

## **Título do projeto**

Neoplasias e doenças reumáticas inflamatórias sistémicas.

## **Introdução**

O risco de neoplasia associado às doenças reumáticas inflamatórias sistémicas (DRIS) e/ou ao tratamento prolongado com fármacos que interferem com a resposta imunológica é uma preocupação de longa data.<sup>1,2</sup> De facto, está descrita uma maior incidência de algumas neoplasias em doentes com DRIS comparativamente à população em geral, como é o caso da neoplasia do pulmão e esófago na esclerose sistémica, da neoplasia do colo do útero no lúpus eritematoso sistémico (LES) ou do linfoma não Hodgkin no LES e na artrite reumatoide (AR).<sup>8-10</sup>

No que toca aos doentes expostos a fármacos biológicos modificadores da doença reumática (bDMARDs) não parece existir diferenças significativas na incidência global de doenças malignas (órgão sólido, linfoma ou melanoma) comparativamente aos não expostos, embora com resultados contraditórios em alguns estudos.<sup>3-7,11-13</sup> Também não parece não haver aumento do número de recidivas em doentes com AR e história prévia de neoplasia e o prognóstico das neoplasias diagnosticadas durante ou após terapêutica com anti-TNF não parece ser diferente.<sup>3,7,13-16</sup>

Apesar da informação disponível na literatura, a história recente de neoplasia continua a ser uma contra-indicação para bDMARDs<sup>17</sup>. Adicionalmente, é necessário ter em conta que existem diferenças regionais na incidência e no tipo de cancros,<sup>18,19</sup> que os dados de outros bDMARDs não anti-TNF são escassos.

O Reuma.pt, regista doentes com doenças reumáticas sistémicas, sob bDMARDs ou outras terapêuticas, bem como as suas comorbilidades, incluindo neoplasias, afigurando-se assim como uma ferramenta essencial para obtenção de dados relativos a neoplasias.

### **Objetivo Primário:**

- Avaliar a utilização de terapêuticas biológicas e a sua segurança em doentes com diagnóstico prévio de neoplasia.

### **Objetivos Secundários:**

- Analisar a incidência de neoplasias em doentes expostos a bDMARDs e identificar factores associados a esse diagnóstico.

## **Metodologia a aplicar**

Estudo de coorte de doentes inseridos no Reuma.pt entre 2008 e Março de 2018

População - Diagnóstico clínico de AR; ESP, AP ou LES, e exposição a bDMARDs

O diagnóstico de neoplasia, tipo de neoplasia e data desse diagnóstico

Covariáveis: idade, sexo, etnia, nível educacional, hábitos tabágicos e alcoólicos, BMI, idade de diagnóstico, duração da doença, presença de auto-anticorpos, atividade da doença avaliada pelo DAS28/BASDAI/PSARc/SLEDAI, velocidade de sedimentação eritrocitária e proteína C reactiva aquando do diagnóstico da neoplasia (se disponível), terapêutica atual e prévia (utilização de corticoides sistémicos, csDMARD e bDMARD).

### Análise estatística

Para o objectivo primário será feita uma análise descritiva dos doentes com diagnóstico de neoplasia prévio ao início de um bDMARD e avaliada a eventual ocorrência de recidiva ou surgimento de segunda neoplasia.

Para dar resposta ao objetivo secundário serão identificados os novos diagnósticos de neoplasia, por doença reumática e por exposição a terapêutica biológica, e calculada a incidência anual global e por fármaco biológico.

Para identificação de factores associados ao diagnóstico de neoplasias, serão usados modelos de regressão logística uni e multivariada.

A análise estatística será efetuada para um nível de significância de 5%, utilizando o programa Stata, versão 12.0.

## **Resultados expectáveis**

Esperamos com este trabalho contribuir para uma melhor caracterização da segurança dos diversos agentes biológicos, em particular nos doentes com diagnóstico de neoplasia prévio ao início de bDMARDs,

## **Limitações do trabalho**

Atendendo a que o registo no Reuma.pt é voluntário, é possível que haja informação incompleta, nomeadamente no que toca ao diagnóstico de neoplasias. Tal poderá ser colmatado pela revisão prévia dos dados clínicos de cada doente nos centros participantes.

### **Calendarização das tarefas**

Data de início prevista para a recolha de dados: logo que o projeto seja aprovado pela CCC do Reuma.pt. A análise estatística dos dados será efetuada entre Abril e Maio de 2018, estando prevista a publicação dos resultados durante o ano de 2018.

### **Identificação de Proponentes**

Proponentes: Lúdia Teixeira e Sandra Sousa (Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, EPE)

Orientadores: Filipe Vinagre, Maria José Santos (Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, EPE)

Instituições envolvidas: a participação neste projeto é aberta a todos os Centros Nacionais que estejam interessados em colaborar.

### **Considerações éticas**

O projeto obteve o parecer positivo Comissão de ética do Hospital Garcia de Orta.

A Reuma.pt está aprovada pela CNPD e os doentes fornecem consentimento informado para registo.

### **Financiamento e Conflito de interesses**

Não existe financiamento externo e não existem conflitos de interesse neste estudo.

### **Coautorias**

Serão coautores os clínicos que colaboram ativamente no projeto, de acordo com as regras de Vancouver, com um máximo de 2 coautores por Centro participante.

## Referências bibliográficas

1. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1740-1751. doi:10.1002/art.20311.
2. Askling J, Forel CM, Brandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1421-1426. doi:10.1136/ard.2004.033993.
3. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 2016;annrheumdis - 2016-209285. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209285.
4. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180-3189. doi:10.1002/art.24941.
5. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):869-874. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200622.
6. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: Analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):175-180. doi:10.1016/j.autrev.2009.07.006.
7. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R5. doi:10.1186/ar2904.
8. Chang SH, Park JK, Lee YJ, et al. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):428. doi:10.1186/s13075-014-0428-x.
9. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2025-2030. doi:10.1093/annonc/mdu365.
10. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2415-2424. doi:10.1002/art.21225.
11. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ.* 2016;352:i262. doi:10.1136/bmj.i262.
12. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides – a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;72(1). <http://ard.bmj.com/content/72/1/79.citation-tools>. Accessed August 6, 2017.
13. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine.* 2017;84(2):133-140. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.028.

14. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DPM. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: Results from the British Society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):755-763. doi:10.1002/acr.20129.
15. Axelrad J, Bernheim O, Colombel J-F, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):58-64. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.037.
16. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study Group. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1812-1822. doi:10.1002/art.30247..
17. Fonseca JE, Bernardes M, Canhãõ H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - October 2011 update. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(4):385—388. <http://europepmc.org/abstract/MED/22472929>.
18. Lichtenstein P, Holm N V., Verkasalo PK, et al. Environmental & Heritable Factors in the Causation of Cancer. *Nejm*. 2000;343(2):78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201.
19. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366(9499):1784-1793. doi:10.1016/S0140-6736(05)67725-2.