

Neoplasias extra-colónicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Rodrigo Quera P.^{1,2}, Daniela Simian M.^{2,3,a} y Lilian Flores P.^{1,2,a}

Extra-intestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have shown to be at increased risk of developing extra-intestinal malignancies. Immunomodulators (immunosuppressant and anti-tumor necrosis factor) diminish the mucosal inflammatory response changing the evolution of the disease, especially when these strategies are introduced earlier. However, therapies that alter the immune system may also promote carcinogenesis. Treatment of IBD in patients with prior malignancy is challenging and the final decision regarding therapeutic strategy should be made on a case-by-case basis. The purpose of this review is to show the characteristics of extra-colonic cancer in patients with IBD, including risks, pathogenesis and management of IBD after cancer diagnosis, the effect of neoplasm treatment on IBD, and the effect of IBD and its treatments on cancer outcomes.

Key words: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; cancer; neoplasia; extra-colonic; anti-TNF therapy; immunosuppression.

Resumen

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias extraintestinales. Los inmunomoduladores (inmunosupresores y terapia biológica anti-TNF) disminuyen la respuesta inflamatoria a nivel de la mucosa, modificando la evolución de la enfermedad, especialmente cuando son introducidos precozmente. Sin embargo, estas terapias pueden alterar el sistema inmune y promover la carcinogénesis. El tratamiento de la EII en pacientes con antecedentes de cáncer es un desafío y la decisión final sobre la estrategia terapéutica debe ser determinada caso a caso. Esta revisión tiene como objetivo mostrar las características de las neoplasias extra-intestinales en pacientes con EII, incluyendo los riesgos, patogénesis y manejo de la EII posterior al diagnóstico del cáncer, el efecto de la neoplasia sobre el tratamiento de la EII y el efecto de la EII y su tratamiento sobre el cáncer.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; cáncer; neoplasia; extra-colónica; terapia anti-TNF; inmunosupresores.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal en individuos genéticamente susceptibles que se encuentran expuestos a factores ambientales. Es conocido que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal producto de la inflamación crónica de la mucosa colónica. Además, se ha demostrado que la EII se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias extra-intestinales (NEI) como consecuencia del uso prolongado de inmunomoduladores [inmunosupresores y terapia biológica anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF)] y un estado de inflamación crónica sistémica o local^{1,2}.

Un estudio reciente demostró que pacientes con EII, especialmente aquellos con EC, presentan un mayor riesgo de neoplasia hematológica (leucemia/linfoma no-Hodgkin)³. Otros estudios han mostrado diferencias según el tipo de EII, pacientes con EC presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer del aparato digestivo superior, pulmón, vejiga y cáncer de células escamoso. Por otra parte, pacientes con CU tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer biliar, hepático y leucemia².

Dado que la población de pacientes con EII aumenta progresivamente en nuestro país⁴, afectando también a pacientes de la tercera edad⁵, es esperable un aumento en el riesgo de desarrollar una NEI. Nuestro grupo, en una publicación reciente que incluyó

¹Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

²Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

³Subdirección de Investigación Dirección Académica. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^aEnfermera.

Recibido: 14 de marzo de 2017

Aceptado: 3 de mayo de 2017

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Quera
Pino
Estoril 450, Las Condes, Santiago, Chile.
Tel.: [+56 2]
226108048
rquera@clc.cl

Artículo de Revisión

437 pacientes con EII, mostró que 10 desarrollaron una neoplasia, siendo sólo una relacionada con el tratamiento inmunomodulador⁶. El objetivo de este artículo es revisar las características, patogénesis y factores de riesgo de desarrollar una NEI en pacientes con EII, incluyendo tanto el manejo de la EII como el de la neoplasia (Figura 1)^{7,8}.

Neoplasia secundaria a la inflamación crónica intestinal

En pacientes con EII la inflamación intestinal crónica es el factor de riesgo principal en el desarrollo del cáncer gastrointestinal, como es el caso del cáncer colorrectal, adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma intestinal, cáncer anal y colangiocarcinoma. La asociación EII-colangitis esclerosante primaria (CEP) aumenta el riesgo de colangiocarcinoma en aproximadamente 160 veces *versus* la población control, confirmando el rol del estado inflamatorio

EII-CEP en la carcinogénesis biliar. Una duración prolongada de la EII está asociada con un mayor riesgo de colangiocarcinoma⁹. Esta neoplasia se puede presentar con mayor frecuencia dentro de los primeros años del diagnóstico de la CEP, motivo por el cual es fundamental tener un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico precoz. La azatioprina no sería un factor de riesgo de colangiocarcinoma en pacientes con EII y CEP¹⁰. Finalmente, la colectomía realizada por displasia o neoplasia, pero no por refractariedad al tratamiento médico, estaría asociada con un mayor riesgo de colangiocarcinoma⁹.

Neoplasias secundarias a tratamiento inmunomodulador

Aunque estrategias terapéuticas como inmunosupresores (tiopurínicos (azatioprina/6-mercaptopurina) y metotrexato) y agentes biológicos pueden reducir la incidencia de cáncer asociado a inflamación, su acción

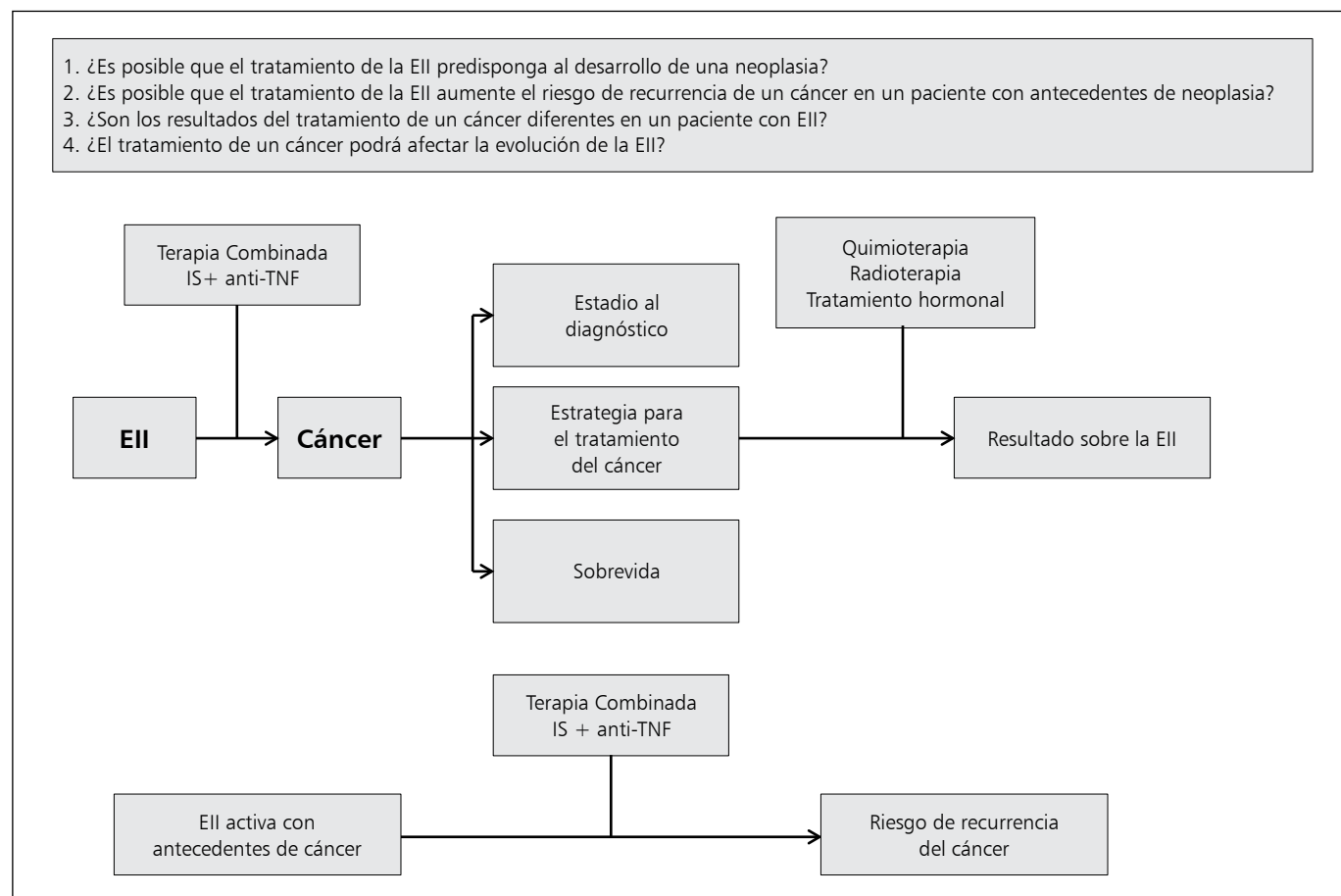


Figura 1. Preguntas clínicas relacionadas con pacientes con EII y cáncer (adaptado de Berheim et al⁷). EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; IS: inmunosupresor (tiopurínicos (Azatioprina/6-mercaptopurina) y Metotrexato); anti-TNF: anti-Factor necrosis tumoral.

a través del sistema inmune también puede promover la carcinogénesis. Los tiopurínicos y el metotrexato pueden favorecer el desarrollo de neoplasia a través de la alteración del ADN, activación de oncogenes, disminución de la inmunovigilancia de las células neoplásicas y deterioro del control inmune de los virus oncogénicos¹¹. El mecanismo de los anti-TNF está dado por su acción contra el TNF, proteína que tiene un efecto sobre la apoptosis celular de las células oncogénicas¹¹.

Estudios han demostrado un aumento en la incidencia de enfermedad linfoproliferativa (ELP) en pacientes con EII tratados con tiopurínicos⁸. Este grupo presenta riesgo de desarrollar tres formas específicas de ELP: ELP similar a la asociada a virus Ebstein-Barr (VEB) en pacientes post-trasplante; linfoma hepatoesplénico y linfoproliferación post-mononucleosis. La mayoría de los casos de ELP son de tipo células-B de tipo largo difusa (Figura 2). Defectos en la vigilancia inmune dada por linfocitos-T y los *natural-killer* contra el VEB jugaría un rol en el desarrollo de esta complicación. El efecto linfoproliferativo de los tiopurínicos no persistiría después de su suspensión. El linfoma células-T hepatoesplénico, el cual no está asociado al VEB, ha sido descrito principalmente en aquellos pacientes tratados con tiopurínicos como monoterapia o asociado a terapia biológica. Aunque el riesgo es muy bajo, este es relevante en pacientes < 35 años tratados con comboterapia con tiopurínicos por > 2 años¹². Por lo referido, parece razonable evitar la asociación de anti-TNF y tiopurínicos por un período mayor.

Aunque la información es escasa, el riesgo de metotrexato sería menor que en el grupo tratado con tiopurínicos, siendo una estrategia adecuada en la población < 35 años o > 65 años. El riesgo de ELP con terapia anti-TNF es difícil de evaluar dado que la mayoría se encuentra o ha sido tratado con tiopurínicos o metotrexato. Datos provenientes del estudio TREAT, señalan que la incidencia de ELP en pacientes tratados con anti-TNF sería similar a la observada en el grupo tratado con otras estrategias¹³.

Por otra parte, el estudio CESAME mostró que el riesgo de desarrollar una enfermedad mieloide también aumenta en pacientes expuestos a tiopurínicos¹⁴.

Pacientes con EII en tratamiento con inmunomoduladores presentan un mayor riesgo de cáncer de piel. El riesgo de cáncer de piel no-melanoma se encuentra aumentado en pacientes en tratamiento o con antecedentes de haber tomado tiopurínicos (período de tratamiento > 6 meses)^{8,15}. Se han sugerido dos mecanismos para el desarrollo de cáncer de piel en estos pacientes: aumento en el daño y efecto oncogénico de la radiación ultravioleta en la piel expuesta al sol y la inducción de mutaciones sobre un gen supresor en piel no expuesta a los rayos ultravioleta⁸. Por otra parte, el

riesgo de melanoma se encuentra levemente aumentado en pacientes en tratamiento con anti-TNF^{8,16}. El uso de metotrexato, tacrolimus y ciclosporina no se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel⁸. Dado que los pacientes con EII presentan un mayor riesgo de desarrollar melanoma independiente del uso de terapia biológica anti-TNF⁸, en todos se debe prescribir uso de protección solar. Además, aquellos en tratamiento con tiopurínicos deben tener evaluación dermatológica (idealmente anual) (Tabla 1).

Otras neoplasias

Es incierto si el riesgo de cáncer cervicouterino está aumentado en mujeres con EII, independiente del uso de inmunosupresores y hábito tabáquico⁸. Se ha mencionado que el factor etiológico primario para el desarrollo de displasia o cáncer de cérvix es el virus papiloma. Otros factores de riesgo en el desarrollo de esta neoplasia son el hábito tabáquico, mujer < 20 años al diagnóstico, enfermedad extensa, número de parejas sexuales y exposición a más de diez tipos de anticonceptivos⁸. En pacientes con EII, se debe sugerir mantener un programa de vigilancia (papanicolaou desde los 21 años), suspender el hábito tabáquico y vacunar contra el virus papiloma cuando corresponda.

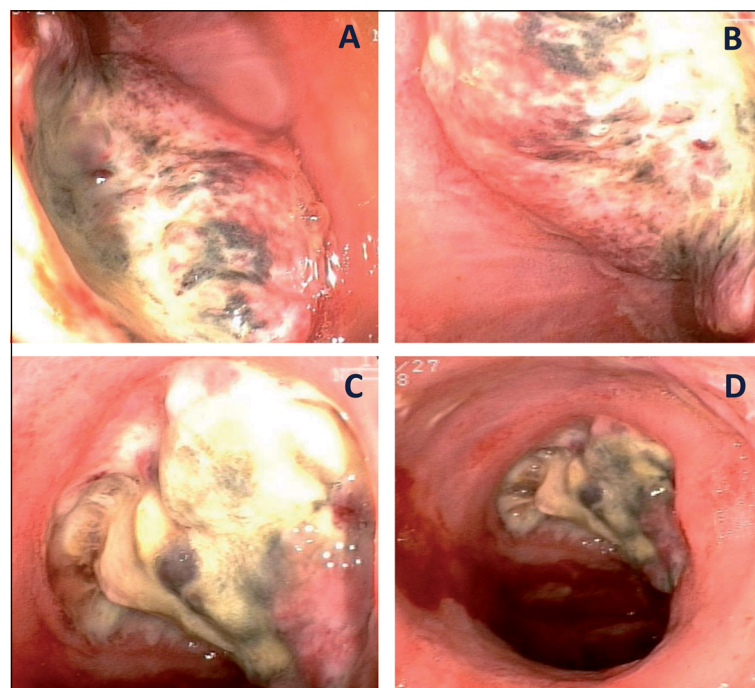


Figura 2. Paciente de 47 años con antecedente de colitis ulcerosa quien desarrolla un linfoma no-Hodking difuso células grandes B a nivel rectal post inicio de tratamiento con azatioprina 225 mg (4 meses de tratamiento) e infliximab (2 dosis de inducción) (Figuras A-D).

Artículo de Revisión

Tabla 1. Recomendaciones para pesquisa y prevención de neoplasias extraintestinales (adaptado de Berheim et al⁷)

Enfermedades linfoproliferativas
1. No existen recomendaciones para pesquisa
2. Comunicar los riesgos asociados con el tratamiento previo a su inicio (especialmente en caso de azatioprina/6-mercaptopurina)
3. Considerar o evitar el uso prolongado de terapia combinada (tiopurínicos y terapia biológica anti-TNF) por un periodo mayor de dos años en pacientes < 35 años (especialmente hombres). En caso necesario evaluar terapia combinada metotrexato asociado a terapia anti-TNF
Cáncer de piel
1. En caso de tratamiento con tiopurínicos o terapia biológica anti-TNF realizar control anual por dermatología
2. Evitar exposición excesiva y prolongada al sol. Uso de protectores solares (> 50 FPS)
Cáncer de cérvix
1. PAP anual (sobre todo en paciente inmunosuprimido)
2. Vacunar contra el virus papiloma en paciente hombre o mujer entre los 9 y 26 años
3. Suspensión de hábito tabáquico

anti-TNF: anti-Factor necrosis tumoral. PAP: papanicolaou.

Tabla 2. Riesgo de recurrencia de neoplasia según antecedente de cáncer pre-existente en pacientes en tratamiento inmunosupresor (adaptado de Berheim et al⁷)

Riesgo de recurrencia de neoplasia	Tipo de neoplasia
Bajo riesgo (< 10%)	Tumor renal diagnosticado incidentalmente Linfoma (enfermedad de Hodgkin y no-Hodgkin) Testicular Cervicouterino Tiroides
Intermedio (11-25%)	Útero Colon Próstata Tumor de Wilms
Elevado (> 25%)	Vejiga Sarcoma Melanoma Cáncer de piel no melanoma Mieloma Tumor renal sintomático

Esta vacuna debe ser implementada a toda/o mujer/hombre entre los 9 y 26 años, previo al inicio de la actividad sexual (Tabla 1).

Estudios han planteado un aumento del riesgo de cáncer de próstata en pacientes con EII, probablemente por un mayor seguimiento y vigilancia debido a una mayor frecuencia de tacto rectal. Una mayor frecuencia de cáncer de pulmón y vejiga se ha descrito en pacientes con EC, probablemente por la mayor exposición al tabaco en este grupo de pacientes. Finalmente, una probabilidad de cáncer de tiroides ha sido descrita en pacientes con EC, siendo la respuesta inflamatoria, radiación y aporte de vitaminas, posibles factores de riesgo en el desarrollo de esta neoplasia¹⁷.

Riesgo de recurrencia en pacientes con antecedente de cáncer

El tratamiento de la EII en pacientes con antecedentes de neoplasia es un desafío. Contrario a lo descrito en pacientes trasplantados, pacientes con EII y antecedentes de neoplasia no presentarían un mayor riesgo de un nuevo cáncer o recurrencia de neoplasia cuando son tratados con inmunomoduladores¹⁸. Factores que deben ser considerados al momento de definir la terapia en este grupo de pacientes incluye: tiempo transcurrido desde el tratamiento del cáncer, gravedad y tipo de neoplasia (Tabla 2 y Figura 3). En la práctica, en la mayoría de los casos, se debe esperar 2 años desde el tratamiento del cáncer antes de empezar o reiniciar el tratamiento inmunosupresor por la EII. Este periodo se puede extender a 5 años en neoplasias que presenten un mayor riesgo de recurrencia como es el caso de neoplasias del tracto urinario, cáncer gastrointestinal, leucemias y mieloma múltiple. Una atención especial debe ser considerada en neoplasias con riesgo de metástasis tardías como es el caso del cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células renales. Opciones terapéuticas de la EII en este grupo de pacientes son la nutrición enteral, budesonida, mesalazina, instalación de sedales, resección intestinal limitada y eventualmente otros biológicos como anti-integrinas (natalizumab/vedolizumab) y anti-interleukina 12/23 (ustekinumab).

Repercusión del tratamiento del cáncer en la evolución de la EII

Datos obtenidos de un estudio que incluyó 84 pacientes con EII y NEI, demostró que 67% de los pacientes con EII logra la remisión con terapia oncológica, siendo esto más frecuente en pacientes que reciben terapia citotóxica *versus* hormonal. Por otra parte, 17% de los pacientes en remisión al diagnóstico

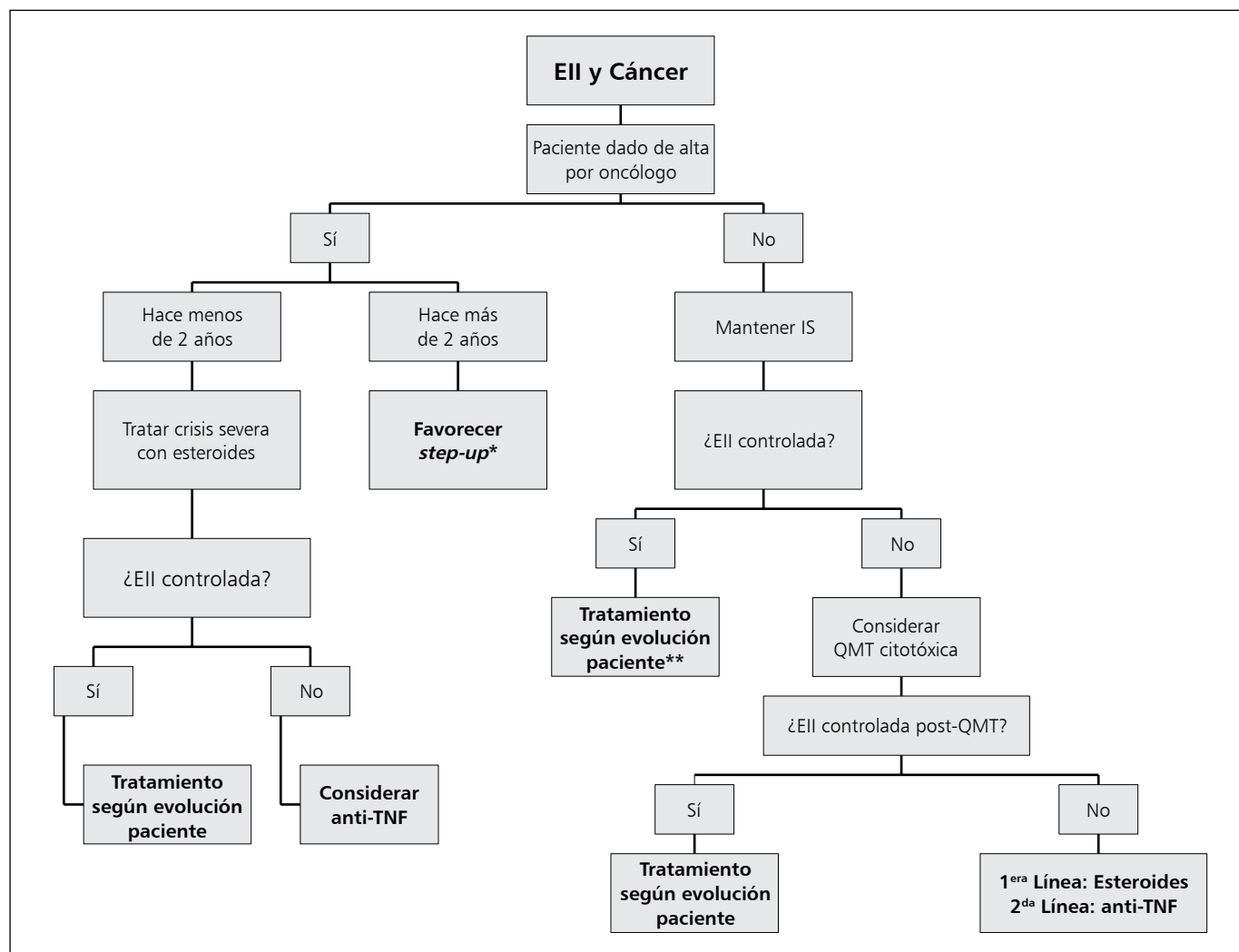


Figura 3. Recomendaciones generales para el manejo de la inmunosupresión en pacientes con EII y cáncer y en aquellos con antecedentes de cáncer o recurrencia (adaptado de Berheim et al⁷). *Evitar IS asociada en caso de antecedente de cáncer. A mayor duración del tratamiento IS, menor es el riesgo de recurrencia de la neoplasia. **La terapia hormonal puede gatillar una crisis de EII. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IS: inmunosupresores (tiopurínicos (Azatioprina/6-mercaptopurina) y metotrexato); anti-TNF: anti-Factor necrosis tumoral. QMT: quimioterapia.

de la neoplasia presentaron una crisis durante o dentro de los 5 años post-tratamiento oncológico, siendo este riesgo mayor en pacientes tratados con terapia hormonal¹⁹.

Estudios han señalado que el diagnóstico de una neoplasia puede modificar el tratamiento de la EII con un menor uso de tiopurínicos y aumento de la indicación de cirugía. Sin embargo, esto no necesariamente podría implicar un cambio significativo en la actividad de la EII²⁰.

En conclusión, los pacientes con CU y EC presentan un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia durante el transcurso de su enfermedad en relación a la población general. Este riesgo es multifactorial y está dado por la inflamación *per se*, la terapia inmunosupresora y por el aumento progresivo del riesgo de cáncer al aumentar la edad de los pacientes. Pacientes con EII y antecedentes previos de neoplasia deben beneficiarse de decisiones terapéuticas definidas caso a caso.

Artículo de Revisión

Referencias

- 1.- Algaba A, Guerra I, Castaño Á, De la Poza G, Castellano VM, López M, et al. Risk of cancer, with special reference to extra-intestinal malignancies, in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9359-65.
- 2.- Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1480-7.
- 3.- Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, Wang WM, Lin SH, Sheih CC. Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1313-9.
- 4.- Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory Bowel Disease: A descriptive study of 716 local chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-75.
- 5.- Simian D, Estay C, Kronberg U, Yarur A, Castro M, Lubascher J, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pacientes mayores de 60 años ¿es una enfermedad diferente? *Rev Med Chile* 2015; 143: 689-96.
- 6.- Meyer L, Simian D, Kronberg U, Estay C, Lubascher J, Figueroa C, et al. Desarrollo de neoplasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Chile* 2015; 143: 834-40.
- 7.- Bernheim O, Colombel JF, Ullman T, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz SH. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel diseases and cancer. *Gut* 2013; 62: 1523-8.
- 8.- Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohn Colitis* 2014; 8: 31-44.
- 9.- Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and UBD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 705-11.
- 10.- Zenouzi R, Weismüller TJ, Jorgensen KK, Bubenheim M, Lensen H, Hübener P. No evidence that azathioprine increases risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1806-12.
- 11.- Axerlad J, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4794-801.
- 12.- Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36-41.
- 13.- Lichtenstein GR, Feagan BG, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, Londhe A, et al. Drugs therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 212-23.
- 14.- Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut* 2014; 63: 1416-23.
- 15.- Algaba A, Guerra I, Marín-Jiménez I, Quintanilla E, López-Serrano P, García-Sánchez MC, et al. Incidence, management, and course of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2015; 9: 326-33.
- 16.- Lee J, Clarke K. Anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease and malignant melanoma-challenges in management. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1595-602.
- 17.- Wadhwa V, López R, Shen B. Crohn's disease is associated with the risk of thyroid cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2902-6.
- 18.- Axerlad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumor necrosis factors agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 58-64.
- 19.- Axerlad J, Fowler SA, Friedman S, Ananthakrishnan A, Yajnik V. Effects of cancer treatment on inflammatory bowel disease remission and reactivation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1021-7.
- 20.- Rajca S, Seksik P, Bourrier A, Sokol H, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the diagnosis and treatment of cancer on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 819-24.