



Revisión

Terapias anti-TNF y neoplasias

Loreto Carmona

Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2008

Aceptado el 15 de enero de 2009

On-line el 22 de noviembre de 2009

Palabras clave:

Infliximab

Etanercept

Adalimumab

Cáncer

Efecto adverso

RESUMEN

El factor de necrosis tumoral (TNF) está implicado en el control del crecimiento de tumores además de en la respuesta inflamatoria sistémica. El bloqueo del TNF produce un recelo comprensible en pacientes con riesgo de cáncer. Ni en el desarrollo preclínico ni durante los ensayos clínicos de los anti-TNF se detectaron alarmas claras. Los registros de seguridad de biológicos establecidos en el período poscomercialización han concluido que el cáncer en general no está aumentado con respecto de lo esperado en una población de AR con el uso prolongado de anti-TNF. Un meta-análisis de ensayos clínicos de infliximab y adalimumab mostró un aumento de hasta tres veces el riesgo de cáncer, pero al corregir la exposición por el tiempo en los mismos no se encontró. En BIOBADASER tenemos evidencias que apoyan la seguridad a largo plazo. A largo plazo, y si realmente la actividad inflamatoria de la enfermedad subyacente está controlada, el riesgo de desarrollar un cáncer es igual que el de cualquier paciente.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Anti-TNF therapy and cancer

ABSTRACT

Tumor necrosis factor (TNF) is implicated in the control of tumoral growth in addition to the systemic inflammatory response. TNF blockage produces a comprehensible reservation in patients with risk factors for cancer. No clear evidence for this came out from pre-clinical or clinical trials. Biosafety registries established in the post-marketing phase have concluded that, in general, cancer cases have not increased over what is expected in a population with RA exposed to the prolonged use of anti-TNF drugs. A meta-analysis of clinical trials which used infliximab and adalimumab for RA treatment showed an increase of up to three times the risk of developing cancer, but this disappeared after correcting for time. Biobadaser shows evidence that support long-term safety. In the long-term, and if the inflammatory disease activity is truly under control, the risk of developing cancer is the same as with any other patient.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Infliximab

Etanercept

Adalimumab

Cancer

Adverse event

¿Qué papel juega el TNF en el cáncer?

El factor de necrosis tumoral (TNF), clonado y caracterizado hace más de 20 años¹, fue originalmente descrito como un mediador endógeno derivado de macrófagos que podía inducir la necrosis hemorrágica de tumores sólidos y destruir algunas líneas celulares tumorales *in vitro*². Lamentablemente, su uso promotor como agente anticancerígeno quedó limitado por su toxicidad desde los primeros ensayos clínicos con TNF en el tratamiento del cáncer³. Casi al mismo tiempo, se descubrió que el TNF era idéntico a un mediador responsable de la caquexia asociada al cáncer y a la sepsis, la caquexina^{4,5}. Esta investigación condujo a la conclusión de que el TNF es, de hecho, el principal mediador letal de la sepsis y a la publicación de un gran número de artículos que demuestran que el TNF inhibe los efectos tóxicos de las

endotoxinas bacterianas, lo que ahora se describe como respuesta inflamatoria sistémica. Aunque los ensayos clínicos con anti-TNF en la sepsis no tuvieron mucho éxito, estos estudios en última instancia condujeron a la identificación del TNF como mediador inflamatorio clave y al desarrollo de moléculas anti-TNF (receptores solubles y anticuerpos) para la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad de Crohn.

Los inhibidores del TNF como fármacos anticancerígenos

Aunque pudiera parecer contradictorio, habida cuenta de la implicación del TNF precisamente en el control del cáncer, varios estudios muestran que el TNF produce respuestas celulares distintas dependiendo del nivel de actividad y que incluso podría estar implicado en la tumorigénesis⁶. Basándose en esta hipótesis, sacada a la luz de forma paralela a la comercialización de los anti-TNF para enfermedades inflamatorias, esto en la última década, se

Correo electrónico: loreto.carmona@ser.es

han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia de los anti-TNF en cánceres específicos, sin llegar a determinar ni una clara aceleración ni una clara estabilización del tumor ni siquiera un claro efecto sobre la caquexia⁷⁻¹¹.

¿Cuáles son las evidencias de riesgo de cáncer con anti-TNF de los ensayos clínicos?

El bloqueo del TNF siempre produjo preocupación respecto de sus posibles efectos secundarios, por la versatilidad del TNF en general y, en particular, por su capacidad inicialmente reconocida de mantener los tumores «a raya». Sin embargo, no se detectó una alarma clara en este sentido ni durante el desarrollo preclínico ni durante los ensayos clínicos de los agentes anti-TNF en enfermedades inflamatorias. Mientras los registros de seguridad de biológicos que se establecieron en el período poscomercialización de estos fármacos seguían sin detectar una señal clara, un grupo de la Clínica Mayo publicó en 2006 un polémico meta-análisis de ensayos clínicos de infliximab y adalimumab en el que el riesgo de cáncer en expuestos a estos fármacos se veía aumentado hasta en tres veces respecto de los grupos placebo¹². Aparte de no incluir etanercept sin una razón clara, uno de los mayores problemas en la interpretación, por otra parte impecable, de este meta-análisis era que incluía las fases abiertas de los estudios, en las que los pacientes pasaban a terapia activa, por lo que el tiempo de estudio era mayor en el grupo de expuestos que de no expuestos y a mayor tiempo de observación, mayor probabilidad de desarrollar cáncer. De hecho, un meta-análisis posterior que corregía la exposición por el tiempo en los mismos ensayos clínicos, más en otros de etanercept, no encontró la gran asociación del de Bongartz¹³. Hay además un dato en el meta-análisis de la Mayo que debe ser destacado y es la asociación clara con dosis más altas del anti-TNF.

¿Cuáles son las evidencias tras la comercialización?

Aunque el meta-análisis de Bongartz se realizó sobre ensayos clínicos, fue publicado en el período poscomercialización, en el que había otras fuentes de información, aparentemente contradictorias respecto del riesgo de cáncer con las terapias anti-TNF. Por un lado, los informes de la FDA (MedWatch) mostraban hasta 26 casos de linfoma que aparecían muy pronto tras el inicio del anti-TNF, en dos casos de los cuales el linfoma retrocedía espontáneamente tras la suspensión del tratamiento anti-TNF¹⁴. No obstante, como ya se apuntaba en esos informes, el riesgo de linfoma en la AR es elevado y solo podría llegarse a una conclusión estudiando detenidamente la información de cohortes de pacientes expuestos frente a no expuestos. Esta información la están proporcionando los registros de biológicos. En concreto, el registro sueco llega a la conclusión de que el cáncer en general no está aumentado respecto de lo esperado en una población de AR con el uso prolongado de anti-TNF¹⁵. Aunque inicialmente quedaba la duda en el registro sueco, el mejor preparado para realizar estos análisis habida cuenta de la excelencia de sus registros nacionales de cáncer, de si el linfoma en concreto podría estar aumentado dado el amplio intervalo de confianza del riesgo (riesgo relativo 4,9; intervalo de confianza del 95% 0,9 a 26,2)¹⁵, un análisis posterior en el que se ajusta por sexo, edad y duración de la enfermedad no demuestra un aumento significativo, aparte de que el tipo de linfomas no es distinto al esperado en AR¹⁶. Wolfe, en EEUU, analiza las tasas de linfoma en el *National Data Bank* y en la base de datos epidemiológica del SEER en 2004¹⁷ y, posteriormente, en 2007¹⁸, llegando a la misma conclusión, no se puede decir que el riesgo de linfoma en la AR sea distinto en pacientes

recibiendo anti-TNF que recibiendo metotrexato o incluso no recibiendo tratamiento y si se observan ligeros aumentos del riesgo, estos pueden ser debidos a que los anti-TNF se utilizan en pacientes con altos niveles de inflamación mantenida en el tiempo y, por tanto, en los más predispuestos a desarrollar linfoma¹⁹. Los resultados de Wolfe se confirman en otras bases de datos norteamericanas²⁰.

En BIOBADASER tenemos varias evidencias al respecto. Primera, el riesgo de cáncer en general no parece aumentar en pacientes con AR expuestos frente a no expuestos a anti-TNF a largo plazo²¹. Segunda, la tasa de cáncer en pacientes con anti-TNF varía con el tiempo de exposición, siendo mayor en los primeros 2-4 meses para cáncer de pulmón y de mama y hasta 6 meses para linfoma y disminuye claramente en el tiempo, probablemente como consecuencia del control de la inflamación²². En tercer lugar, parece existir una tendencia, pero habremos de demostrarla, de que el riesgo de cáncer de piel, melanoma o no, podría estar específicamente aumentado, sin patrones temporales como los otros²². Por último, la mortalidad por cáncer no está aumentada respecto de lo esperado, probablemente reflejando no solo la baja tasa de cáncer, sino el estrecho control de los pacientes con estos tratamientos²³.

Como argumento explicativo de la discrepancia entre ausencia de asociación con cáncer a largo plazo frente al aumento a corto plazo, en referencia al meta-análisis de ensayos clínicos, debemos recordar que el cáncer puede dar lugar, dentro del cortejo sintomático, a manifestaciones articulares que se confundan con una enfermedad reumática²⁴, así como a un aumento de los reactantes de fase aguda que pueden interpretarse como un aumento de la actividad de una enfermedad inflamatoria de base²⁵. Todo ello puede hacer que el clínico interprete erróneamente los signos de cáncer subyacente como los una enfermedad inflamatoria grave, que se debe tratar con anti-TNF.

¿Qué cánceres son los más frecuentemente comunicados?

El tipo de cáncer que se observe con los anti-TNF puede darnos también pistas de su relación o no con el fármaco. Hasta ahora hemos visto que los registros indican que no hay grandes diferencias con lo esperado en pacientes con AR no expuestos a anti-TNF, pero no hemos hablado de patrones de presentación. Aparte de lo comentado para linfoma, los registros han detectado un posible aumento de los cánceres de piel y relacionados con el tabaco y un descenso del cáncer de mama y el colorectal²⁶. Entre los casos publicados abundan los linfomas y asociados (hepatoesplénico de células T²⁷⁻²⁹, de células B^{30,31}, gammapatía monoclonal de significado incierto³²), el cáncer de pulmón³³ y el de piel³⁴. El linfoma puede explicarse a través de la relación de este cáncer con la inflamación mantenida, que se trataría de un cáncer en realidad no aumentado por el bloqueo del anti-TNF, sino que los pacientes a los que se les administran anti-TNF están más predispuestos ya antes del tratamiento a desarrollarlo. Los cánceres relacionados con el tabaco pueden tener también un aumento no por el bloqueo del TNF, sino por el uso del tabaco en sí, y si aparecen con frecuencia puede ser debido a que el tabaco se relaciona con mayor gravedad de la enfermedad³⁵ y, por tanto, mayor predisposición a ser tratado con terapias anti-TNF. En cuanto a por qué estarían aumentados los cánceres de piel, esa es una de las incógnitas que queda por resolver en la relación entre anti-TNF y cáncer.

¿Aumentan los anti-TNF el riesgo de cáncer en otras enfermedades distintas a la AR?

Otra manera de dilucidar si existe un aumento de casos de cáncer con el tratamiento no relacionado con la enfermedad de

base, es conocer y comparar qué ocurre con otras enfermedades para las que se utilizan las terapias anti-TNF. Si bien se han comunicado casos de linfoma en espondilitis anquilosante³⁶, aún no hay datos de que el riesgo esté aumentado en esta enfermedad. Lo que parece probable es que el riesgo basal sea igual al de la población sin espondilitis³⁷. En la enfermedad de Crohn, el riesgo basal de cáncer de colon está aumentado, y de forma marginal también el linfoma, en probable relación con la inflamación local mantenida^{38,39}. Como puede estar pasando con la AR, el control eficaz de la inflamación, en principio sea o no con terapias anti-TNF, reduce en parte la tasa de cáncer⁴⁰, pero se han publicado casos de linfoma durante los primeros meses de tratamiento con anti-TNF⁴¹. En psoriasis, también hay publicados casos de cáncer con anti-TNF⁴², pero no se ha estudiado el riesgo frente a pacientes no expuestos. En otras enfermedades inflamatorias crónicas también parece existir un aumento de riesgo de cáncer basal, como en la sarcoidosis⁴³ o en la enfermedad de Wegener⁴⁴. Desafortunadamente, la casuística todavía es insuficiente para decir nada sobre el aumento o no del riesgo con anti-TNF, aunque el análisis de un ensayo de etanercept en Wegener sugiere un aumento del riesgo al añadir etanercept a la ciclofosfamida⁴⁵.

¿Se pueden dar con seguridad en pacientes que hayan tenido cánceres previos?

Esta es quizás la pregunta que más preocupa al clínico y desafortunadamente, la respuesta no es fácil. Entre otras cosas porque las terapias anti-TNF rara vez se prescriben a pacientes con una historia previa de malignidad, puesto que en los ensayos clínicos este era un criterio de exclusión y las recomendaciones nacionales los excluyen también^{46,47}, todo ello sobre la base de razones teóricas de seguridad, pero realmente no existe actualmente ninguna evidencia publicada en relación con la seguridad de los anti-TNF en pacientes con tumores malignos previos. La experiencia del registro británico de biológicos (BRBSR) es la única disponible y está limitada a lo comunicado a congresos⁴⁸. Identificaron en este registro tanto pacientes expuestos como no expuestos a anti-TNF con antecedentes de neoplasia, que fueron identificados por vinculación del registro a la Oficina Nacional de Estadística. En total, 177 (1,6%) pacientes con anti-TNF y 118 (3,6%) con FAMES tenían una historia previa de cáncer, de los cuales 11 (6%) y 10 (8%) casos desarrollaron recidivas locales o metástasis a lo largo del seguimiento medio de 2 años, no detectándose diferencias en el riesgo una vez ajustado a edad y sexo (ratio de tasas de incidencia 0,53; IC del 95% 0,22-1,26).

Consideraciones finales

De la misma manera, las pruebas de un único ensayo clínico no son suficientes para apoyar la eficacia de un fármaco. Para establecer la seguridad de un medicamento es necesario contar con información desde muchas fuentes distintas. Las pruebas fisiológicas son contradictorias: el TNF unas veces disminuye y otras aumenta el tumor. Las pruebas clínicas de anti-TNF en cáncer también lo son: ni mejora ni empeora. Las pruebas clínicas de anti-TNF en pacientes con enfermedades inflamatorias son más homogéneas de lo que se pudiera pensar: no hay un riesgo claro de aumento de cáncer a largo plazo, pero a corto plazo es posible que haya cánceres específicos a los que el bloqueo del TNF afecte negativamente. ¿Qué significa este riesgo inicial? Pues que o bien se están desenmascarando cánceres ocultos, porque se está vigilando más al paciente o porque realmente el cáncer estaba latente y el bloqueo del TNF lo acelera, o bien se están confundiendo señales de cáncer (velocidad de sedimentación

elevada, leucocitosis, astenia) con aumento de la actividad de la enfermedad inflamatoria. En cualquier caso, estamos hablando de un problema de baja incidencia, de un caso de cáncer por cada 1.000 expuestos en un año en el peor de los casos, una tasa no muy diferente del riesgo de cualquier persona normal, por lo que la búsqueda de marcadores de cáncer o de exploraciones de cuerpo completo no deberían estar sujetas a recomendación.

Las únicas dos preocupaciones respecto del cáncer en pacientes con anti-TNF son el cáncer de la piel, porque es en el que menos clara está la información y es posible que algunos de los eventos que se detectan tan frecuentemente en la piel en pacientes expuestos a anti-TNF podrían ser precursores de un cáncer de piel, y los pacientes con cánceres previos, en los que es necesario estudiar el riesgo por tipos de cáncer y por tiempo desde la remisión. Ambos puntos necesitan claramente más investigación.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aggarwal BB, Eessalu TE, Hass PE. Characterization of receptors for human tumour necrosis factor and their regulation by gamma-interferon. *Nature*. 1985;318:665-7.
- Okubo A, Sone S, Singh SM, Ogura T. Production of tumor necrosis factor-alpha by alveolar macrophages of lung cancer patients. *Jpn J Cancer Res*. 1990;81:403-9.
- Ghezzi P, Cerami A. Tumor necrosis factor as a pharmacological target. *Mol Biotechnol*. 2005;31:239-44.
- Gelin J, Moldawer LL, Lonnroth C, Sherry B, Chizzonite R, Lundholm K. Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 for experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. *Cancer Res*. 1991;51:415-21.
- Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Fujita I, Okuda T, Mizutani T, et al. The presence of tumor necrosis factor-alpha and its antibody in the sera of cachexic patients with gastrointestinal cancer. *Surg Today*. 1994;24:759-62.
- Williams GM. Antitumor necrosis factor-alpha therapy and potential cancer inhibition. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17:169-77.
- Madhusudan S, Foster M, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K, et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6528-34.
- Madhusudan S, Muthuramalingam SR, Braybrooke JP, Wilner S, Kaur K, Han C, et al. Study of etanercept, a tumor necrosis factor-alpha inhibitor, in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:5950-9.
- Brown ER, Charles KA, Hoare SA, Rye RL, Jodrell DI, Aird RE, et al. A clinical study assessing the tolerability and biological effects of infliximab, a TNF-alpha inhibitor, in patients with advanced cancer. *Ann Oncol*. 2008;19:1340-6.
- Friedberg J, Jacobsen E, Neuberger D, Kutok J, Munoz O, Boussiotis V, et al. Targeting the follicular lymphoma microenvironment through blockade of TNFalpha with etanercept. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:902-9.
- Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, Sloan JA, Kugler JW, Rowland Jr. KM, et al. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome: results from N00C1 from the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*. 2007;110:1396-403.
- 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.
- Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-Tumor Necrosis Factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Rheum Dis*. 2008.
- 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. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699-703.
- Asklung J, Forell CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom 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.

17. 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.
18. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433–9.
19. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692–701.
20. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2757–64.
21. Abasolo L, Carmona L, Gómez Reino JJ, BIOBADASER Study Group. Is The Exposure To TNF Antagonists A Risk Factor For Cancer In Rheumatoid Arthritis? *ACR/AHRP Annual Scientific Meeting* San Francisco. 2008:0–1266.
22. Abasolo L, Carmona L, Gómez Reino JJ, BIOBADASER Study Group. Is The Incidence Risk Of Cancer Constant Through Time In Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Biologics? *ACR/AHRP Annual Scientific Meeting* San Francisco. 2008;1:0–1661.
23. Carmona L, Descalzo MA, Perez Pampin E, Ruiz Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis is not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:880–5.
24. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmás P, Szanto J, Tamasi L, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6:42–7.
25. Abasolo L, Judez E, Descalzo MA, Gonzalez Alvaro I, Jover JA, Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:388–97.
26. Askling J, Fore M, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421–6.
27. Drini M, Prichard PJ, Brown GJ, Macrae FA. Hepatosplenic T-cell lymphoma following infliximab therapy for Crohn's disease. *Med J Aust.* 2008;189:464–5.
28. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:265–7.
29. Zeidan A, Sham R, Shapiro J, Baratta A, Kouides P. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease who received infliximab therapy. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1410–3.
30. Nakashima C, Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:437–9.
31. Ziakas PD, Giannouli S, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lymphoma development in a patient receiving anti-TNF therapy. *Haematologica.* 2003;88 ECR25.
32. Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:405–6.
33. Lees CW, Ironside J, Wallace WA, Satsangi J. Resolution of non-small-cell lung cancer after withdrawal of anti-TNF therapy. *N Engl J Med.* 2008;359:320–1.
34. Sheppard J, Raza K, Buckley CD. Skin cancer in psoriatic arthritis treated with anti-TNF therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1622–3.
35. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:734–40.
36. Aksu K, Donmez A, Ertan Y, Keser G, Inal V, Oder G, et al. Hodgkin's lymphoma following treatment with etanercept in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007;28:185–7.
37. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Fore M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1184–7.
38. Burstein E, Fearon ER. Colitis and cancer: a tale of inflammatory cells and their cytokines. *J Clin Invest.* 2008;118:464–7.
39. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Björkholm M, Lofberg R, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005;54:617–22.
40. van Hogezaand RA, Eichhorn RF, Choudry A, Veenendaal RA, Lamers CB. Malignancies in inflammatory bowel disease: fact or fiction? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2002;48–53.
41. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117:1433–7.
42. Roddy E, Courtney PA, Morris A. Non-Hodgkin's lymphoma in a patient with refractory dermatomyositis which had been treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1194–5.
43. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:51–60.
44. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer.* 2002;100:82–5.
45. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1608–18.
46. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis reumatoide. 2007 [cited; Available from: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Seguridad/Menu6_Seguridad_Anti-TNFs_VI2.php.
47. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:iii2–2.
48. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, BSRBR Control Centre Consortium. Hyrich KL, Symmons DPM, et al. The Influence of Anti-TNF Therapy upon Cancer Incidence in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) who have had Prior Malignancy: Results from the BSRBR. *ACR/AHRP Annual Scientific Meeting; 2008 October 24–28; San Francisco 2008; p. O-1264.*