

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ ad



## Etanercept y neoplasias

A. García-Rabasco\*, J.L. Sánchez-Carazo y A. Esteve

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

### PALABRAS CLAVE

Psoriasis;  
Neoplasia;  
TNF;  
Etanercept

### Resumen

La introducción de los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) ha permitido un gran avance en el control y conocimiento de ciertas enfermedades inflamatorias, entre las que se incluye la psoriasis.

El TNF es una citocina que desempeña un papel clave en el control de infecciones y neoplasias. El incremento del riesgo de desarrollar una neoplasia durante el empleo de este grupo de fármacos es uno de los efectos adversos más discutidos en la literatura.

Presentamos el caso clínico de una paciente con psoriasis de larga evolución que desarrolló un adenocarcinoma de mama tras iniciar el tratamiento con etanercept.

En este artículo realizamos una breve revisión acerca de la posible asociación existente entre el empleo de terapia anti-TNF y el riesgo de aparición de ciertas neoplasias, entre las que destacan las leucemias, los linfomas y determinados tumores sólidos.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Psoriasis;  
Neoplasm;  
TNF;  
Etanercept

### Etanercept and neoplasms

### Abstract

The introduction of tumor necrosis factor (TNF) beta blockers has made it possible to obtain a significant advance in the control and knowledge of some inflammatory diseases, among them psoriasis.

TNF is a cytokine that plays a key role in the control of infections and neoplasms.

The increase of the risk of developing a neoplasm during the use of this group of drugs is one of the more debated adverse effects in the literature.

We present the clinical case of one patient with long-course psoriasis who developed a breast adenocarcinoma after initiating treatment with etanercept.

In this article, we provide a brief review on the possible associations existing between the use of anti-TNF therapy and the risk of the appearance of some neoplasms, among which leukemias, lymphomas and some solid tumors stand out.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anagrabasco@gmail.com (A. García-Rabasco)



**Figura 1** Foto previa al inicio de tratamiento con etanercept.



**Figura 2** Foto previa al inicio de tratamiento con etanercept.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 44 años de edad que fue diagnosticada de psoriasis en placas (sin artropatía asociada) a los 18 años. Desde el momento del diagnóstico la paciente había permanecido en tratamiento ininterrumpido con metotrexato oral, salvo en dos periodos aislados de tiempo debido a dos embarazos.

Durante más de 20 años el manejo tanto clínico como terapéutico lo había realizado su médico de cabecera, quien periódicamente le solicitaba controles analíticos. La paciente siempre había mostrado un perfil hepático dentro del rango de la normalidad.

La dosis total acumulada de metotrexato era de 15 g.

En julio de 2004 acudió a control clínico a Dermatología. En un análisis rutinario se detectó una serología positiva para el virus de la hepatitis C (VHC) y unos niveles de transaminasas normales. Se solicitó una ecografía hepática que no mostró alteraciones visibles, por lo que no se consideró indicada la realización de una biopsia hepática.

La paciente, que presentaba un *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) 20, inició tratamiento con ciclosporina A (a dosis de 5 mg/kg/día), pero tras tres meses no se obtuvo respuesta clínica evidente. En ese momento se decidió emplear un fármaco biológico.

El cribaje previo al inicio del tratamiento consistió en una analítica básica, una radiografía de tórax y una prueba de

Mantoux. Apesar de que el Mantoux resultó ser positivo (con 15 mm a las 72 horas) la paciente no recibió quimioprofilaxis frente a la tuberculosis, por haber sido vacunada previamente con bacilo de Calmette-Guérin.

Comenzó tratamiento con efalizumab (a dosis de 0,5 ml semanales) con un PASI de 19 y un *Body Surface Area* (BSA) de 16, y en pocas semanas se obtuvo un blanqueamiento de las lesiones.

La carga viral de VHC permanecía estable, por lo que no se consideró indicado el tratamiento antiviral.

A pesar del buen control inicial en septiembre de 2007 acudió a revisión con un brote extenso de lesiones en placas (figs. 1-5) e intensas artralgiás en la mano izquierda (con diagnóstico radiológico posterior de artrosis de la tercera articulación interfalángica distal).

Se cambió el tratamiento a etanercept 100 mg a la semana, disminuyendo la dosis a los 3 meses a 50 mg semanales. El PASI inicial, que era de 9, y el BSA de 13 descendieron de manera progresiva y las lesiones finalmente desaparecieron (figs. 6-10).

En enero de 2009 la paciente se sometió a una mamografía de cribado, y en ella se detectaron microcalcificaciones en el cuadrante superoexterno de la mama derecha (fig. 11). La histología confirmó el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama.

El tratamiento consistió en la realización de una cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar axilar y la posterior



**Figura 3** Foto previa al inicio de tratamiento con etanercept.



**Figura 5** Foto previa al inicio de tratamiento con etanercept.



**Figura 4.** Foto previa al inicio de tratamiento con etanercept.

aplicación de radioterapia, además de recibir quimioterapia adyuvante.

Se retiró el tratamiento con etanercept en febrero de 2009 (tras el diagnóstico de la neoplasia).

Actualmente la paciente se mantiene estable (con PASI 5) recibiendo tratamiento tópico exclusivo, aunque se planea que en breve inicie tratamiento con acitretino oral.

### Comentario

Los fármacos bloqueadores del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) pertenecen a un nuevo grupo

de fármacos que están indicados en el tratamiento de la psoriasis, de la artropatía psoriásica y de otras patologías inflamatorias. La introducción de estos fármacos ha permitido un gran avance en el conocimiento y control de estas enfermedades, que han sido denominadas en conjunto IMID (por sus iniciales en inglés *Inmune Mediate Inflammatory Diseases*).

El TNF- $\alpha$  es una citocina que interviene en procesos tan diversos como la apoptosis, la inflamación y las respuestas inmunes innata y adquirida; además de resultar clave en el control de infecciones y de neoplasias.

El TNF- $\alpha$  promueve la muerte de las células tumorales por apoptosis. Este proceso se inicia tras la interacción de dicha citocina con los receptores transmembrana situados en las células neoplásicas. Estos receptores poseen una estructura denominada "dominio-muerte", que es necesaria para la transducción de la señal proapoptótica. Además el TNF facilita la inducción del proceso apoptótico a través de la estimulación de las células *natural killer* y de la diferenciación de los linocitos T CD8.

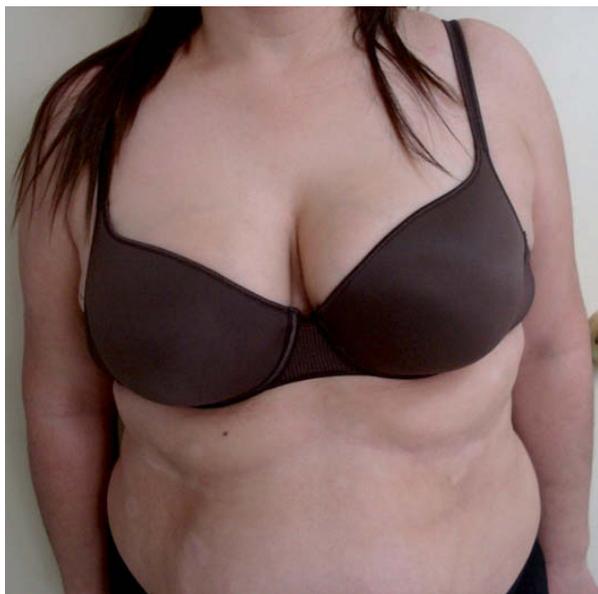
Debido al papel que desempeña el TNF- $\alpha$  sobre el ciclo celular es probable que con el empleo de estos fármacos se pierda en cierta medida el control sobre la replicación y exista una predisposición al crecimiento tumoral; aunque los mecanismos exactos implicados en este proceso no están todavía esclarecidos<sup>1</sup>.

Además se han descrito nuevos efectos promotores del TNF- $\alpha$  sobre el tumor que hasta ahora permanecían desconocidos<sup>2</sup>.

Los agentes anti-TNF- $\alpha$  inhiben el desarrollo de la respuesta citotóxica celular T. Los linfocitos T citotóxicos desempeñan un papel central en el control del crecimiento y de la progresión de los tumores.

Por este motivo podría estar incrementado el riesgo de neoplasias y aumentada la agresividad de los tumores cuando se emplea un anti-TNF- $\alpha$ <sup>3</sup>.

Etanercept es un fármaco que se administra por vía subcutánea y que pertenece al grupo de los anti-TNF.



**Figura 6** Foto de la paciente tras 5 meses de tratamiento con etanercept.



**Figura 7** Foto de la paciente tras 5 meses de tratamiento con etanercept.

A diferencia de otros anti-TNF- $\alpha$ , que se unen exclusivamente al TNF- $\alpha$ , etanercept es una proteína de fusión creada por el dominio extracelular p75 del receptor del TNF- $\alpha$ , que se une tanto al TNF- $\alpha$  como a la linfoxina. La linfoxina pertenece a la familia de citocinas implicadas en el control del crecimiento tumoral, y su papel es independiente de la actividad del TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>.

Pese a que este grupo de fármacos posee un relativo buen perfil de seguridad, en la literatura se han descrito múltiples casos de pacientes que han desarrollado diversas neoplasias durante el tratamiento con alguno de ellos. Entre los tumores descritos destacan las leucemias, ciertos tipos de linfomas y algunos tumores sólidos.

El sistema de comunicación de efectos adversos poscomercialización es un sistema de notificación voluntario; este sistema, aunque resulta eficaz para la detección de efectos poco frecuentes, suele perder eficacia en la detección de los efectos más comunes.

La información más fidedigna sería la extraída de bases de datos generales o de estudios de cohortes, pero por el momento no han sido recogidos suficientes datos de pacientes con psoriasis que sean determinantes a la hora de tomar decisiones clínicas. Por tanto, a la hora de extraer conclusiones, siempre nos movemos dentro de un amplio rango de duda, ya que los datos de los que se extraen dichas conclusiones derivan de comunicaciones personales que no siempre reflejan la situación real.

Las conclusiones extraídas del estudio de otras patologías (artritis reumatoide [AR] o enfermedad de Crohn) no son extrapolables a las de la patología psoriásica. El paciente afecto de enfermedad de Crohn o de AR presenta un perfil inflamatorio mucho más elevado, además son sujetos que reciben a lo largo de su vida una mayor cantidad de fármacos inmunosupresores. Todo ello condiciona que en estas patologías el riesgo de aparición de neoplasias esté incrementado.

Nos centraremos en tres apartados: neoplasias hematológicas, neoplasias cutáneas y miscelánea.



**Figura 8** Foto de la paciente tras 5 meses de tratamiento con etanercept.

## Neoplasias hematológicas

### Linfomas

En una de las primeras revisiones sobre efectos adversos relacionados con el empleo de etanercept, el sistema de vigilancia MedWatch de la *Food and Drug Administration* advirtió sobre la aparición de 18 casos de enfermedades linfoproliferativas en pacientes tratados con este fármaco.



**Figura 9** Foto de la paciente tras 5 meses de tratamiento con etanercept.



**Figura 10** Foto de la paciente tras 5 meses de tratamiento con etanercept.

co. La mayoría de los casos (81%) eran linfomas no Hodgkin, siendo el tiempo medio de intervalo entre el comienzo del tratamiento y la aparición de la neoplasia de 8 semanas<sup>5</sup>.

Ya en 2002 se evidenció la posible asociación entre el linfoma de células B y la terapia con anti-TNF- $\alpha$ . Esta posible asociación es compleja, debido a que las enfermedades inflamatorias en las que está indicado el uso de anti-TNF tienen incrementado el riesgo de desarrollar un linfoma, hecho que dificulta la interpretación de la relación causal entre el linfoma y la terapia con anti-TNF<sup>6</sup>.

Los pacientes con AR tienen incrementado el riesgo de linfoma y leucemia con un índice estandarizado (SIR) de 2,0 y 2,2, respectivamente<sup>7</sup>.

En un estudio prospectivo en el que se recogieron 18.572 pacientes con AR se observó que el riesgo relativo (RR) de desarrollar un linfoma en los pacientes tratados con etanercept fue de 3,8, que resultaba ser más elevado que el de los pacientes afectados de AR en general (RR: 2,0)<sup>8</sup>.

A raíz de un estudio de cohortes realizado en Gran Bretaña se pudo observar que los pacientes con psoriasis mayores de 65 años tenían un riesgo tres veces superior de desarrollar un linfoma que la población similar libre de enfermedad<sup>9</sup>.

Por otra parte, se calculó el riesgo relativo que tenían los pacientes con psoriasis moderada (aquellos que no precisaban tratamiento sistémico) de desarrollar un linfoma Hodgkin y un linfoma cutáneo de células T, siendo el resultado 1,42 y 3,18, respectivamente. Sin embargo, cuando el paciente presentaba una clínica de psoriasis grave (que sí

precisaba tratamiento sistémico) entonces el riesgo relativo ascendía a 4,10 y 10,75, respectivamente.

En otro estudio de casos-controles realizado en Francia entre 2004 y 2006, se observaron 38 casos de linfomas en la población que estaba en tratamiento con anti-TNF (cualquier indicación). En esta población se apreció un incremento del riesgo de linfomas entre 2 y 3 veces, similar al esperado en pacientes con enfermedades inflamatorias graves. La exposición a adalimumab o infliximab, al ser comparada con la exposición a etanercept, se consideró un factor de riesgo independiente en el desarrollo de un linfoma, con una *odds ratio* (OR) de 4,7 (1,3-17,7) y 4,1 (1,4-12,5), respectivamente. Los autores concluyeron que el riesgo de presentar un linfoma es superior en la población que recibe anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab) al ser comparada con la que recibe el receptor soluble<sup>10</sup>.

También recientemente ha sido publicada una revisión acerca del riesgo de desarrollar linfomas en pacientes con terapia biológica. En esta revisión comentan, que si bien con la información disponible no se puede confirmar ni descartar un aumento de dicho riesgo, sí se ha visto que el tratamiento con estos agentes a corto y medio plazo (hasta 4 años) parece ser seguro, especialmente con los fármacos anti-TNF. Por lo que como conclusión, sin hablar en términos de certeza, se podría decir que con estos fármacos existe una relación beneficio-riesgo que se considera favorable en los pacientes con psoriasis adecuadamente seleccionados<sup>11</sup>.

En la literatura hay descritos casos de linfomas que han aparecido *de novo* en pacientes con psoriasis tratados con anti-TNF.

También han sido reportados casos de linfomas cutáneos, diagnosticados erróneamente de psoriasis y tratados con fármacos anti-TNF. Estos pacientes sufrían (tras la introducción del tratamiento) un empeoramiento de su cuadro cutáneo, que en un primer momento resultaba inexplicable, pero que tras llegar al correcto diagnóstico (linfoma cutáneo) era comprensible<sup>12</sup>.

Por tanto, deben ser reevaluados de manera detenida los casos de psoriasis que empeoren repentinamente durante el tratamiento con algún fármaco biológico.

Habrán ocasiones en las que será necesario incluso biopsiar las lesiones cutáneas aparecidas. De hecho, en los casos de diagnóstico dudoso sería conveniente tener una confirmación histológica previa a la introducción del tratamiento anti-TNF.

En contrapartida, hay que mencionar un artículo publicado en mayo de 2008 que evaluó la posible eficacia del tratamiento con etanercept en pacientes con linfoma folicular (LF). Esta estrategia de tratamiento fue ideada al observar la existencia de una sobreexpresión del TNF- $\alpha$  en las células del LF, y al conocer el importante papel del TNF- $\alpha$  en la modulación de la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), citocinas (IL-15, IL-8) y quimiocinas. Además, se había observado que, en casi el 50% de pacientes con LF, existía un incremento de TNF- $\alpha$  en plasma y que ello iba asociado a un mal pronóstico del linfoma. En este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad resistente, definida como LF en progresión, a pesar del tratamiento con fármacos de primera y segunda línea. Se observó que tras el tratamiento con etanercept, 4 de los 7 pacientes presentaron enfermedad estable tras al menos 4,5 meses de terapia, y que dos no requirieron ninguna otra terapia adicional hasta después de más de 6 meses de haber completado la terapia con etanercept. Como hipótesis se ha postulado que el tratamiento con etanercept obtendría un control en la progresión del linfoma debido a la disrupción del microambiente creado por el TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>.

Además, la terapia con etanercept también ha sido aplicada en una pequeña cohorte de pacientes con linfoma cutáneo T, observándose un posible beneficio clínico sin observarse progresión de la enfermedad<sup>14</sup>.

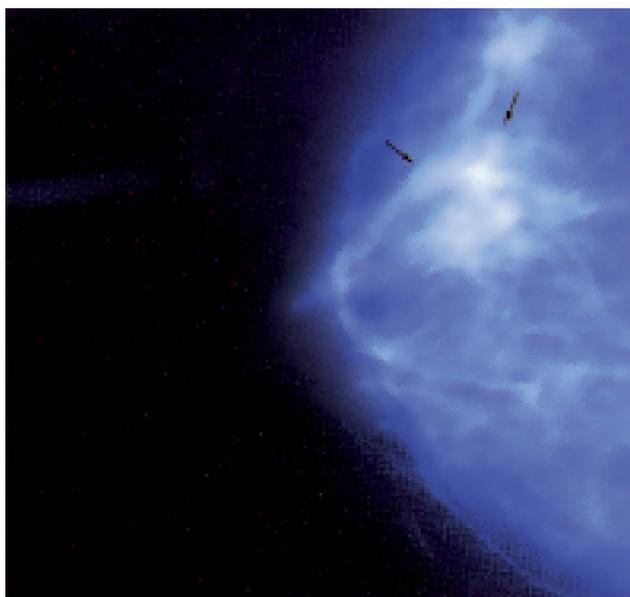
Por último, existe también publicado el caso de un paciente con antecedentes de linfoma B y psoriasis, que tras tres años de tratamiento con etanercept no volvió a sufrir recaída de ninguna de las dos enfermedades durante su seguimiento a largo plazo<sup>15</sup>.

Por tanto, podemos concluir que, en líneas generales, no se recomienda el empleo del tratamiento con anti-TNF cuando exista un linfoma. Sin embargo, estas recomendaciones deben ser individualizadas, ya que se ha visto que hay ciertos tipos de linfomas en los que el tratamiento, lejos de ser perjudicial, podría llegar a plantearse incluso como opción terapéutica.

## Leucemias

El primer caso descrito de leucemia en un paciente en tratamiento con etanercept fue en el año 2003<sup>16</sup>.

En una búsqueda exhaustiva posterior en la UMC's Vigibase (*Uppsala Monitoring Centre*), finalizada en noviembre de 2006, se detectaron 121 pacientes diagnosticados de leucemia en asociación con fármacos anti-TNF- $\alpha$ . En 39 casos se



**Figura 11** Microcalcificaciones en el cuadrante superoexterno de la mama derecha.

había administrado etanercept, en 74 infliximab y en 13 adalimumab. Además, en 54 pacientes se había empleado simultáneamente metotrexato u otros fármacos considerados inmunotóxicos.

No se pudo establecer un perfil característico de paciente en cuanto a edad, tipo de leucemia o tiempo de exposición al fármaco.

Curiosamente hubo varios casos en los que el fármaco biológico había sido administrado como tratamiento de una leucemia linfocítica (dado que experimentalmente etanercept ha sido empleado en el tratamiento de desórdenes linfoproliferativos)<sup>17</sup>.

Al encontrarnos ante una base de datos voluntaria, y a pesar de que están incluidos en ella más de 80 países, no ha sido posible establecer ratios de incidencia fidedignos.

Como ya se ha mencionado, las patologías inflamatorias (susceptibles de recibir fármacos anti-TNF) son en sí mismas un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias hematológicas. Por lo que, de nuevo, no podemos conocer con exactitud la relación causal existente entre la administración del fármaco anti-TNF y la aparición de una leucemia.

## Neoplasias cutáneas

La posibilidad de desarrollar un tumor cutáneo durante el tratamiento con anti-TNF y que la aparición del tumor esté en relación directa con este tratamiento no está demostrada. Existen multitud de comunicaciones publicadas en la literatura que relacionan de manera estrecha la aparición de un tumor cutáneo con el tratamiento anti-TNF. Sin embargo, seguimientos de cohortes a gran escala no apoyan esta asociación.

En un estudio de cohortes que comparaba pacientes con artritis reumatoide (15.789 pacientes) que empleaban fármacos anti-TNF frente a pacientes con osteoartritis no in-

flamatoria, se observó un incremento del cáncer cutáneo no melanoma (NMSC) en el primer grupo de pacientes. Este incremento se detectaba tanto cuando la terapia anti-TNF era administrada sola (OR: 1,24) como en combinación con metotrexato (OR: 1,97)<sup>18</sup>.

En los pacientes afectos de psoriasis la aparición de tumores cutáneos es todavía más frecuente. Se ha llegado a la conclusión de que este fenómeno está relacionado con el empleo previo de terapias potencialmente carcinogénicas o inmunosupresoras (coaltar, metotrexato, ciclosporina, fototerapia)<sup>3</sup>.

Existen comunicaciones aisladas que aseguran que el empleo de anti-TNF se asocia con la aparición de NMSC (sobre todo carcinoma espinocelular [SCC])<sup>19</sup>. Aunque, por el momento, esta relación no ha podido ser demostrada en pacientes que toman etanercept<sup>20</sup>.

Burge revisó 1.440 pacientes con psoriasis que habían recibido etanercept durante más de 5 años, y no halló un incremento en la incidencia de neoplasias cutáneas en ellos<sup>21</sup>.

Se ha hablado del empleo de tratamiento anti-TNF y la inducción o rápida reactivación de neoplasias latentes.

Por ejemplo, destaca de la literatura el caso de un paciente que tras sólo 10 semanas de tratamiento anti-TNF desarrolló múltiples queratoacantomas y SCC. Tras el cese del tratamiento los queratoacantomas regresaron en cuestión de pocas semanas. A pesar de la estrecha relación temporal hay que destacar los antecedentes del paciente (había tomado metotrexato durante 16 años y previamente ya se le habían extirpado algunas lesiones cutáneas de SCC), que también podrían estar implicados en la aparición de estas neoplasias; además, había recibido múltiples sesiones de terapia con psolareno más UVA (PUVA) durante un periodo de 5 años, hecho que también incrementa el riesgo de aparición de SCC<sup>22</sup>. Pero la rápida aparición de lesiones, así como la desaparición tras el cese del tratamiento con etanercept, hace que se postule una posible relación causal entre ambos.

Otra descripción, siguiendo el mismo patrón de paciente multitratado, es la de un hombre de edad avanzada (71 años) que desarrolló dos SCC a nivel genital tras 34 meses de tratamiento con etanercept. En el pasado ya le había sido extirpado un SCC. El paciente desarrolló una diseminación ganglionar inguinal y falleció pocos meses después<sup>3</sup>. En este caso la aparición de lesiones a nivel genital plantea dos cuestiones: a) la existencia previa de virus con potencial oncogénico (virus papiloma humano [HPV]), y b) la mayor frecuencia observada de SCC a nivel genital en pacientes previamente expuestos a terapia con PUVA<sup>23</sup>.

Un buen método para detectar de manera temprana la aparición de carcinomas cutáneos incluiría la revisión periódica y sistemática de la piel y las mucosas de pacientes que tienen un riesgo elevado de desarrollar tumores cutáneos. Entre estos destacarían los que han recibido altas dosis de terapia con PUVA y que posteriormente inician tratamiento con etanercept.

Respecto al melanoma existe una gran controversia acerca del papel que desempeña el TNF- $\alpha$  sobre su desarrollo y progresión. Se sabe que existen melanomas que tienen un comportamiento agresivo mayor. Estos melanomas, tras su correcto tratamiento, pueden permanecer silentes durante años, pero existen determinados estímulos, como por ejem-

plo la instauración de un tratamiento inmunosupresor, que pueden provocar su rápida reactivación.

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con trasplante de riñón y de corazón tienen aumentada la incidencia de melanoma tras la inmunosupresión posttrasplante de 3 a 8 veces<sup>24</sup>.

Se ha reportado el caso de un paciente, con antecedentes de melanoma maligno hacía 6 años (estadio IB, T1, N0, M0, nivel III de Clark y Breslow 0,92. Ganglio centinela negativo), que tras 4 semanas de tratamiento con etanercept había desarrollado lesiones metastásicas de melanoma.

Cabe por tanto pensar que, en estadios tempranos de la enfermedad, existen micrometástasis que permanecen inactivas y silentes, gracias al control que ejerce el sistema inmune sobre ellas. Cuando éste se ve alterado por cualquier motivo dicho control se pierde, dando lugar a la aparición de recidivas y metástasis<sup>25</sup>.

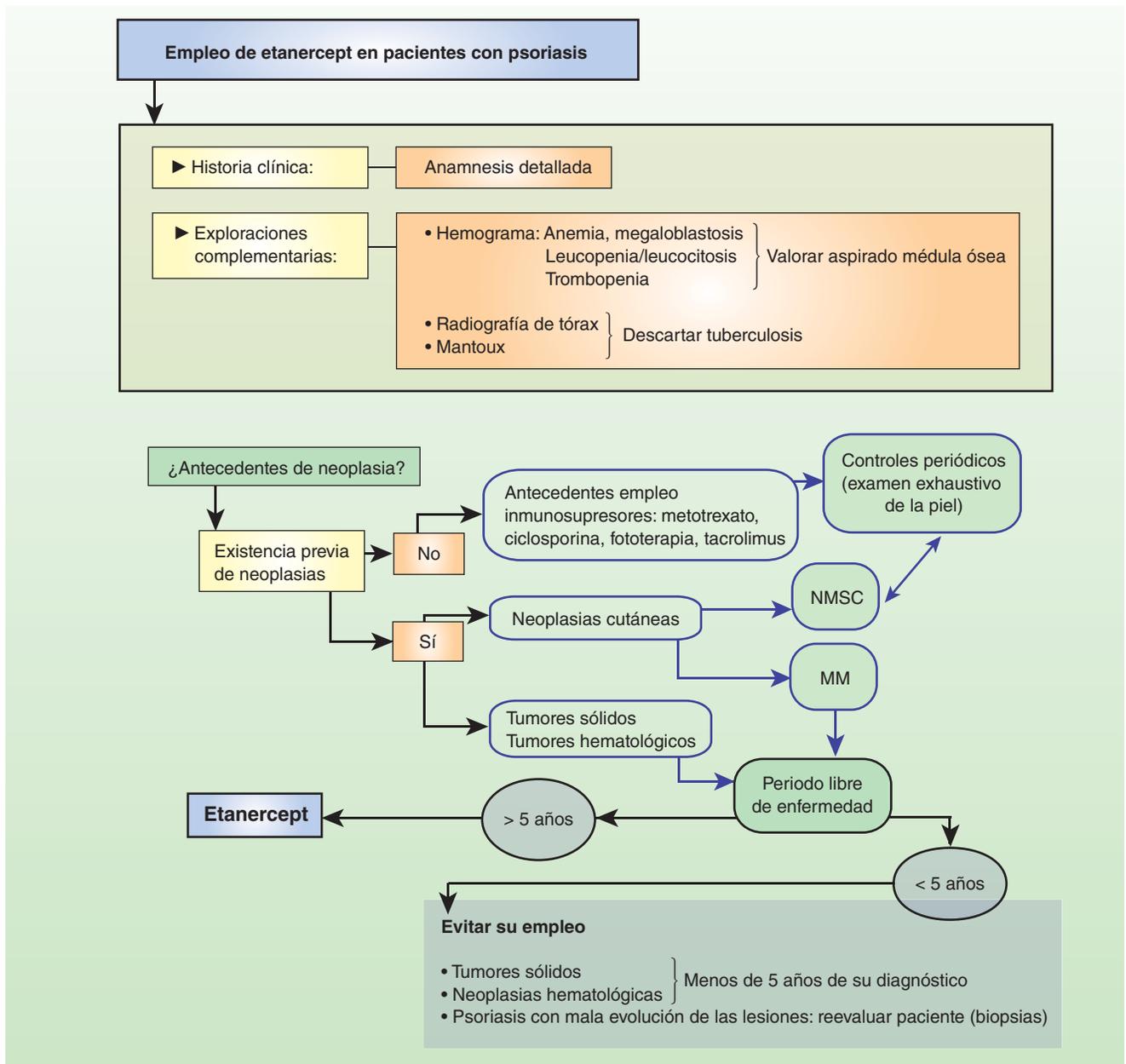
## Miscelánea

Se ha observado, experimentalmente, la notable reducción del tamaño de las metástasis hepáticas de adenocarcinoma ductal pancreático cuando son tratadas con anti-TNF- $\alpha$ . Esto hace pensar que en un futuro se pueda plantear el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  como una opción terapéutica en los tumores en los que desempeña un papel importante<sup>26</sup>.

También se ha visto que en ratones WT y TNF-Rp55-deficientes el TNF- $\alpha$  es un mediador básico en el inicio y progresión de cáncer de colon asociado a colitis ulcerosa, por lo que el bloqueo con anti-TNF- $\alpha$  podría ser útil en el tratamiento del cáncer de colon de pacientes con colitis ulcerosa<sup>27</sup>.

## Puntos clave

- El riesgo de desarrollar una neoplasia en pacientes que reciben tratamiento biológico todavía permanece desconocido. Sin embargo, parece ser que los fármacos anti-TNF pueden causar un pequeño aumento del riesgo de algunos tumores. Entre ellos se incluirían determinadas neoplasias hematológicas y diversos tipos de cáncer cutáneo (NMSC)<sup>28</sup>.
- Por otra parte, también se ha podido observar una respuesta favorable tras el empleo de terapia anti-TNF en otra clase de tumores, pero, por el momento, no se conocen los mecanismos exactos a través de los que estos podrían responder a la terapia anti-TNF.
- Debe realizarse un control exhaustivo de todos los efectos adversos que aparezcan durante la terapia con los diversos fármacos biológicos; un posible esquema que oriente al seguimiento y la detección de los probables efectos adversos sería el que se detalla en la figura 12.
- Se debe detectar la aparición de patologías concomitantes o de neoplasias durante este periodo de tratamiento. Con ello, se podrá establecer en un futuro la posible relación existente entre el empleo de estos fármacos biológicos y el desarrollo de neoplasias.



**Figura 12** Empleo de etanercept en pacientes con psoriasis. NMSC: cáncer cutáneo no melanoma.

## Conflicto de intereses

A. García-Pabasco, J.L. Sánchez-Carazo y A. Esteve declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Nair B, Paval G, Mehta P. TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept and hematologic malignancies: Report of a case and review of the literature. *Am J Hematol.* 2007;82:1022-4.
- Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13:135-41.
- Comte C, Guilhou JJ, Guillot B, Dereure O. Rapid onset and fatal outcome of two squamous cell carcinomas of the genitalia in a patient treated with etanercept for cutaneous psoriasis. *Dermatology.* 2008;217:284-5.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3151-8.
- Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:699-703.

7. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ek-bom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1414-20.
8. 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;50:1740-51.
9. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1425-9.
10. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: Results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* published online 14 Oct 2009; doi: 10.1136/ard.2009.117762.
11. Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther*. 2009;22:418-30.
12. Lafaille P, Bouffard D, Provost N. Exacerbation of undiagnosed mycosis fungoides during treatment with etanercept. *Arch Dermatol*. 2009;145:94-5.
13. Friedberg J, Jacobsen E, Neuberger D, Kutok J, Munoz O, Boussiotis V, et al. Targeting the follicular lymphoma microenvironment through blockade of TNF alpha with etanercept. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:902-9.
14. Tsimberidou AM, Giles FJ, Duvic M, Kurzrock R. Pilot study of etanercept in patients with relapsed cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:200-4.
15. Chong BF, Wong HK. Treatment of psoriasis with etanercept in a patient with primary B-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e11-3.
16. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:900-1.
17. Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards IR. TNF- $\alpha$  inhibitors and leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. *Drug Safety*. 2008;31:445-7.
18. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-5.
19. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:953-6.
20. Klareskog L, Moreland L, Cohen S, et al. Global safety and efficacy of up to five years of etanercept (Enbrel) therapy. *Arthritis Rheum*. 2001;44:S77.
21. Burge D. Etanercept and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:358-9.
22. Ly L, Czarnecki D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas during etanercept treatment for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;157:1076-8.
23. Stern RS, Bagheri S, Nichols K. PUVA Follow-Up Study: The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:33-9.
24. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:177-86.
25. Fulchiero GJ, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:S65-7.
26. Egberts JH, Cloosters V, Noack, Schniewind B, Thon L, Klose S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res*. 2008;68:1443-50.
27. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, et al. Blocking TNF- $\alpha$  in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest*. 2008;118:560-70.
28. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1001-17.