

Buenos Aires, 6 de diciembre 2024.

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Comité de Grupos de Estudio

Sociedad Argentina de Reumatología

Estimadas colegas, nos dirigimos a ustedes, para que, por su intermedio, tengan a bien solicitar formalmente a la Comisión Directiva de nuestra Sociedad, la creación de un Grupo de Estudio de la SAR (GESAR): El Grupo de estudio de Reumatología y Oncología.

El **interés** de la creación de este grupo radica en los desafíos crecientes, en frecuencia y complejidad, que los médicos reumatólogos enfrentamos actualmente en nuestra práctica cotidiana, que involucran a pacientes con enfermedades autoinmunes que intercurrentes con patología neoplásica y a pacientes oncológicos (o con cáncer oculto) que presentan manifestaciones reumatológicas. Los siguientes escenarios clínicos representan algunas de las dificultades y discrepancias en el seguimiento y estrategias de tratamiento, que difieren según las diferentes disciplinas y que tienen implicancias pronósticas en los pacientes.

1. Relación entre Sistema Inmune y cáncer.

Se denomina cáncer a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por el crecimiento anormal de células debido a que las mismas pierden la habilidad de responder a las principales señales reguladoras de proliferación, diferenciación y muerte celular (Roy, 2016).

La transformación de una célula normal a una célula cancerígena no es el evento crítico en la génesis del cáncer, sino más bien la incapacidad de identificar y destruir estas células por parte del sistema inmune (Roy, 2016).

El mecanismo, denominado inmunovigilancia, representa el éxito de la respuesta inmune contra el tumor. Implica el reconocimiento de células con errores de replicación por parte del sistema inmune y su consecuente eliminación. Si por el contrario las células tumorales no son eliminadas, proceden hacia una fase de equilibrio dinámico entre el tumor y el sistema inmune. Finalmente, la fase de escape se produce porque, o bien el sistema inmune contribuye a la selección de variantes tumorales que crecerán sin control eludiendo el reconocimiento inmunitario (inmunoedición) o bien el tumor inhibe los mecanismos inductores y/o efectores de la respuesta inmune antitumoral (inmunomodulación) (Dunn, 2004; Schreiber, 2011).

2. Inflamación y riesgo de cáncer.

La inflamación crónica, mecanismo fisiopatológico paradigmático de las enfermedades reumáticas, es secundaria a una disfunción inmunológica, y requiere tratamiento prolongado con inmunosupresores. Estos factores contribuyen a incrementar el riesgo de desarrollar cáncer (Pundole, 2020). Desde nuestra especialidad, enfrentamos el desafío clínico de suprimir la inflamación de estas enfermedades y además de incorporar un seguimiento adecuado con un enfoque preventivo para el control de comorbilidades y posible desarrollo de enfermedades neoplásicas de nuestros pacientes, para mejorar el pronóstico a largo plazo.

3. Artritis como manifestación de cáncer.

La artritis es un hallazgo común en pacientes que presentan cáncer (Collado, 2022). En esta población, por su estado de inmunodepresión, es fundamental descartar la presencia de artritis séptica y sinovitis metastásica (Waimann, 2011). Además se debe sospechar la posibilidad de un síndrome paraneoplásico, que resulta más fácil cuando la malignidad es evidente (Marengo, 2011). Sin embargo, en nuestra práctica los reumatólogos debemos estar alertas ante manifestaciones reumáticas con presentación clínica atípica en adultos mayores, con mala respuesta al tratamiento habitual, o con características sistémicas como pérdida de peso, ya que puede tratarse de una neoplasia maligna oculta.

4. Tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedades reumáticas.

El tratamiento oncológico es considerado una prioridad en pacientes con enfermedades reumáticas; lo cual históricamente y con frecuencia, llevó a la interrupción del tratamiento reumatológico. Los pacientes y los profesionales se enfrentan a la toma de decisiones complejas relacionadas con la terapia contra el cáncer en este contexto. Se desconocen y no se han documentado claramente las consecuencias de discontinuar el tratamiento de la artritis sobre los resultados y la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, más recientemente se ha incrementado el reporte de casos de tratamiento conjunto de ambas patologías sustentada en estudios retrospectivos (Collado, 2023; Pundole, Zamora 2020). Este avance en el tratamiento conjunto es un paso a destacar debido a que la actividad de las enfermedades reumatológicas pueden sino, en ocasiones, retrasar el inicio del tratamiento oncológico.

4. Inflamación en el contexto de la Inmunoterapia.

En el campo de la oncología los beneficios de la medicina de precisión a expensas de los nuevos tratamientos (como la inmunoterapia, las terapias génicas y celulares) y nuevas estrategias de tratamientos combinados y secuenciación de los mismos favorece la cronicidad de ciertos tipos de cáncer y mejora en las tasas de supervivencia global de los pacientes oncológicos. Con el advenimiento de la biotecnología, la inmunoterapia y su capacidad para bloquear los puntos de control inmune (immune-checkpoints) se ha convertido en el tratamiento estándar para varios tipos de tumores (Cárdenas-Oyarzo, 2022). Estas terapias permiten que el sistema inmunológico reconozca a las células cancerosas, desencadenando una respuesta inmune más robusta contra el cáncer, mejorando significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, melanomas metastásicos, linfomas de Hodgkin, carcinomas renales y uroteliales, entre otros. Sin embargo, la inmunoterapia es responsable de los denominados efectos adversos inmune-relacionados (EAir) en donde las enfermedades reumáticas juegan un papel importante (Nóvoa Medina F, 2019). Si bien, los mecanismos precisos quedan por aclarar, la sobreestimulación del sistema inmune podría ser originada por una reacción cruzada entre antígenos del tumor y del tejido sano, dando lugar a estos efectos adversos. El Registro Internacional de InmunoCancer (ICIR-BIOGEAS), reportó una prevalencia de EAir de 36% de manifestaciones articulares

(artralgias, artritis y polimialgia reumática), 34% de miopatías, 12% de vasculitis, 12% de trastornos sistémicos y 6% de enfermedades granulomatosas (Ramos-Casals, 2020). La frecuencia y características de los EAir reumatológicos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo ha sido presentado en la reunión anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica y se encuentra en vías de publicación (Collado, 2024).

En la práctica diaria reumatológica, se reciben consultas con frecuencia creciente, de pacientes oncológicos en tratamiento con inmunoterapias, con diferentes manifestaciones reumatológicas. Sin embargo, en numerosas oportunidades el manejo es sintomático y algo conservador, resulta insuficiente para el alivio del dolor y control de la inflamación o, lo que es preocupante la inmunoterapia es suspendida por el evento adverso, en detrimento del pronóstico oncológico. Los pacientes que desarrollan EAir a menudo muestran una mejor respuesta terapéutica al cáncer en comparación con aquellos que no los desarrollan, resultando fundamental el abordaje integral y multidisciplinario de estos pacientes con el objeto de lograr manejos terapéuticos más efectivos.

Implicancias Clínicas.

Tras recorrer estos escenarios clínicos podemos afirmar que las enfermedades reumatológicas y oncológicas comparten características comunes, en cuanto a cronicidad, potencialidad de reactivación durante la evolución y el riesgo de vida. Sin embargo, los tratamientos podrían contraponerse, empeorando la sobrevida de los pacientes. Por todo ello surge la necesidad del trabajo interdisciplinario colaborativo entre reumatólogos y oncólogos, que garantice el seguimiento integral y la atención centrada en el paciente para optimizar la mejor estrategia terapéutica para ambas patologías.

• Objetivo general:

Evaluar la asociación entre patologías reumáticas y enfermedades neoplásicas, como así también, sus determinantes e implicancia en la evolución y pronóstico de las mismas, fomentando el trabajo interdisciplinario entre oncología y reumatología, y otras especialidades relacionadas.

- **Objetivos específicos:**

- 1) Analizar las características del paciente onco-reumatológico.
- 2) Concientizar sobre factores de riesgo de cáncer en pacientes reumatológicos y posibilidades de prevención.
- 3) Evaluar las toxicidades y eventos adversos reumatológicos de los tratamientos oncológicos, el diagnóstico y tratamiento de los mismos y la posibilidad de prevenirlos.
- 4) Promover la educación interdisciplinaria para difundir el conocimiento conjunto de ambas patologías y mejorar el diagnóstico y tratamiento precoz.
- 5) Promover el acercamiento entre ambas disciplinas, reumatología y oncología.
- 6) Analizar posibles estrategias para prolongar la sobrevida del tratamiento oncológico en los pacientes reumatológicos.
- 7) Analizar estrategias de mejora en la calidad de vida de los pacientes onco-reumatológicos
- 8) Evaluar posibles nuevas estrategias de tratamiento conjuntas, sus riesgos y beneficios y la repercusión en la sobrevida global del paciente oncológico
- 9) Estimular el desarrollo de la investigación y producción científica relacionada a la patología oncológica e inmunoreumatológica.
- 10) Promover el desarrollo de guías de manejo interdisciplinarios de los pacientes onco-reumatológicos.
- 11) Analizar costo-efectividad y costo-utilidad de los tratamientos y medidas terapéuticas conjuntas en el paciente onco-reumatológico

• **Actividades previas, si las hubiese**

Dra. María Victoria Collado:

- Médica Reumatóloga del Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" (UBA).
- Magíster en Competencias Médicas Avanzadas: especialidad Enfermedades Autoinmunes. Universidad de Barcelona. 2016-2017.
- Patología Reumatológica en el paciente oncológico. Collado MV, Cáceres V, Gandur Quiroga N y col. XXXV Jornadas Multidisciplinarias de Oncología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Buenos Aires 13-14 de octubre de 2022. Modalidad Póster.
- Manifestaciones reumatológicas en pacientes con cáncer de mama en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Collado MV, Aguilar A, Zavignana MXXXV Jornadas Multidisciplinarias de Oncología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Buenos Aires 13-14 de octubre de 2022. Modalidad Póster.
- Cáncer renal y artritis reumatoidea: evolución de la terapia combinada con inhibidores de punto control inmunitario y tratamiento de artritis reumatoidea. XXVI Congreso Argentino e Internacional de Oncología Clínica. Buenos Aires, 8-10 de noviembre de 2023. Modalidad Póster.
- Assessment of Immune-Related Rheumatological (IrRAEs) Events in a monovalent oncology center in Argentina. Experience of the Institute of Oncology Ángel H. Roffo's Rheumatology Department. Collado MV, Gandur Quiroga MN, Ranuncolo S, y col. Medicina (Buenos Aires). 2024. Vol 84. Suplem V. Pag. 113. Modalidad Póster.

Dra. Stella Maris Ranuncolo:

- Médica. Facultad de Medicina. UBA.
- Dra. en Medicina. Facultad de Medicina. UBA.
- Docente Autorizado. Facultad de Medicina. UBA.
- Profesora Adjunta. Facultad de Medicina. UBA.

- Investigadora de CONICET.
- 2021 BCL2 blockade as a therapeutic option in refractory and relapsed classic Hodgkin Lymphoma. Gamboa-Cedeño AM, Diaz M, Cristaldo N, Otero V, Schutz N, Fantl D, Cugliari S, Zerga M, Rojas-Bilbao E, Jauk F, García Rivero H, Nuñez M, Ranuncolo SM. *Life Sciences*. 268:118979. Doi: 10.1016/j.lfs.2020.118979.
- 2012 Hodgkin Lymphoma requires stabilized NIK and constitutive relB expression for survival. Ranuncolo, SM., Evbuomwan, M., Pittaluga, S., Jaffe E.S., Lewis, B.A. *Blood*. Nov 1. 120 (18) 3756-63.
- 2007 BCL6 mediates the germinal center B-cell phenotype and lymphomagenesis through transcriptional repression of the DNA damage sensor ATR. Stella Maris Ranuncolo, José M. Polo, Jamil Dierov, Michael Singer, Tracy Kuo, John Greally, Roland Green, Martin Carroll and Ari Melnick. *Nature Immunology*. Jul, 8(7): 705-14.

Dr. Christian Waimann:

- Postdoctoral fellowship. Investigación Clínica. (2010-11). MD Anderson Cancer Centre (University of Texas)
- Rheumatic manifestations of primary and metastatic bone tumors and paraneoplastic bone disease. Waimann CA, Lu H, Suarez Almazor ME. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011. 37(4):527-49. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.009.

Dra. María Florencia Marengo:

- Postdoctoral fellowship. Investigación Clínica. (2010-11). MD Anderson Cancer Centre (University of Texas)
- Neoplastic and paraneoplastic synovitis. Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011. 37(4):551-72. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.008.

Dra. Karin Ingrid Kirmayr:

- Médica Reumatóloga del Hospital Ramón Carrillo Bariloche

- Posgrado en Fármacos Biotecnológicos y Terapias Dirigidas (2010-11). UBA-SAR
- Opioids for chronic non-cancer pain. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;320(23):2448-2460
- Premio Bienal “Profesor Doctor Juan Bautista Señorans” bienio 2020/2021 al trabajo “Factores que influyen en la decisión de usar aceite de cannabis en los pacientes con Artritis Reumatoidea” (dictamen COPDI-2022-03078240-UBA-DMCPPAP#FMED). Kirmayr K, Scublinsky D, Garibotti G, Negri G, Damin C.

- **Proyectos iniciales que se pretenden llevar a cabo:**

- 1) Creación registro de evento adversos inmunomediados asociados a las nuevas terapias oncológicas
- 2) Creación de registro patología oncológica en pacientes reumatológicos argentinos
- 3) Protocolización guías de prevención de patologías oncológicas aplicadas a pacientes con enfermedades reumatológicas

- **Miembros promotores (por orden alfabético):**

Dra. María Victoria Collado

Dra. Karin Ingrid Kirmayr

Dra. María Florencia Marengo

Dra. Stella Maris Ranuncolo

Dr. Christian Waimann

- **Coordinadores propuestos inicialmente:**

Dra. María Victoria Collado

Dra. María Florencia Marengo

Referencias:

Cárdenas-Oyarzo, A., Bocchieri-Oyarce, P., Méndez-Laport, C., Zolezzi, J., Ríos J.(2022). La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. *Rev. Méd. Chile*, 150 (1) 93-99. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000100093>

Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*, 2004; 21: 137–148

Marengo, MF., Suarez-Almazor, ME., Lu, H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. (2011) *Rheum Dis Clin North Am*. 37(4),551-72. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.008.

Nóvoa Medina,F., Rodríguez Abreu,D.(2019). Inmunoterapia, cáncer y enfermedades reumatológicas. *Reumatología Clínica*, 15 (5),249-251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.03.004>

Pundole, X., Suarez-Almazor, ME. (2020). Cancer and Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 46(3):445-462. doi: 10.1016/j.rdc.2020.05.003.

Pundole X, Zamora NV, Siddhanamatha H, et al. Overall Survival in Patients with Rheumatoid Arthritis and Solid Malignancies Receiving Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Therapy. *Clin Rheumatol*. 2020 October; 39(10): 2943–2950. doi:10.1007/s10067-020-05318-7.

Ramos-Casals, M., Brahmer, JR., Callahan, MK., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, MA., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A., Suárez-Almazor, ME. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. May 7;6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6.

Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer* 2016; 53:441-2

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*. 2011; 331: 1565-1570.

Waimann, CA., Lu, H., Suarez Almazor, ME. (2011). Rheumatic manifestations of primary and metastatic bone tumors and paraneoplastic bone disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 37(4):527-49. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.009.