1.82-8.5)**

Long MD, Gastroenterology 2012

Anti-TNF ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Αντικρουόμενα δεδομένα
- Συνήθως λήψη ανοσοτροποποιητικών πριν τον anti-TNF

PYRAMID – ADALIMUMAB - CD

	Registry treatment-emergent malignancies PYs = 16680.4 Events (E/100 PYs)	Observational malignancies PYs = 21219.3 Events (E/100 PYs)
Malignancy	134 (0.8)	178 (0.8)
Lymphoma	10 (0.06)	10 (0.05)
NMSC	49 (0.3)	62 (0.3)
Melanoma	12 (<0.1)	16 (<0.1)
Leukemia	3 (<0.1)	3 (<0.1)
Malignancy other than lymphoma, HSTCL, leukemia, NMSC or melanoma	60 (0.4)	87 (0.4)

E event, *PY* patient-year, *NMSC* non-melanoma skin cancer, *HSTCL* hepatosplenic T-cell lymphoma

D'Haens G, Am J Gastroenterol 2018

Anti-TNF ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

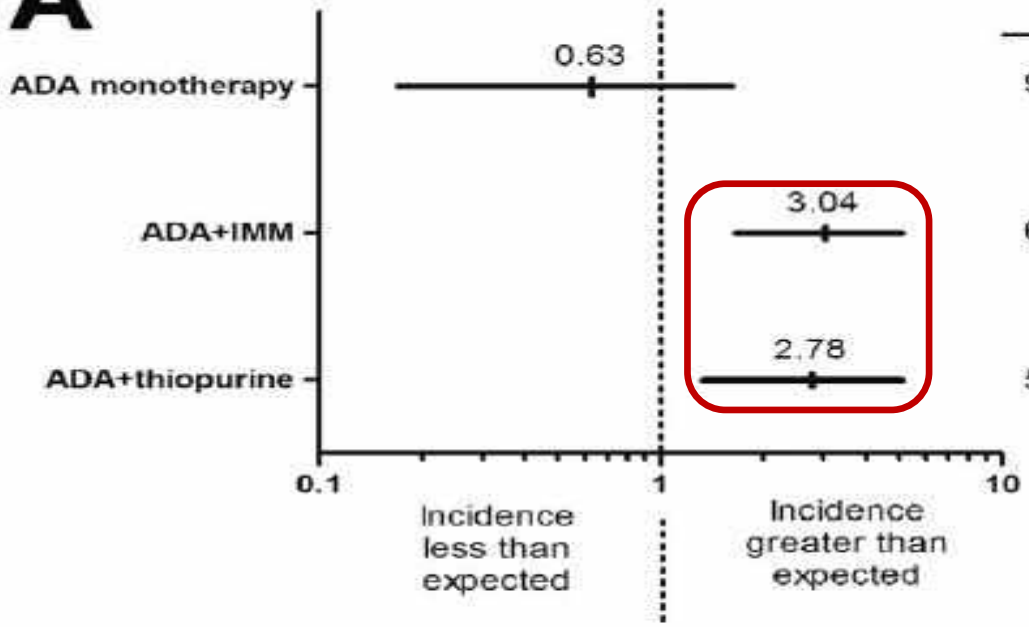
- Nationwide cohort study based on French National Health Insurance databases
- 190.000 ασθενείς με ΙΦΝΕ
- 6.7 χρόνια μέσο Follow-up
- Οι anti-TNF ήταν ως πρώτης γραμμής θεραπεία

	Exposed to Thiopurine Monotherapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents		Exposed to Anti-TNF Monotherapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents		Exposed to Combination Therapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents	
Lymphoma Type	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]
All Patients						
All lymphoma	2.06 (1.58-2.70)	2.60 (1.96-3.44)	1.57 (1.08-2.28)	2.41 (1.60-3.64)	3.60 (2.10-6.19)	6.11 (3.46-10.8)
Hodgkin lymphoma	2.78 (1.45-5.33)	2.83 (1.37-5.84)	2.21 (0.92-5.35)	2.23 (0.81-6.13)	11.4 (4.76-27.2)	12.1 (4.46-33.1)
Non-Hodgkin lymphoma	1.95 (1.45-2.62)	2.57 (1.90-3.49)	1.47 (0.97-2.22)	2.48 (1.58-3.89)	2.38 (1.17-4.84)	4.48 (2.15-9.34)
Patients With Incident IBD						
All lymphoma	1.58 (0.84-3.00)	2.35 (1.16-4.75)	0.98 (0.39-2.48)	1.49 (0.54-4.12)	3.14 (1.13-8.71)	5.90 (1.79-19.4)

Lemaitre M, JAMA 2017

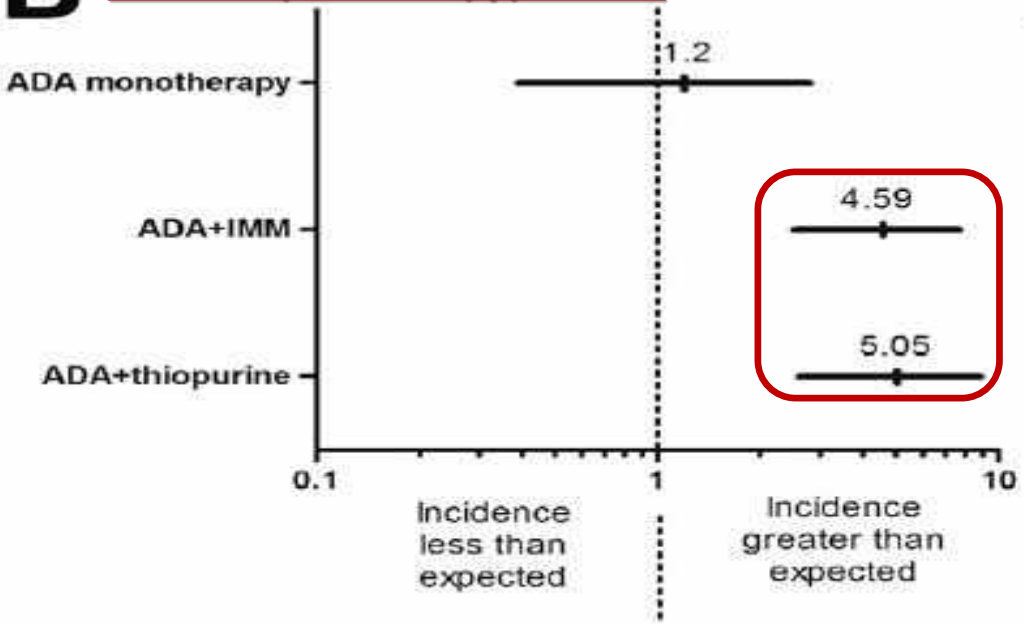
COMBO THERAPY

A **Κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας(πλην ΜΜΚΔ)**



	N	Observed events	Expected events	SIR (95% CI)
ADA monotherapy	900	4	6.31	0.63 (0.17-1.62)
ADA+IMM	694	14	4.61	3.04 (1.66-5.10)
ADA+thiopurine	563	10	3.6	2.78 (1.33-5.11)

B **Κίνδυνος ανάπτυξης ΜΜΚΔ**



	N	Observed events	Expected events	SIR (95% CI)
ADA monotherapy	900	5	4.16	1.2 (0.39-2.80)
ADA+IMM	694	14	3.05	4.59 (2.51-7.70)
ADA+thiopurine	563	12	2.38	5.05 (2.61-8.82)

Osterman M, Gastroenterology 2014

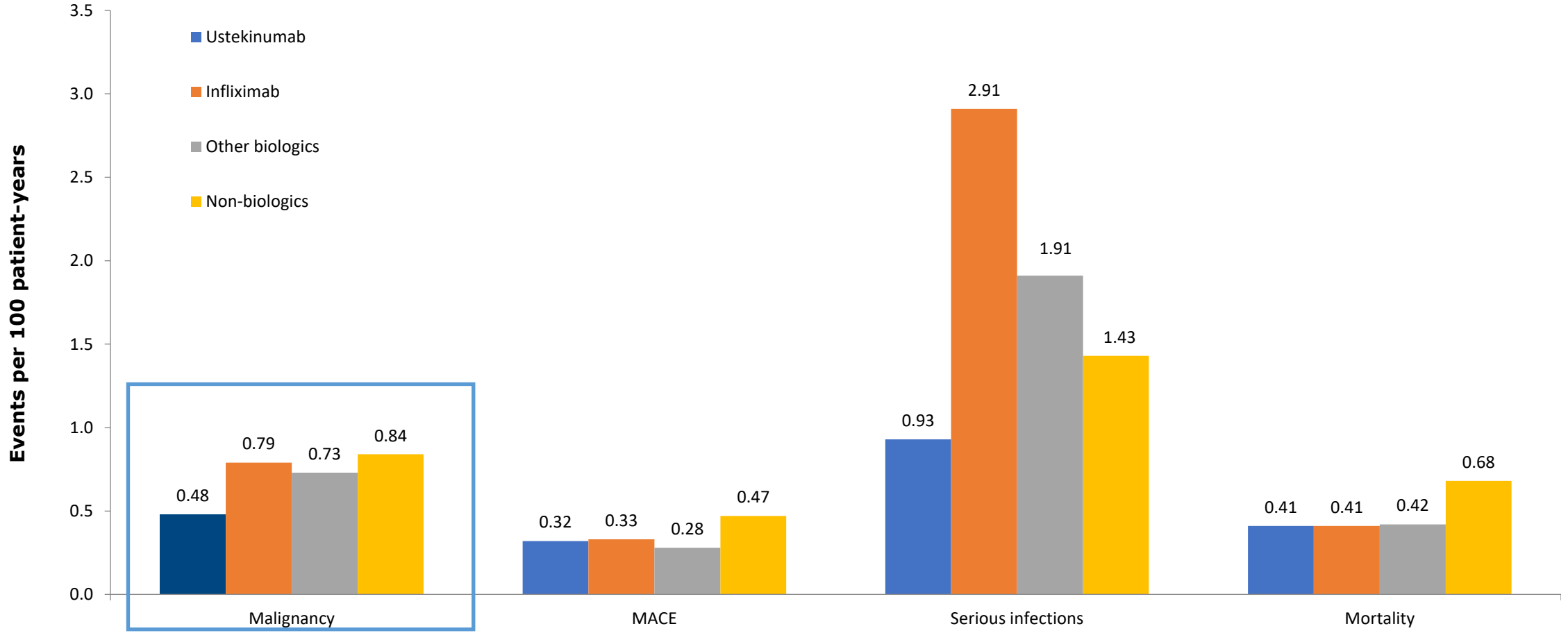
VEDOLIZUMAB ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

- Δεν έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας
- Δεν έχουμε στοιχεία από μακροχρόνια παρακολούθηση

Μειωμένη ανοσοεπιτήρηση στο παχύ έντερο – θεωρητικός κίνδυνος για νεοπλασίες εντέρου

USTEKINUMAB ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

PSOLAR REGISTRY



Papp K, J Drugs Dermatol. 2015

Συμπερασματικά…

- **Εδραιωμένες συσχετίσεις**
  - ✓ Θειοπουρίνες
    - EBV-related λέμφωμα
    - Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα (νέοι άνδρες)
    - Μη-μελανωματικός καρκίνος δέρματος
    - Καρκίνος ουροποιητικού (καπνιστές)
  - ✓ anti-TNF
    - Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα (συνδυασμός με θειοπουρίνες, νέοι άνδρες)
    - Μελάνωμα (μικρή αύξηση κινδύνου)
- **Πιθανές συσχετίσεις**
  - ✓ anti-TNF και λέμφωμα
- **Άγνωστες συσχετίσεις**
  - ✓ Μεθοτρεξάτη, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

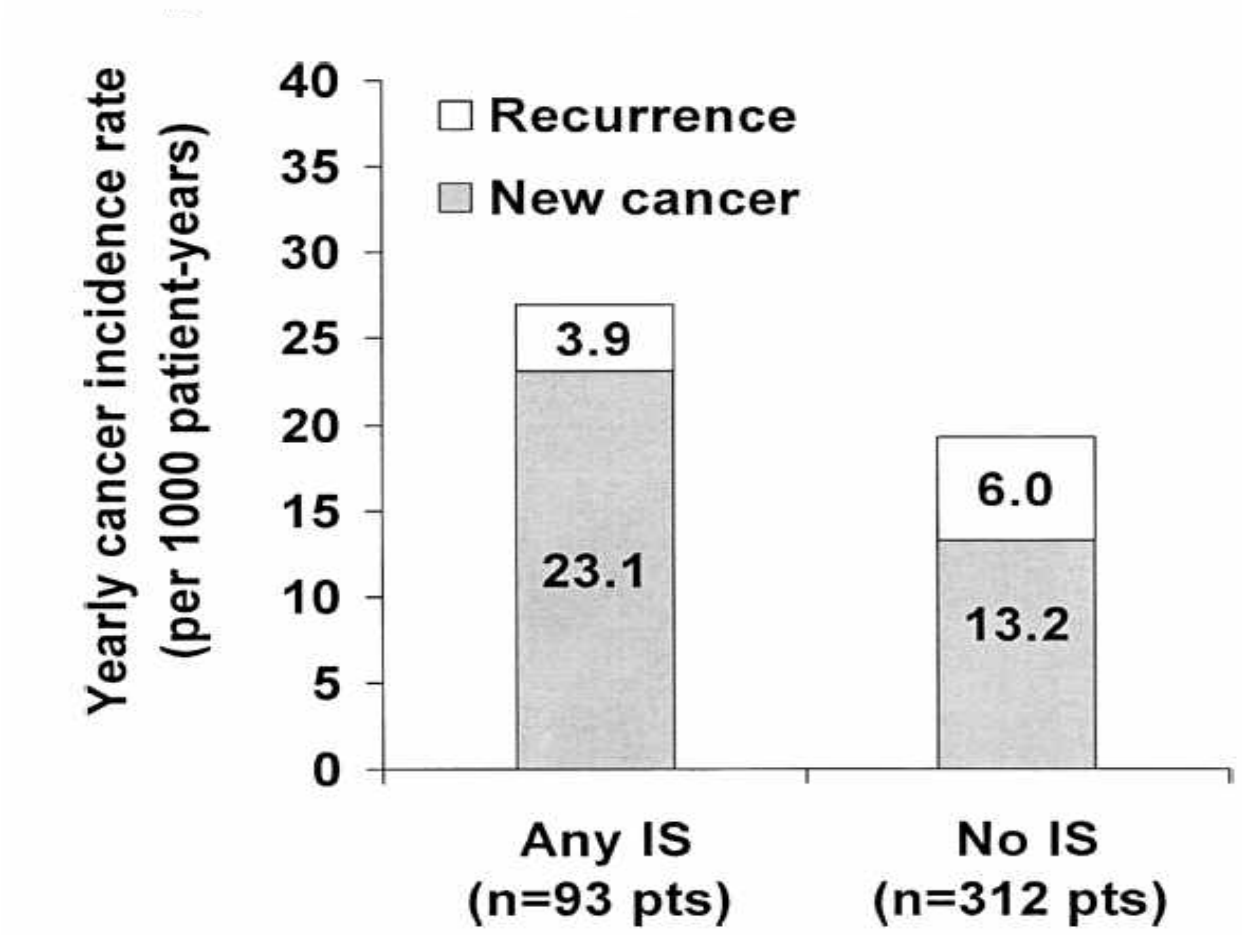


Figure 2 Rate of new and recurrent cancer in patients (pts) with previous cancer according to immunosuppressant (IS) status at entry.

- Ασθενείς με ΙΦΝΕ και προηγηθείσα νεοπλασία έχουν 2x κίνδυνο για εμφάνιση νέας νεοπλασίας ή υποτροπή
- Η ηλικία και η χρήση ανοσοκαταστολής αποτελούν ξεχωριστούς παράγοντες κινδύνου

✓ Μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης νέας νεοπλασίας από ότι υποτροπής

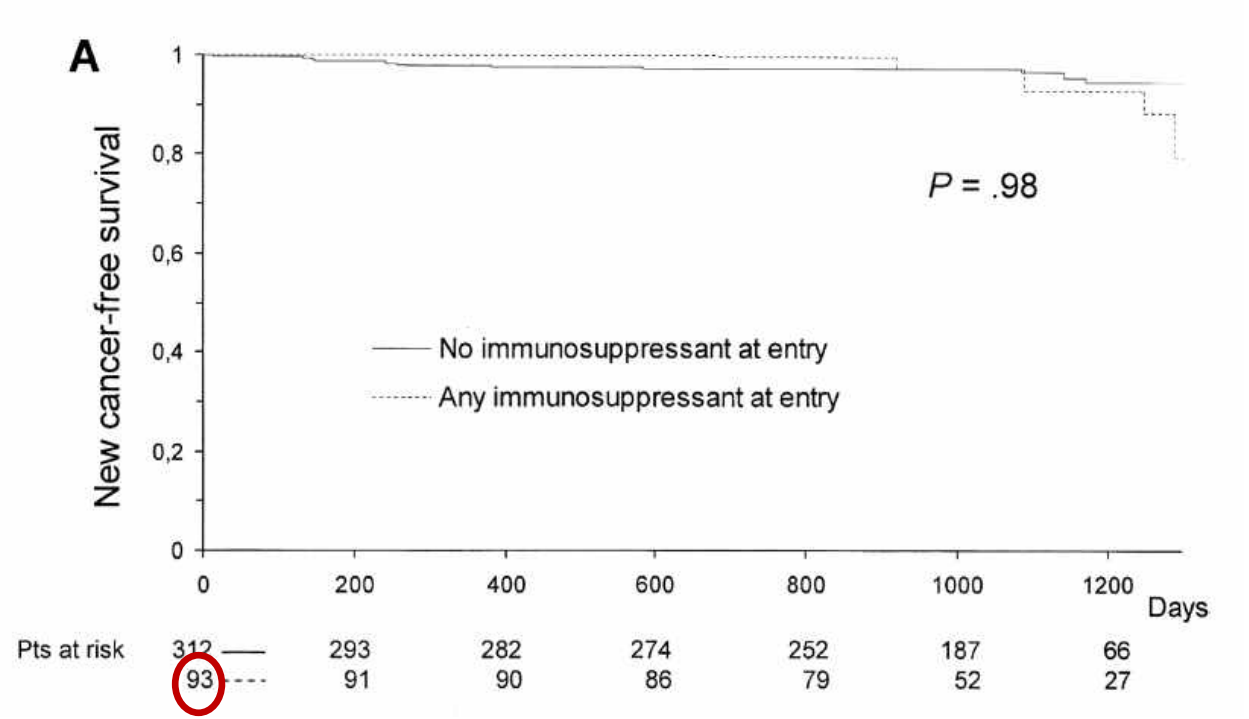
Beaugerie L, Gut 2014

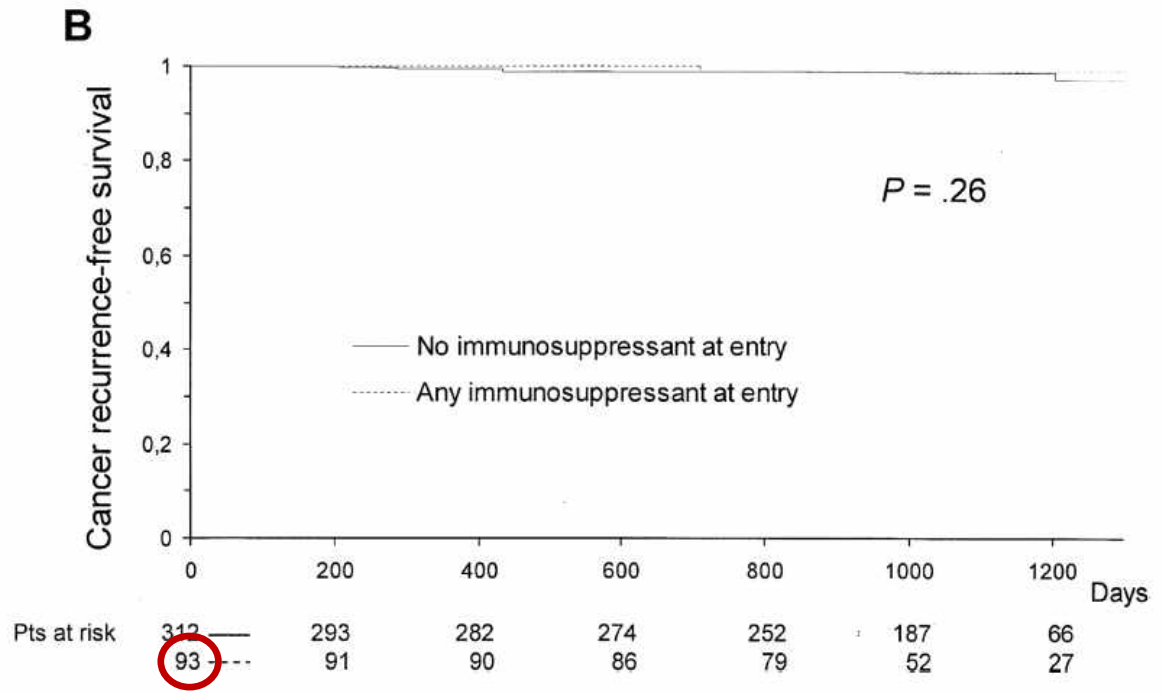
ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Risk of Recurrence	Type of Malignancy	Rates of Recurrence, %
Low risk (≤10%)	Asymptomatic renal cell	0–1
	Testicular	3–12
	Cervical	5–6
	Early-stage breast (I–II)	5.4–8
	Thyroid	7–8
	Lymphomas	10–11
Intermediate risk (11%–25%)	Uterine	11
	Early-stage colon	12–21
	Localized prostate (T1-T2)	14–24
High risk (>25%)	Bladder	18–26
	Sarcomas	28
	Melanoma	21–30
	Symptomatic renal cell	30
	Advanced prostate (T3+)	36
	Advanced colon cancer	42
	Nonmelanoma skin	48–62
	Squamous cell of the head and neck	52.7
	Late-stage breast (III)	63.6
	Multiple myeloma	67–88

ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

- ✓ Προοπτική καταγραφή CESAME στη Γαλλία
- ✓ Τα ανοσοτροποιητικά δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής νεοπλασίας σε ασθενείς με γνωστή νεοπλασία
- ✓ Δεν υπήρχε συσχέτιση ούτε για τους ασθενείς με πρόσφατη(<2έτη) νεοπλασία

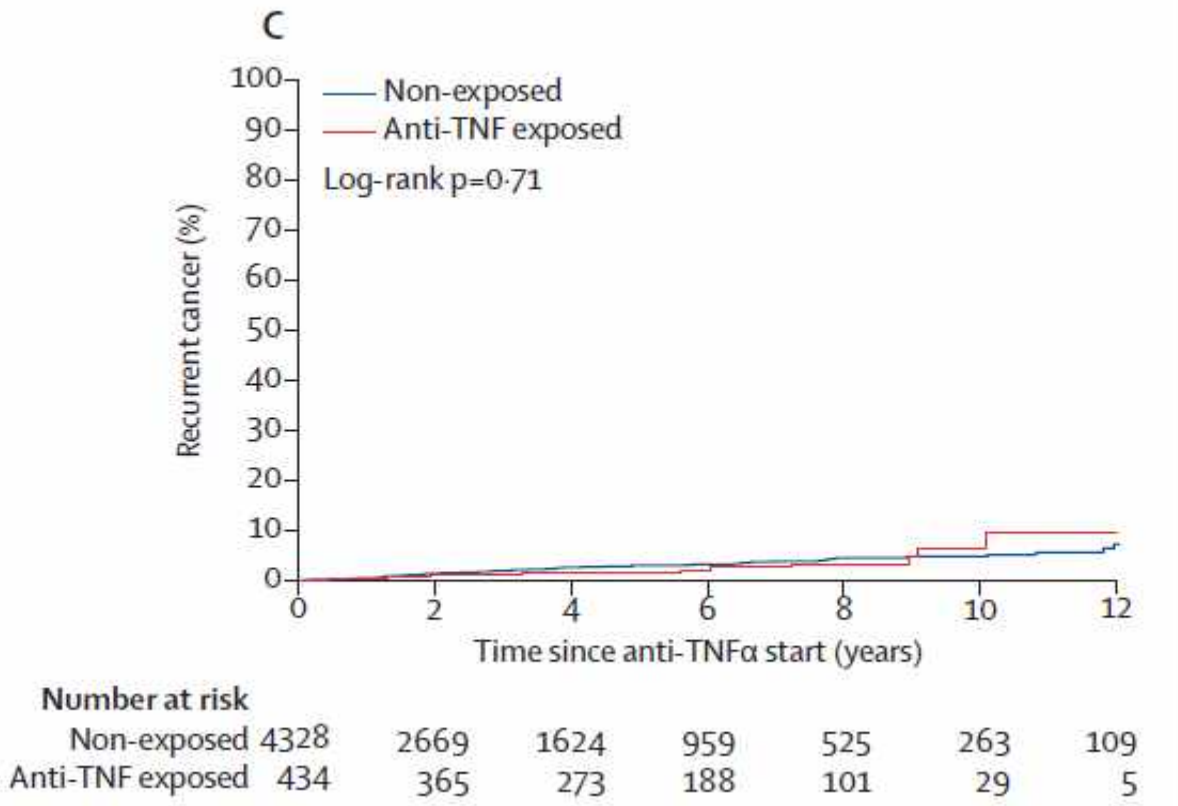


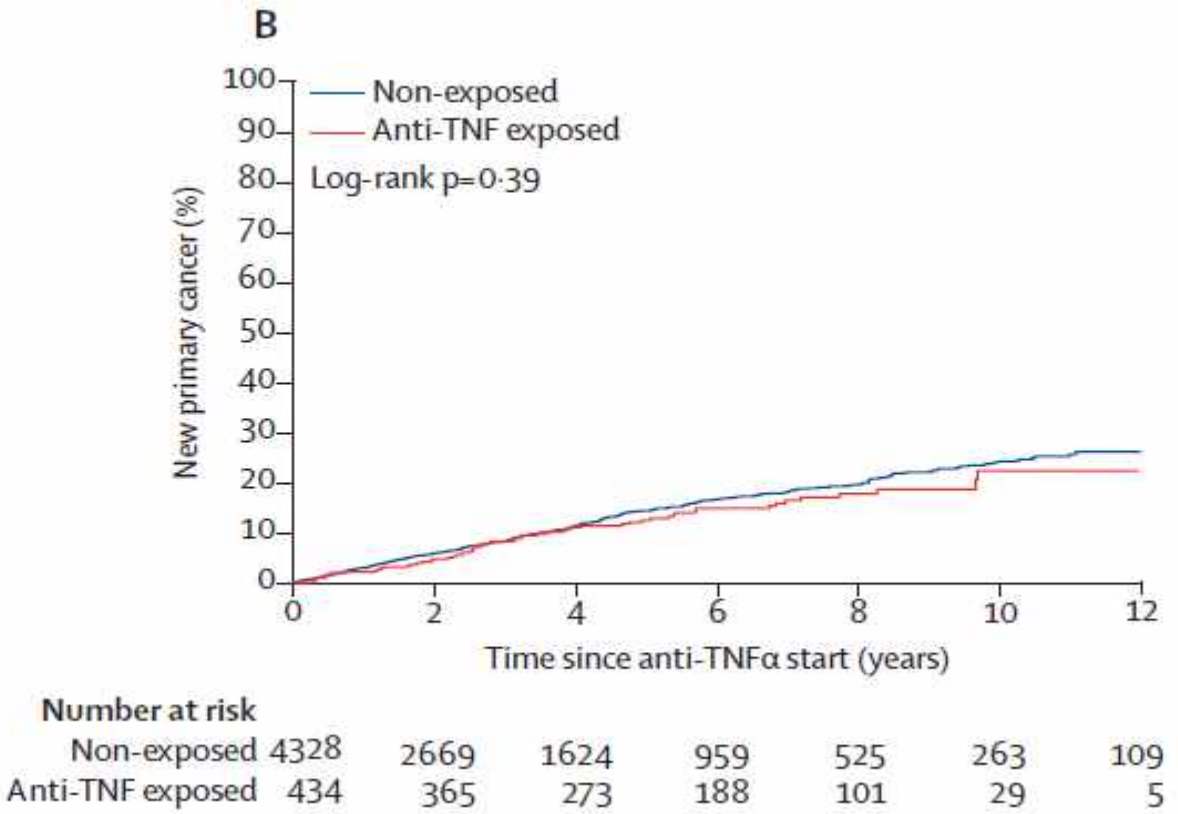


Μικρό δείγμα…

Beaugerie L, Gut 2014

ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ





- ✓ Nationwide μελέτη από Δανία – 210.5557 ασθενείς με ΙΦΝΕ/PA/Ψ → 25.738 με Νεοπλασία – 434 antiTNF :4328 controls
- ✓ FU σχεδόν 6 έτη
- ✓ Δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής μεταξύ της πρώιμης (<2έτη) και όψιμης (>2έτη) έναρξης του anti-TNF

Waljee AK, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

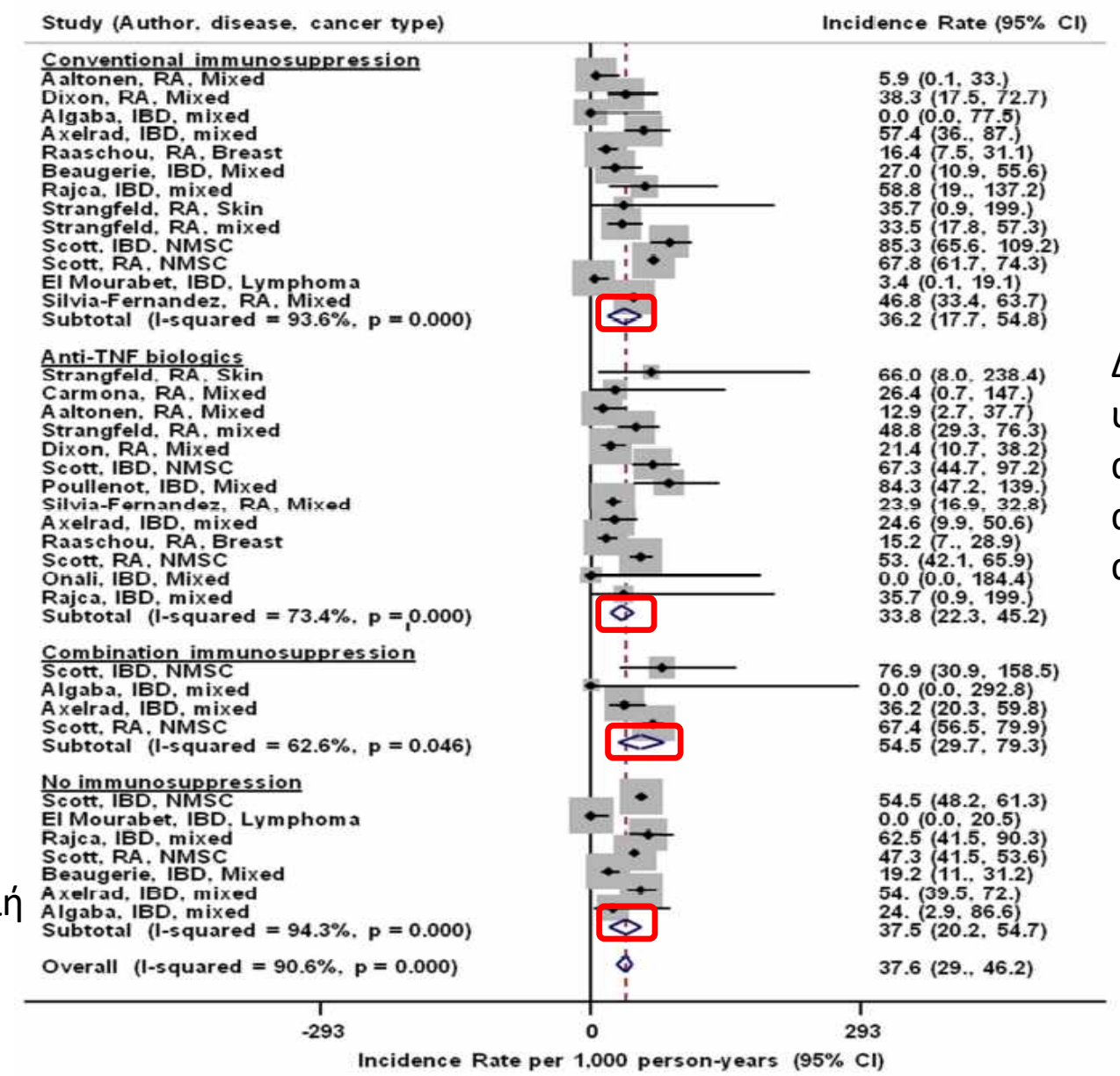
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΑΝΑ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Θειοπουρίνες ή μεθοτρεξάτη

Anti-TNFs

Combo

Χωρίς ανοσοκαταστολή



Δεν είναι αυξημένο το Incidence rate υποτροπής νεοπλασίας σε ασθενείς με ανοσολογικά νοσήματα μετά από χορήγηση ανοσοκατασταλτικών **vs** χωρίς χορήγηση ανοσοκατασταλτικών

Shelton E, Gastroenterology 2016

Προβληματισμοί και αναπάντητα ερωτήματα…

- Οι μελέτες είναι biased
- Χρειάζεται μακρά παρακολούθηση και δεδομένα φαρμακοεπιδημιολογίας
- Πως διαχειριζόμαστε προκαρκινωματώδεις καταστάσεις (πχ Barrett ή καρκίνους in situ?)

ΙΦΝΕ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Φαίνεται πως η χημειοθεραπεία δρα κατασταλτικά στην ενεργότητα της ΙΦΝΕ
- Η ορμονοθεραπεία, είτε ως μόνο-θεραπεία είτε σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της ΙΦΝΕ
- 66.7% των ασθενών με ενεργό ΙΦΝΕ κατά τη διάγνωση του καρκίνου μπήκαν σε ύφεση με τη χημειοθεραπεία
- 17.4% των ασθενών με ανενεργό ΙΦΝΕ εμφάνισαν έξαρση, εκ των οποίων όλοι πλην ενός έλαβαν ορμονοθεραπεία

Axelrad JE, Clin Gastroenterol Hepatol 2012

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Table 1. Interactions of 5-ASA with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
5-ASA	Colorectal Cancer	5-Fluorouracil	None	Improves 5-FU-induced intestinal mucositis [10], diarrhea
		Capecetabine	None	Diarrhea
		Oxaliplatin	Yes	Nephrotoxicity
		Bevacizumab	None	
	Breast Cancer	Cisplatin	Yes	Pancreatitis [9]
	Non-Hodgkin's lymphoma	Cytarabine	Yes	Pancreatitis [9, 11]
		Cyclophosphamide	None	Nephrotoxicity
		Vincristine	None	
	Melanoma	Cisplatin	Yes	Pancreatitis [9]

Table 2. Interactions of thiopurines with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
Thiopurines	Colorectal cancer	5-Fluorouracil	None	Diarrhea [19]
		Irinotecan	None	Intestinal mucosa injury [33], diarrhea
		Oxaliplatin	Yes	Less incidence of severe diarrhea [19] Sinusoidal obstruction syndrome [34]
		Cetuximab	None	May exacerbate IBD severity [19], diarrhea
		Bevacizumab	None	Intestinal perforation [19]
	Breast cancer	Docetaxel	None	
		Paclitaxel	None	
		Cisplatin	Yes	Hepatic injury, cytotoxicity, pancreatitis [9, 20, 25]
		Carboplatin	Yes	Additive effects in cell growth inhibition [21]
		Doxorubicin	Yes	Additive effects in NK cell-mediated killing. Cytotoxic agents. Cholestasis, ascending cholangitis, hepatocellular damage [22, 20, 25, 23]
	Non-Hodgkin's lymphoma	Chlorambucil	Yes	6-MP enhances NK cell-mediated killing while chlorambucil inhibits [22]
		Cladribine	None	
		Etoposide	Yes	Enhances NK cell-mediated killing, more frequent diarrhea, and hair loss [22, 35]
		Bleomycin	Yes	Enhances NK cell-mediated killing [22]
		Vincristine	Yes	Cytotoxic agents, liver toxicity when combined with 6-MP/methotrexate and dexamethasone [25, 26]
		Fludarabine	Yes	Myeloid neoplasms [27]. Acts synergistically in human follicular lymphoma and acute promyelocytic leukemia [28]
		Cytarabine	Yes	Immunosuppressive [36]. Life-threatening toxicity in CDA deficiency [29]
		Mitoxantrone	Yes	Additive effect in leukemia cell lines [30]
	Melanoma	Vinblastine	Yes	Cytotoxic [25]. When combined with 6-MP in chemotherapy regimen (doxorubicin, prednisone, vincristine, methotrexate), higher incidence of neutropenia and infection [31]
		Dacarbazine	Yes	Hepatic venooclusive disease [32]
		Carmustine	None	

Table 3. Interactions of methotrexate with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
Methotrexate	Colorectal cancer	5-Fluorouracil	Yes	Cytotoxic [25] Attenuates T cell-mediated immunity, supressing effector T cell function [41]
		Irinotecan	None	Intestinal mucosa injury [33], diarrhea
		Oxaliplastin	None	Less incidence of severe diarrhea [19]
		Cetuximab	None	May exacerbate IBD severity [19], diarrhea
		Bevacizumab	None	Intestinal perforation [19]
	Breast cancer	Carboplatin	Yes	Sub-additive effects in cell growth inhibition in lymphoblastic leukemia [21] Platelet toxicity, hyperglycemia, hypokalemia [42]
		Capecitabine	Yes	Graft-versus-host disease-induced colopathy [43], diarrhea
		Cisplatin	Yes	Cytotoxic [25]
		Gemcitabine	Yes	When attached to polythylene glycol spacer exerts higher cytoxocity [44]
		Mitoxantrone	Yes	Neutropenia [45, 46]
	Non-Hodgkin's lymphoma	Doxorubicin	Yes	cytotoxic [25]
		Carboplatin	Yes	Myelosuppression, neuropathy [47]
		Vincristine	Yes	Cytotoxic [25] Hyperbilirubinemia, elevated transaminases, nausea, peripheral neuropathy, hyperglycemia [48], neutropenia, thrombocytopenia [49], anemia, mucositis, stomatitis [50]
		Cyclophosphamide	Yes	Alopecia, stomatitis, diarrhea, lethargy, anemia [51], hematological toxicities [52]
		Chlorambucil	Yes	Combined with fluorouracil, has less hematological toxicity than cyclophosphamide with methotrexate and fluorouracil [53]
		Bendamustine	Yes	Mucositis, leukopenias, alopecia, diarrhea, N/V, hematological toxicity, stomatitis, thrombocytopenia, arrhythmia, cardiac ischemia [54]
		Ifosfamide	Yes	Encephalopathy [55] Neutropenia, lymphopenia [56], thrombocytopenia [57], elevated transaminases, mucositis/stomatitis [50]
		Etoposide	Yes	Neutropenia [58], thrombocytopenia, anemia, elevated transaminases, mucositis/stomatitis, fatgiue [50]
		Pentostatin	Yes	Can be added to mini-methotrexate and tacrolimus to increase success of graft versus host disease prophylaxis [59]
		Cladribine	Yes	Consider complicated infections in severe rheumatoid conditions treated with combination methotrexate, cladribine [60]
		Cytarabine	Yes	Nephrotoxicity, hematotoxicity [61] Hepatotoxicity, pancreatitis, hematological toxicities [62]
		Gemcitabine	Yes	Bacterial sepsis, zoster, thrombocytopenia, stomatitis [63], neutropenia, anemia, cardiac arrhythmias, mucositis/stomatitis [50]
		Paralatrexate	Yes	Neutropenia, thrombocytopenia [57]
		Bleomycin	Yes	Paralatrexate is a methotrexate analog with toxicities of thrombocytopenia, mucositis, neutropenia, anemia [64]
	Melanoma	Vinblastine	Yes	Pulmonary toxicity, especially interstitial pneumonitis [65, 66] Dose-dependent myelosuppression, leukocytopenia, thrombocytopenia, anemia, mucositis, nausea/vomiting, neurotoxicity [67]
		Dacarbazine	Yes	Cytotoxic, mucositis, hypokalemia, neutropenia [68], myelosuppression [31]
		Temozolomide	Yes	Suppresses effector T cell function [41]
		Paclitaxel	Yes	Nephrotoxicity, hematotoxicity [61]
		Carmustine	Yes	Cell growth inhibition [69] Neutropenia [70], myelotoxicity [71], neuropathy [47]
				Well tolerated when combined [72] Used in melanoma
				Neutropenia [45], myelosuppression, pulmonary fibrosis [73]

Table 5. Interactions of anti-TNF inhibitors with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
Anti-TNF inhibitors	Colorectal cancer	5-Fluorouracil	Yes	Development or worsening heart failure [109]
		Irinotecan	None	Intestinal mucosa injury [33], diarrhea
		Oxaliplastin	None	Less incidence of severe diarrhea [19]
		Cetuximab	None	May exacerbate IBD severity [19], diarrhea
		Bevacizumab	None	Intestinal perforation [19]
	Breast cancer	Cisplatin	Yes	May increase cell death in ovarian cancer metastasis with natalizumab [111]
		Capecitabine	Yes	Intestinal graft-versus-host disease-induced colopathy [43]. Development or worsening heart failure [109]
	Non-Hodgkin's lymphoma	Cyclophosphamide	Yes	Uncommon development or worsening heart failure [109]
		Mitoxantrone	Yes	Development or worsening heart failure [109]
		Ixabelpilone	Yes	Neuropathy [110]

Table 6. Interactions of vedolizumab with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
Vedolizumab	Colorectal cancer	5-Fluorouracil	None	No reported interaction, but risk of diarrhea
	Breast cancer	Cisplatin	None	No reported interaction with breast cancer chemotherapy
	Non-Hodgkin's lymphoma		None	No reported interactions with Non-Hodgkin's lymphochemotherapy
	Melanoma	Ipilimumab	None	No reported interactions with Melanoma chemotherapy

Table 7. Interactions of ustekinumab with chemotherapy

IBD drug	Cancer	Chemotherapy	Interaction	Comment
Ustekinumab	Colorectal cancer	5-FU	Yes	No reported interaction, but intravenous 5-FU has been used to treat psoriasis [126]. Diarrhea [127].
		Capecitabine	None	No reported interaction, but capecitabine can cause diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain [128, 129]
		Irinotecan	None	No reported interaction but can increase risk of acute or delayed diarrhea [127]
		Oxaliplatin	None	
	Breast cancer	Docetaxel	None	
		Paclitaxel	None	
		Cisplatin	None	
		Doxorubicin	Yes	Possible cardiomyopathy [130]
	Non-Hodgkin's lymphoma	Gemcitabine	None	
		Rituximab	None	
		Cyclophosomide	None	
		Bleomycin	None	
		Mitoxantrone	None	
		Etoposide	None	
		Ifosfamide	None	
		Cladribine	None	
		Cytarabine	None	
		Vincristine	None	
		Temozolomide	None	
		Carmustine	None	
	Melanoma	Dacarbazine	None	No reported interactions but can cause severe nausea, vomiting [131, 132]
		Temozolomide	None	No reported interactions but can cause nausea, vomiting [131]
		Paclitaxel	None	
		Carmustine	None	No reported interactions but may cause severe nausea, vomiting [132, 133]
		Cisplatin	None	No reported interactions but may cause severe nausea, vomiting [132]
		Carboplatin	None	No reported interactions but may cause nausea, vomiting [132]
		Vinblastine	None	
		Ipilimumab	None	No reported interactions but can cause severe colitis [134, 135]

ECCO STATEMENTS

ECCO Statement 6D

All cases of cancer in IBD should be managed with multidisciplinary support. In general, thiopurines, calcineurin inhibitors, and anti-TNF agents should be stopped at least until cancer therapy is completed [EL 5]

ECCO Statement 6F

In patients with active IBD and a history of malignancy, 5-aminosalicylates, nutritional therapies, and local corticosteroids can be safely used [EL 3]. In more severe flares that do not respond to these treatments, the use of anti-TNF, methotrexate, short-term systemic corticosteroids, and/or surgery should be considered on a case-by-case basis [EL 5]

ECCO Statement 6G

Based on data in transplant recipients, physicians should consider delaying the resumption of immunosuppressant therapy for IBD in patients being treated for cancer, because of the risk of recurrent neoplastic disease, for 2 years following the completion of cancer treatment [EL 3]. The delay can be extended to 5 years if the cancer is associated with an intermediate or high risk of recurrence [EL 3]

Annese V, JCC 2015

	Lymphoma	Melanoma	Nonmelanoma skin cancer	GI cancer	Cervical cancer	Lung cancer	Breast cancer	Urinary-tract cancer
Mesalazine								
Steroids								
Thiopurine								
Methotrexate								
Anti-TNFs								
Vedolizumab								
Ustekinumab								
Tofacitinib								

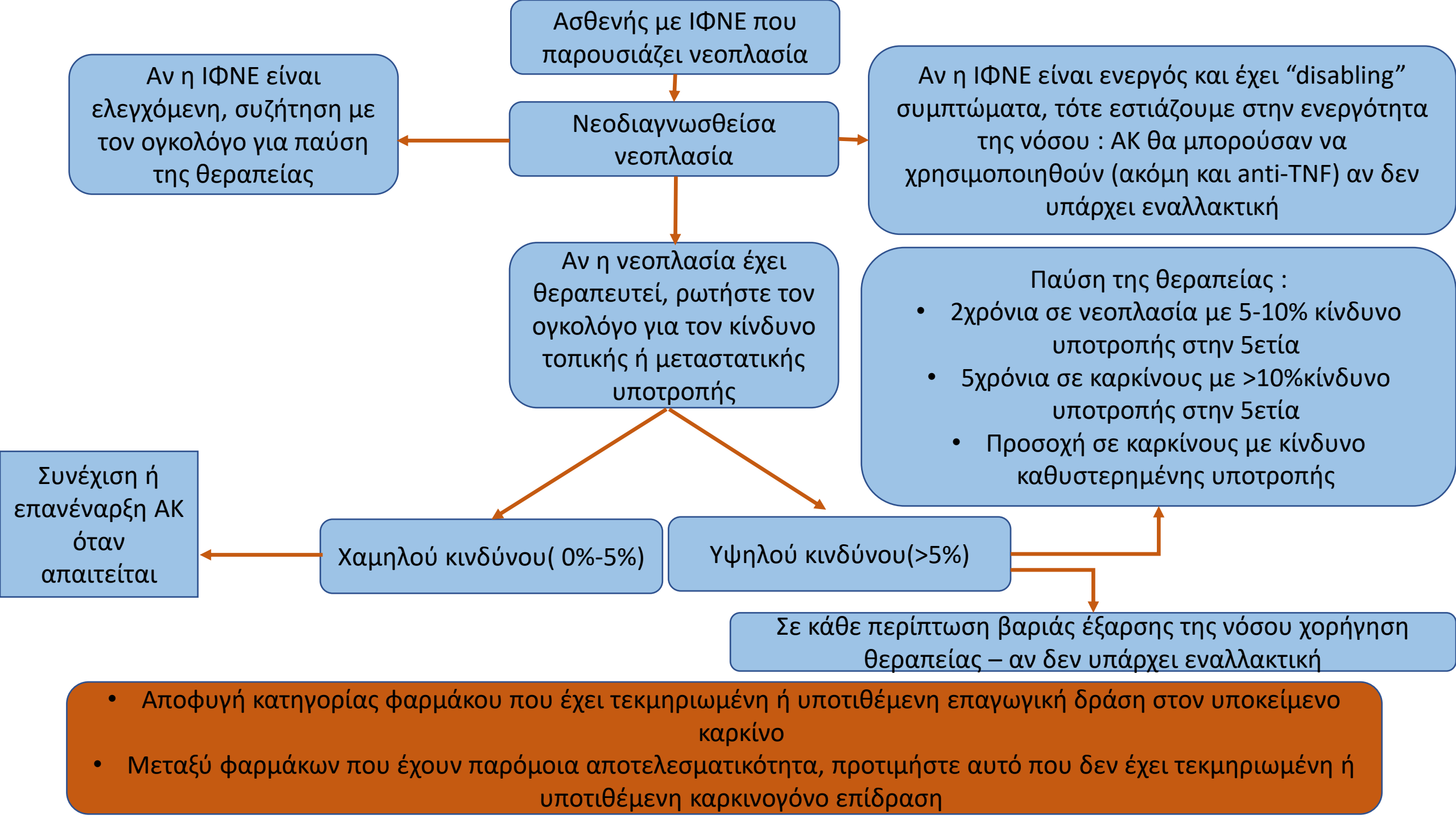
N/A	Data not available
0	No risk
1	Very low risk
3	Potential risk
5	High risk

Sebastian S, Ther Adv Gastroenterol 2019

TABLE 4. Summarized Evidence and Recommendations of Therapies to Consider Using/Avoiding in Patients With a History of Malignancy

	Anti-TNFs	Thiopurines	Methotrexate	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
Leukemia & lymphoma	Consider with caution[49, 72, 73, 75, 76]	Consider avoiding[46, 49, 52, 75]	Consider with caution[59, 61]	Consider using[78–81]	Consider using[82–86]	Consider with caution[62–66]
Nonmelanomatous skin cancer	Consider using[29, 53]	Consider avoiding[28, 29, 75]	Consider using[9, 61]	Consider using[78–81]	Consider using[82–86]	Consider with caution[63]
Melanoma	Consider avoiding[29]	Consider using[29, 55]	Consider with caution[61]	Consider using[78–81]	Consider using[82–86]	Consider using[62–66]
Solid cancers	Consider using[35, 77]	Consider using[47]	Consider using[9]	Consider using[78–81]	Consider using[82–86]	Consider using[62–66]
Genitourinary and cervical cancer	Consider using[35, 77]	Consider avoiding[46, 56]	Consider using[9]	Consider using[78–81]	Consider using[82–86]	Consider using[62–66]

Lin SC, Inflamm Bowel Dis 2019


Ασθενής με ΙΦΝΕ που παρουσιάζει νεοπλασία
Νεοδιαγνωσθείσα νεοπλασία
Αν η ΙΦΝΕ είναι ελεγχόμενη, συζήτηση με τον ογκολόγο για παύση της θεραπείας
Αν η ΙΦΝΕ είναι ενεργός και έχει “disabling” συμπτώματα, τότε εστιάζουμε στην ενεργότητα της νόσου : ΑΚ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν (ακόμη και anti-TNF) αν δεν υπάρχει εναλλακτική
Αν η νεοπλασία έχει θεραπευτεί, ρωτήστε τον ογκολόγο για τον κίνδυνο τοπικής ή μεταστατικής υποτροπής
Παύση της θεραπείας :
• 2χρόνια σε νεοπλασία με 5-10% κίνδυνο υποτροπής στην 5ετία
• 5χρόνια σε καρκίνους με >10%κίνδυνο υποτροπής στην 5ετία
• Προσοχή σε καρκίνους με κίνδυνο καθυστερημένης υποτροπής
Συνέχιση ή επανέναρξη ΑΚ όταν απαιτείται
Χαμηλού κινδύνου(0%-5%)
Υψηλού κινδύνου(>5%)
Σε κάθε περίπτωση βαριάς έξαρσης της νόσου χορήγηση θεραπείας – αν δεν υπάρχει εναλλακτική
• Αποφυγή κατηγορίας φαρμάκου που έχει τεκμηριωμένη ή υποτιθέμενη επαγωγική δράση στον υποκείμενο καρκίνο
• Μεταξύ φαρμάκων που έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα, προτιμήστε αυτό που δεν έχει τεκμηριωμένη ή υποτιθέμενη καρκινογόνο επίδραση

Immune checkpoint-inhibitor colitis

- Κολίτιδα που εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με checkpoint inhibitors
- Κλινικά εμφανίζεται με διάρροια – ταξινόμησε σε Grade 1-4
- Ενδοσκοπικά και ιστολογικά μοιάζει με ΙΦΝΕ
- Θεραπεία με ΚΣ – σε βαριές/ανθεκτικές/παρατεινόμενες περιπτώσεις χορήγηση βιολογικών παραγόντων (infliximab, adalimumab, vedolizumab)


THANK
YOU

Anti-TNF ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

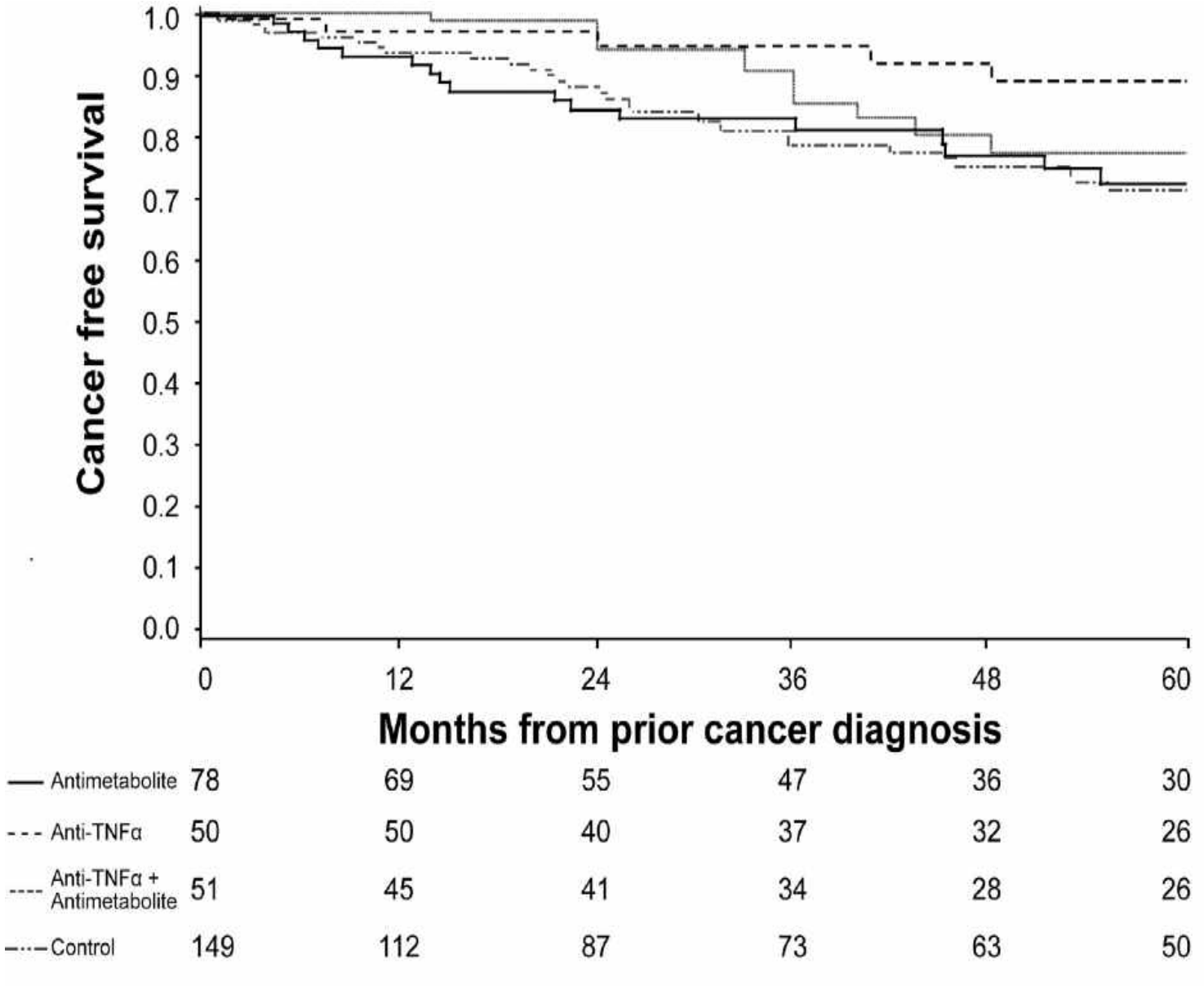
- ✓ Real-world data
- ✓ 4553 ασθενείς υπό anti-TNF
- ✓ Μέση διάρκεια follow-up 3.7 έτη (25% >6 έτη)

TNF-α Antagonist Exposure	Person-years	Cases, No.	Adjusted Rate Ratio (95% CI)
Accumulated doses, No.			
1-3	6694	31	1.02 (0.71-1.47)
4-7	4664	18	0.89 (0.55-1.42)
≥8	7083	32	1.29 (0.90-1.85)
Time since first exposure, y			
<1	3115	16	1.10 (0.67-1.81)
1-<2	3591	19	1.22 (0.77-1.93)
2-<5	7190	23	0.82 (0.54-1.24)
≥5	4545	23	1.33 (0.88-2.03)

Nyboe Andersen N, JAMA 2014

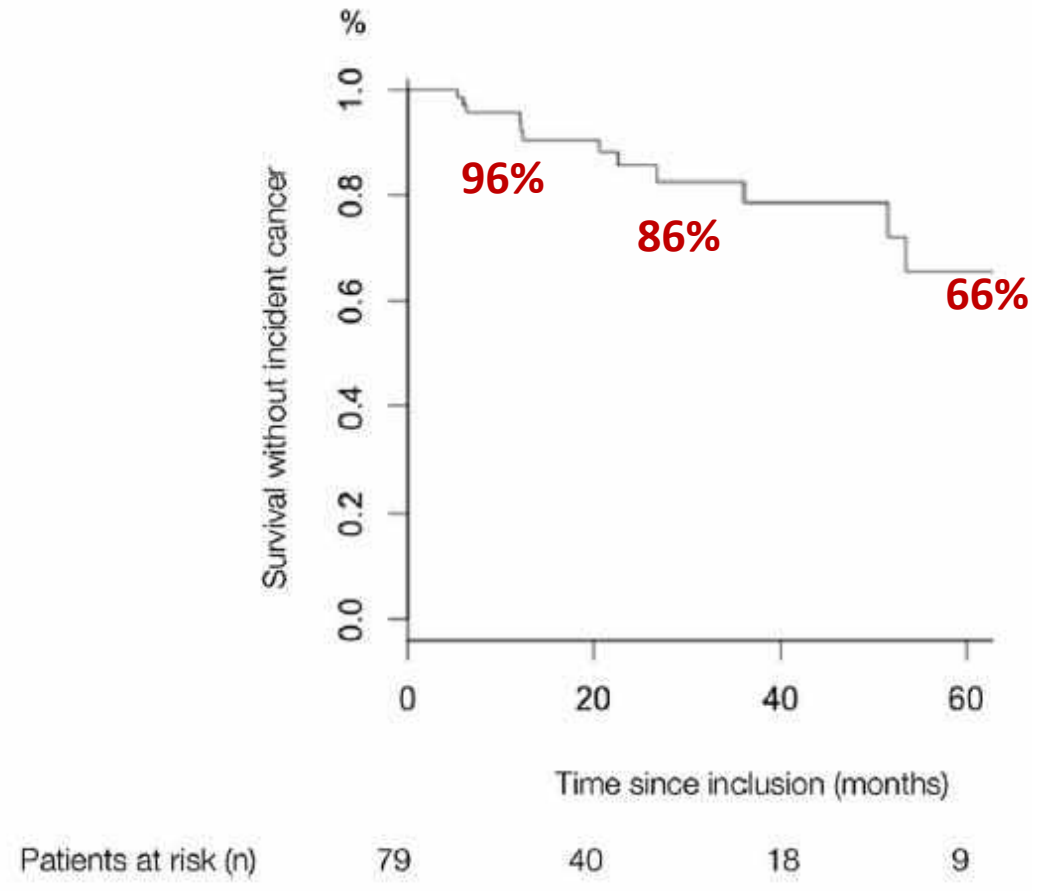
ANTI-TNF ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

- Median time για έναρξη anti-TNF 14.5 μήνες
- Κάποιοι ασθενείς συνέχισαν παρά τη διάγνωση καρκίνου
- Median exposure 45 μήνες



Axelrad J, Clin Gastroenterol Hepatol 2016

ΜΕΣΟΔΙΑΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ



Crude cancer rate <2έτη = 97.7 ανά 1000patient-years

>2 έτη = 64.4 ανά 1000patient-years

Είναι καλύτερα να αποφεύγουμε τη χορήγηση τα πρώτα 2 έτη???

Poullenot F, Inflamm Bowel Dis 2016