



## Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: cáncer

José Luis Andréu\*, Teresa Otón y Jesús Sanz

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2008

Aceptado el 10 de diciembre de 2008

On-line el 26 de marzo de 2009

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Cáncer

Linfoma

Agentes antifactor de necrosis tumoral alfa

Metotrexato

### RESUMEN

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un mayor riesgo del desarrollo de ciertos tipos de cáncer, como linfomas o cáncer de pulmón. La gravedad de la enfermedad se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de linfoma. Los agentes anti-TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha* 'factor de necrosis tumoral alfa') no aumentan la incidencia de cáncer pero pueden desencadenar la aparición de un linfoma en un subgrupo de pacientes con AR. Se ha relacionado el uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  con una mayor frecuencia de diagnósticos de cáncer de piel no melanomas. Aunque el metotrexato (MTX) no aumenta la incidencia global de linfoma o de tumores sólidos, su uso se asocia esporádicamente al desarrollo de linfoma. Estos linfomas inducidos por el MTX en ocasiones desaparecen tras suspender el fármaco.

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

### Management of difficult situations in patients with RA: Cancer

#### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) patients have a higher risk of developing some types of cancer, such as lymphoma or lung cancer. The severity of the disease is associated with a higher risk of developing lymphoma. Anti-TNF- $\alpha$  agents do not increase the incidence of neoplasm, but could trigger the onset of lymphoma in a subgroup of RA patients. Anti-TNF- $\alpha$  agents have been associated with a higher frequency of non-melanoma skin cancer. Although methotrexate does not increase the overall incidence of lymphoma or solid neoplasm, its use is sporadically associated with the development of lymphoma. These methotrexate-induced lymphomas occasionally disappear after withdrawal of the drug.

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

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Cancer

Lymphoma

Anti-TNF- $\alpha$  agents

Methotrexate

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que afecta predominantemente a las articulaciones diartrodiales y que con frecuencia se acompaña de manifestaciones pulmonares, exocrinas, vasculares o neurológicas, entre otras. La existencia de una alteración de la regulación del sistema inmunitario en los pacientes con AR puede condicionar una disminución de la inmunovigilancia sobre las células transformadas y, por tanto, un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

### Artritis reumatoide y riesgo de cáncer

Numerosos estudios observacionales han intentado calcular el riesgo de desarrollo de cáncer en los pacientes diagnosticados de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlandreu@arrakis.es](mailto:jlandreu@arrakis.es) (J.L. Andréu).

AR. Recientemente, Smitten et al<sup>1</sup> publicaron un metaanálisis en el que se incluyeron estudios con más de 100 pacientes adultos publicados en inglés, realizados en América, Europa, Japón, Australia o Nueva Zelanda y con un diseño observacional (estudios prospectivos, estudios retrospectivos, estudios epidemiológicos, bases de datos, encuestas, registros, estudio de cohorte y estudios de casos y controles). Los autores incluyeron todos los artículos publicados entre 1990 y 2007, en los que se hacía referencia a la tasa de incidencia estandarizada (TIE) de cáncer en pacientes con AR comparados con los datos de la población general. La TIE para el desarrollo de cualquier tipo de cáncer se encuentra discretamente aumentada en los pacientes con AR, que presentan una TIE de 1,05 (intervalo de confianza [IC] del 95%, rango de 1,01 a 1,09). En cambio, la TIE para el desarrollo de linfoma de cualquier tipo se encuentra claramente aumentada y es de 2,08 (IC del 95%, rango de 1,80 a 2,39). Para el linfoma hodgkiniano la TIE alcanza un 3,29 (IC del 95%, rango de 2,56 a 4,22), mientras que para el linfoma no hodgkiniano la TIE alcanza un 1,95 (IC del 95%, rango de

1,70 a 2,24). Los investigadores también calcularon las TIE para determinados cánceres sólidos. Así, la TIE para cáncer de pulmón alcanza un 1,63 (IC del 95%, rango de 1,43 a 1,87). En cambio, la TIE para cáncer colorrectal se encuentra significativamente reducida y alcanza un 0,77 (IC del 95%, rango de 0,65 a 0,90). Se ha intentado relacionar la menor incidencia de cáncer de colon en los pacientes con AR con la utilización crónica de antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2<sup>2,3</sup>. Los pacientes con AR también presentan un menor riesgo de cáncer de mama, con una TIE de 0,84 (IC del 95%, rango de 0,79 a 0,90).

La mayor frecuencia de ciertos tipos de cáncer en los pacientes con AR puede explicarse por diferentes mecanismos. Por una parte, los fármacos inmunosupresores pueden afectar la inmunovigilancia sobre células transformadas y aumentar la incidencia de cánceres clínicamente manifiestos<sup>4,5</sup>. Otro posible mecanismo causante de la mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer en la AR es la propia actividad inflamatoria mantenida de la AR, que puede generar una disregulación inmunitaria que favorezca el desarrollo de cáncer (véase más abajo). Una tercera explicación es que el cáncer y la AR pueden compartir factores causales comunes; ésta es probablemente la explicación de la asociación entre cáncer de pulmón y AR, al ser también el tabaco un factor de riesgo para el desarrollo de AR<sup>6</sup>. Por último, puede darse la circunstancia de que determinados factores genéticos favorezcan a la vez el desarrollo de ciertos tipos de cáncer (particularmente del sistema inmunitario) y de AR. Esta última posibilidad se ha evaluado en estudios epidemiológicos sobre pacientes con AR y sus familiares de primer grado sin la enfermedad, sin que se haya demostrado un mayor riesgo de linfoma entre los familiares de primer grado de pacientes con AR<sup>7</sup>.

### Agentes antifactor de necrosis tumoral alfa y cáncer

El TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha* 'factor de necrosis tumoral alfa') ejerce una acción pleiotrópica sobre el desarrollo de cáncer. Por una parte, el TNF- $\alpha$  es un poderoso agente antiangiogénico capaz de inducir necrosis tumoral masiva en el tejido neoplásico<sup>8</sup>. Por otra parte, el TNF- $\alpha$  también interviene activamente en los mecanismos que permiten a los tumores malignos invadir localmente los tejidos sanos, tanto en su localización primaria como en las metástasis. Es más, los agentes anti-TNF- $\alpha$  se han utilizado en ensayos clínicos fase II en cáncer de mama metastásico<sup>9</sup>, en tumores de ovario recidivantes<sup>10</sup> o en neoplasias hematológicas recidivantes<sup>11</sup> con resultados discretos respecto a su eficacia pero en cualquier caso sin observarse crecimientos explosivos de los tumores tratados. Con estos planteamientos patogénicos, es razonable preguntarse si la inhibición crónica del TNF- $\alpha$  en los pacientes con AR puede condicionar un mayor riesgo de desarrollo de cáncer. La información respecto a esto procede básicamente de 4 fuentes de datos: a) los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego centrales de desarrollo de los distintos agentes anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept y adalimumab); b) la comunicación espontánea de casos de cáncer; c) un metaanálisis realizado con el conjunto de datos de los ensayos centrales de desarrollo de los anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF- $\alpha$  (infliximab y adalimumab), y d) diversos estudios observacionales en distintas cohortes de pacientes con AR.

Los ensayos clínicos centrales de desarrollo de infliximab, etanercept y adalimumab para la indicación de AR no evidenciaron una mayor frecuencia de neoplasias en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo placebo. En cambio, Bongartz et al<sup>12</sup> publicaron en 2006 un metaanálisis que agrupó los datos individuales de todos los pacientes incluidos en los ensayos de desarrollo de infliximab y de adalimumab. Aparecieron 29 cánceres en 3.192 pacientes tratados con un

anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  frente a 3 cánceres en 1.428 pacientes tratados con placebo, lo que significaba un riesgo relativo (RR) de 3,29 (IC del 95%, rango de 1,19 a 9,08). Este riesgo se circunscribía a los pacientes que habían recibido dosis de infliximab o de adalimumab superiores a las que figuran en la ficha técnica, superiores a 6 mg/kg de infliximab o superiores a 40 mg de adalimumab a la semana. El RR de los pacientes tratados con dosis convencionales no alcanzó significación estadística y se situó en 1,4 (IC del 95%, rango de 0,3 a 5,7). Además, la incidencia de cáncer en el grupo placebo fue extraordinariamente baja; se desconoce la causa de esta observación. Por otra parte, el buen control de la AR en el grupo de tratamiento activo pudo contribuir a mejorar la detección de determinados tipos de cáncer al no poderse atribuir síntomas o signos comunes, como la anemia o la febrícula, a la actividad inflamatoria de la AR.

Tras la comercialización de infliximab y de etanercept a finales de la década de 1990, la Food and Drug Administration comunicó la aparición de 26 casos de linfoma en pacientes con AR o enfermedad de Crohn en tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>. En concreto, se comunicaron 18 casos de linfoma entre cerca de 95.000 pacientes tratados con etanercept y 8 casos de linfoma entre cerca de 120.000 pacientes tratados con infliximab. El hecho de que los linfomas aparecieran en un corto período de tiempo tras el inicio del tratamiento anti-TNF- $\alpha$  (media de 8 semanas), el curso explosivo de algunos linfomas y la regresión espontánea del linfoma al retirar el agente anti-TNF- $\alpha$  en 2 casos condujo a plantear la hipótesis de que la aparición de los linfomas estaba relacionada con la administración del tratamiento anti-TNF- $\alpha$ .

En 2005, Askling et al<sup>14</sup> publicaron los datos de un estudio observacional y compararon la incidencia de cáncer en pacientes con AR frente a la incidencia de cáncer en pacientes del Registro Nacional de Cáncer sueco. Se incluyó en el análisis a 3 cohortes de pacientes: a) 3.703 pacientes con AR de inicio; b) 53.067 pacientes con AR evolucionada, y c) 4.160 pacientes con AR en tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . La TIE para cánceres hematopoyéticos, linfomas y leucemias fue significativamente superior a la unidad en los pacientes con AR evolucionada. En los pacientes con AR de inicio sólo se evidenció una TIE significativamente aumentada en leucemia mieloide aguda (TIE de 4,3 con un IC del 95%, rango de 1,2 a 10,9). Entre los pacientes con AR tratados con antagonistas del TNF- $\alpha$  se evidenciaron 11 casos de cánceres hematopoyéticos, 9 de éstos eran linfomas, lo que representaba una TIE para linfoma de 2,9 (IC del 95%, rango de 1,3 a 5,5). A continuación se estudió el RR para el desarrollo de linfoma en los pacientes con AR de inicio y en los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ , se utilizó como referencia a los pacientes con AR evolucionada. El RR no era significativamente superior a la unidad ni en los pacientes con AR de inicio ni en los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . Los autores concluyeron que los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma que la población general, pero que el tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$  no aumenta este riesgo.

Otro trabajo de los mismos autores<sup>15</sup> investigó la incidencia de cánceres sólidos en pacientes con AR en tratamiento con antagonistas del TNF- $\alpha$  en comparación con la población general sueca. Sólo se observó una TIE significativamente superior a la unidad para el diagnóstico de cáncer de piel no melanoma durante los primeros 2 años de tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . Las TIE para cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer colorrectal no estuvieron significativamente aumentadas.

Geborek et al utilizaron los datos de un registro de la zona sur de Suecia para comparar, con la población general sueca, la incidencia de cáncer en una cohorte de 757 pacientes con AR tratados con etanercept o infliximab (1.603 pacientes por año) y en una cohorte de 800 pacientes con AR tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)

convencionales (3.948 pacientes por año)<sup>16</sup>. La cohorte de pacientes con AR tratada con FAME convencionales presentó una TIE de 2,5 (IC del 95%, rango de 1,5 a 3,8) para la aparición de cánceres relacionados con el tabaco. En cambio, la cohorte tratada con antagonistas del TNF- $\alpha$  sólo presentó una TIE de 11,5, significativa para linfoma (IC del 95%, rango de 3,7 a 26,9).

En un estudio norteamericano, Setoguchi et al compararon 1.152 pacientes con AR en tratamiento con agentes biológicos (2.940 pacientes por año) con 7.306 pacientes tratados con metotrexato (MTX) (30.300 pacientes por año)<sup>17</sup>. Se identificaron 11 cánceres hematológicos en el grupo tratado con agentes biológicos frente a 88 cánceres hematológicos en el grupo tratado con MTX, sin diferencia significativa entre los grupos. Respecto a los cánceres sólidos, se evidenciaron 46 cánceres en el grupo tratado con agentes biológicos frente a 558 cánceres en el grupo tratado con MTX, sin diferencia significativa entre los grupos.

Mediante la utilización de los datos del National Data Bank de enfermedades reumáticas, Wolf y Michaud investigaron 13.000 pacientes con AR. El 49% de ellos estaba en tratamiento con agentes biológicos, con un seguimiento aproximado de 49.000 pacientes por año<sup>18</sup>. Se realizó una valoración del riesgo asociado a la exposición a agentes biológicos con ajustes para edad, sexo, grado educativo, hábito tabáquico, gravedad de la AR (según el Health Assessment Questionnaire) y uso de prednisona. Sólo hubo un *odds ratio* (OR) significativamente elevado para el caso de los cánceres de piel no melanoma (OR de 1,5, IC del 95%, rango de 1,2 a 1,8;  $p < 0,001$ ).

En España, Carmona et al compararon la incidencia de cáncer en los pacientes con AR tratados con agentes anti-TNF- $\alpha$  con los pacientes con AR de la cohorte EMECAR (Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide) en tratamiento con FAME convencionales<sup>19</sup>. La tasa de incidencia de cáncer por 100.000 pacientes por año fue de 382 en los pacientes tratados con agentes anti-TNF- $\alpha$  y de 1.103 en pacientes que recibieron tratamiento convencional.

Se debe ser especialmente cauto en la interpretación de los resultados de los estudios observacionales, ya que los pacientes con AR no se han asignado de forma aleatorizada al tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . Puede haber un sesgo de indicación por el que los pacientes con AR más grave presenten más probabilidades de recibir tratamiento anti-TNF- $\alpha$  y que la propia gravedad de la AR condicione una disregulación del sistema inmunitario o una activación policlonal mantenida de los linfocitos que favorezca el desarrollo de linfomas. En este sentido al menos 3 estudios demuestran la asociación entre la actividad inflamatoria de la AR y el riesgo de desarrollo de linfoma. En 1998, Baecklund et al publicaron los resultados de un estudio epidemiológico en el que se investigaba la OR para linfoma atendiendo a la gravedad de la AR<sup>20</sup>. Observaron que la actividad inflamatoria media de la AR se asociaba a una OR de 5,4 (IC del 95%, rango de 0,7 a 42,0). Por otra parte, la actividad inflamatoria elevada se asociaba a una OR de 25,8 (IC del 95%, rango de 3,1 a 213,0). Recientemente, los mismos autores han publicado una extensión de su estudio de casos y controles<sup>21</sup>. Incluyeron 378 pacientes consecutivos con AR y linfoma entre los años 1964 y 1995 de una cohorte total de 74.561 pacientes con AR. Observaron que los individuos con una actividad inflamatoria clasificada como media presentaban una OR para el desarrollo de linfoma de 7,7 (IC del 95%, rango de 4,8 a 12,3) mientras que los pacientes con una actividad inflamatoria elevada presentaban una OR para el desarrollo de linfoma de 71,3 (IC del 95%, rango de 24,1 a 211,4). Cuando clasificaron a los pacientes según los deciles de actividad, eran los 2 deciles superiores los que presentaban una intensa asociación al desarrollo de linfoma.

Un tercer estudio de Llorca et al investigó una cohorte de 182 pacientes con AR, con un seguimiento medio de 13 años, en la que

se registró la actividad inflamatoria de la enfermedad<sup>22</sup>. Los autores observaron que tanto la velocidad de sedimentación globular como la proteína C reactiva se asociaban significativamente a la incidencia de cáncer.

En resumen, no parece que el tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$  condicione un mayor riesgo de desarrollo de cáncer. No obstante, los agentes anti-TNF- $\alpha$  pueden precipitar el desarrollo de linfoma en un subgrupo de pacientes con AR especialmente grave. Por otra parte, probablemente aumenten ligeramente la detección de cánceres cutáneos no melanomas.

### Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos y riesgo de cáncer

Diferentes publicaciones han manifestado la asociación entre la exposición a fármacos inmunosupresores y la mayor incidencia de neoplasias en pacientes con AR, particularmente con la utilización de azatioprina, ciclofosfamida y clorambucilo<sup>23-26</sup>.

La utilización de dosis bajas semanales de MTX en pacientes con AR se ha relacionado esporádicamente con el desarrollo de linfoma<sup>27-29</sup>. Curiosamente, y esto refuerza la relación causa y efecto del MTX, algunos de estos linfomas desaparecen simplemente cuando se interrumpe el fármaco. Se ha relacionado la infección por el virus de Epstein-Barr con la aparición de linfomas asociados a MTX. No obstante, los estudios de cohortes de pacientes con AR no han podido demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la utilización de MTX y el desarrollo de linfoma. Así, Wolfe y Michaud recientemente (2007) han publicado un estudio sobre 19.591 pacientes con AR, el 68% de ellos había recibido MTX, con un seguimiento total de 89.710 pacientes por año<sup>30</sup>. Realizaron una identificación meticulosa de linfomas incidentes y la utilización de MTX aislado o asociado a agentes anti-TNF- $\alpha$  no se asoció a una OR significativa para el desarrollo de linfoma.

La utilización crónica de ciclosporina A en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido se ha asociado a una mayor incidencia de cáncer, especialmente cutáneo. Se ha investigado el desarrollo de cáncer en los pacientes incluidos en los ensayos centrales de desarrollo de ciclosporina A en AR seguidos a largo plazo tras el ensayo controlado, sin que se haya podido demostrar una asociación estadísticamente significativa<sup>31</sup>. El período de seguimiento de estos pacientes no fue muy prolongado, por lo que no se puede asegurar que el uso continuo de ciclosporina A no condicione cierto riesgo de desarrollo de cáncer.

Respecto a la aparición de cáncer de pulmón en pacientes con AR tratados con FAME convencionales, Bernatsky et al<sup>32</sup>, en un estudio de casos y controles, no hallaron relación estadísticamente significativa entre la exposición a MTX, azatioprina, ciclofosfamida o antipalúdicos y el desarrollo de cáncer de pulmón.

### Conclusiones

Los pacientes con AR presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma y de cáncer de pulmón. El riesgo de linfoma se asocia a las formas más activas de la enfermedad, mientras que el riesgo de cáncer de pulmón probablemente dependa de que el hábito tabáquico intervenga en la patogenia de ambos procesos. No parece que el tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$  condicione un mayor riesgo de desarrollo de cáncer. Los agentes anti-TNF- $\alpha$  pueden precipitar el desarrollo de linfoma en un subgrupo de pacientes con AR especialmente grave y probablemente aumentan ligeramente la detección de cánceres cutáneos no melanomas.

Se debe recomendar a los pacientes con AR hábitos de vida saludables. Deben abandonar el tabaco, evitar la exposición solar excesiva y consultar a la mayor brevedad posible la aparición de lesiones cutáneas nuevas. Asimismo, deben realizarse los exámenes de salud recomendados para su grupo de edad y de sexo, dirigidos al diagnóstico precoz y al cribado de determinados tipos de cáncer, entre los que el cáncer de mama o el cáncer de cuello uterino son ejemplos típicos.

Por otra parte, para aquellos pacientes con AR y antecedentes de cáncer se debe discutir las opciones terapéuticas entre el paciente, el reumatólogo y el oncólogo y valorar las características del cáncer que presentó el paciente (biología del cáncer, estadio en el momento del diagnóstico, posibilidad de curación y posibilidad de recidiva tras períodos libres de enfermedad) y de la AR (gravedad, marcadores de mal pronóstico y fase evolutiva). Como orientación, en los ensayos centrales de desarrollo de los agentes biológicos se excluyó sistemáticamente a los pacientes con diagnóstico de cáncer durante los 5 años previos.

En los pacientes con AR que en los que se desarrolla cáncer, parece juicioso interrumpir los agentes inmunosupresores, incluidos los agentes anti-TNF- $\alpha$  y el abatacept, e intentar controlar la enfermedad con agentes en los que el deterioro de la inmunosupervisión de tumores es poco probable, como la salazopirina, las sales de oro parenterales, la hidroxicloroquina o la prednisona en dosis bajas. Probablemente el MTX semanal en dosis de 20 mg o en dosis inferiores tampoco altere la inmunosupervisión sobre tumores. Los datos poscomercialización del rituximab, derivados en su mayoría de pacientes oncohematológicos, tampoco demuestran que aumente el riesgo de desarrollo o de progresión de cáncer<sup>33</sup>.

## Bibliografía

- Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:R45.
- Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. US Preventive Services Task Force: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;146:376-89.
- Subungkot S, Frame D, Leslie W, Drajer D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition: A target in cancer prevention and treatment. *Pharmacotherapy*. 2003;23:9-28.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137-48.
- Prestwich RJ, Errington F, Hatfieldy P, Merrick AE, Ilett EJ, Selby PJ, et al. The immune system. Is it relevant to cancer development, progression and treatment? *Clin Oncol*. 2008;20:101-12.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46.
- Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekblom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum*. 2003;48:963-70.
- Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, Rüegg C. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immunity*. 2006;6:6-23.
- Madhusudan S, Foster M, Muthuramalingam SR, Jeremy P, Braybrooke JP, Wilner S, et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor 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.
- Tsimberidou AM, Thomas D, O'Brien S, Andreeff M, Kurzrock R, Keating M, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein Enbrel in patients with refractory hematologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50:237-42.
- 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.
- Askling 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.
- Askling J, Forell CM, 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.
- Geborek P, Bladström 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 an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699-703.
- 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;6:2757-64.
- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2886-95.
- Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:880-5.
- Baecklund E, Ekblom A, Sørensen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Nested case-control study. *Br Med J*. 1998;317:180-1.
- 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.
- Llorca J, López-Díaz MJ, González-Juanatey C, Ollier WER, Martín J, González-Gay MA. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:31-8.
- Baltus JAM, Boersma JW, Hartman AP, Vandenbroucke JP. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: A controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:368-73.
- Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. *Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee*. *J Rheumatol*. 1991;18:809-14.
- Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risk in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. *Br J Rheumatol*. 1996;35:738-45.
- Andreu JL, Sanz J. Inmunosupresores y malignidad. ¿Casualidad o causalidad? *Rev Esp Reum*. 1997;24:207-8.
- McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1850-6.
- Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: A 3-year prospective study in France. *Blood*. 2002;99:3909-15.
- Tutor P, Yebra M, Salas C, Andreu JL. Artritis reumatoide, metotrexato y linfoma no hodgkiniano. Estudio de 3 pacientes. *Med Clin*. 2005;125:635-9.
- 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.
- Van der Borne BE, Landewe HM, Schild HF, Van der Heyden PCW, Hazes JMW, Vandenbroucke JP. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1930-7.
- Bernatsky S, Clark A, Suissa S. Lung cancer after exposure to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Lung Cancer*. 2008;59:266-9.
- Kimby E. Tolerability and safety of Rituximab. *Cancer Treatment Rev*. 2005;31:456-73.