



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Y a-t-il un risque de néoplasie solide sous anti-TNF ?

● Risque de néoplasie solide et maladies inflammatoires

- **Polyarthrite rhumatoïde et cancers solides** : l'évaluation du risque de néoplasie solide chez les patients atteints de PR est complexe. L'âge moyen des patients, les facteurs de risque communs à la PR et aux cancers, le tabac en 1^{er} lieu, et l'impact des traitements sont autant de facteurs confondants. Les données épidémiologiques sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer pulmonaire (+20 à 50%) et une diminution du risque de cancer colorectal (-25%) et de cancer du sein (-20%) ^(1, 2).
- **Autres rhumatismes inflammatoires et cancers solides** : les données épidémiologiques concernant le risque de cancers solides au cours des spondylarthrites ankylosantes (SA) sont controversées. Il n'était pas mis en évidence de sur-risque de néoplasie chez les patients atteints de SA. Une diminution de l'incidence de cancer colique a même été relevée posant la question d'un effet protecteur des AINS ⁽³⁾. Cependant, 2 études récentes réalisées à partir des bases d'assurance maladie de Taïwan ⁽⁴⁾ et de Corée ⁽⁵⁾ ont retrouvé un sur-risque de cancer colique chez les femmes atteintes de SA et de cancer du tractus reproductif incluant la prostate, des os et du pancréas chez les hommes atteints de SA.
- **Psoriasis et cancers solides** : le risque de carcinome cutané (basocellulaire et épidermoïde) est suggéré notamment dans certaines circonstances particulières comme le recours à la PUVAthérapie. En effet, en cas de PUVAthérapie préalable, une étude a démontré que le risque était majoré à partir d'une dose cumulée de 2 500 joules. Ce risque, qui existe surtout chez les sujets atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique (traités par PUVAthérapie), est majoré en cas de traitement préalable par ciclosporine (après un an de traitement) ⁽⁶⁾. Ainsi, une recommandation de la BSR datant d'avril 2005 dans le rhumatisme psoriasique suggère une grande prudence en cas de PUVAthérapie > 1 000 joules surtout en cas d'antécédent de traitement par ciclosporine de plus de 1 an ⁽⁷⁾.
- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et cancers solides** :
 - Il est retrouvé une augmentation du risque de cancer digestif notamment colorectal au cours des MICI (SIR 1,7 ; 1,2-2,2) ⁽⁸⁾. Par ailleurs, le recours aux thiopurines est associé à un sur-risque de cancer notamment cutané non-mélanome (SIR 2,3 ; 1,5-3,5) et tractus urinaire (SIR 2,8 ; 1,2-6,5) ⁽⁸⁾. Chez les jeunes patients, les thiopurines sont associées à un risque de lymphome au-delà de 2 ans d'exposition, en particulier si elles sont associées aux anti-TNF ^(9, 10).
 - Pour ce qui est du risque de cancer de la peau, les anti-TNF comme les thiopurines sont incriminés.
 - Il existe aussi un risque de cancer du col de l'utérus sous anti-TNF ; la vaccination HPV est d'ailleurs recommandée ⁽¹¹⁾.

● **État des connaissances sur l'impact de l'inhibition du TNF dans la cancérogenèse**

Le rôle du TNF sur la cancérogenèse est controversé avec des données expérimentales en faveur d'un rôle pro-tumoral et d'autres au contraire soutenant un effet anti-tumoral.

• **L'effet anti-tumoral du TNF**

Le TNF (Tumor Necrosis Factor) tire son nom d'une expérimentation animale au cours de laquelle il a été démontré que le sérum de souris stimulées par des endotoxines bactériennes était capable d'induire une nécrose hémorragique d'un sarcome induit par le méthylcholanthrène. Dans ce modèle, le facteur en cause, appelé TNF, semblait agir par un mécanisme vasculaire (expliquant la nécrose tumorale) et non par un mécanisme immunitaire.

Le rôle anti-tumoral du TNF a été confirmé depuis mais seulement quand il est injecté à forte dose. Cet effet anti-tumoral est attribué à l'induction d'une apoptose des cellules tumorales (portant des récepteurs au TNF) ou par l'induction d'une cytotoxicité anti-tumorale par différents mécanismes immunitaires. En pratique, chez l'homme (études de phases 1 et 2), le TNF seul (à des doses tolérables) est insuffisant pour exercer une action anti-tumorale. C'est pour cela que le TNF n'est utilisé qu'en association avec une chimiothérapie ou en administration loco-régionale.

• **L'effet pro-tumoral du TNF dans les modèles expérimentaux et chez l'homme**

- Le rôle complexe du TNF dans la carcinogenèse est aussi illustré par l'étude de l'asbestose chez l'homme. Il a été démontré que les macrophages, qui phagocytent de l'amiante, s'activent et produisent différentes cytokines dont le TNF. C'est ce dernier qui va stimuler (via NF-KB) la prolifération des cellules mésothéliales en les rendant insensibles à l'apoptose et la cytotoxicité. Ainsi, le TNF dans ce modèle est un inducteur de la tumeur mésothéliale de l'asbestose ⁽¹²⁾. Ce rôle pro-tumoral du TNF a aussi été évoqué pour d'autres tumeurs solides comme le cancer de l'ovaire, du colon et du pancréas ⁽¹³⁾.

- Cet effet pro-tumoral a été bien analysé dans une situation particulière qui est celle des adénocarcinomes coliques au cours des colites inflammatoires. Dans un modèle murin de carcinogène induit par l'azoxymethane-dextran sodium sulfate, un anticorps monoclonal anti-TNF réduit le risque de néoplasie ⁽¹⁴⁾. Il a été démontré que chez l'homme, le TNF, sécrété en excès par les cellules épithéliales digestives « agressées » par différentes stimulations (notamment microbiennes), favorise localement l'activation de cellules immunitaires de la muqueuse. Ces cellules de l'immunité produisent alors des facteurs de croissance (comme l'IL6) qui vont entraîner la prolifération tumorale des cellules épithéliales. Ce modèle confirme bien le rôle pro-carcinogène d'une réaction inflammatoire chronique « localisée » qui se caractérise par la synthèse de cytokines inflammatoires comme le TNF et l'IL6 ⁽¹⁵⁾.

• **L'effet anti-tumoral des anti-TNF chez l'homme**

- L'effet anti-tumoral et anti-métastatique d'un anti-TNF a été démontré *in vivo* dans un modèle de greffe d'adénocarcinome pancréatique humain à des souris tolérantes (SCID) ⁽¹⁶⁾.

- Les anti-TNF ont été utilisés chez l'homme dans le myélome, le mélanome et les cancers métastasés (souvent en association avec de l'IL2). Néanmoins, l'effet anti-tumoral des anti-TNF administrés isolément n'est pas démontré.

- Enfin, l'expérience avec les inhibiteurs de checkpoints immunitaires apporte de nouveaux éléments de réflexion tout à fait intéressants. Ces traitements (inhibiteurs du CTLA4 ou de PD1/PDL1) ont révolutionné la cancérologie. Néanmoins ils s'accompagnent d'une toxicité non négligeable avec la survenue de manifestations inflammatoires et auto-immunes (irAEs) désormais bien décrites ⁽¹⁷⁾. Or, tout récemment, il a été démontré dans un modèle murin que le blocage du TNF par anti-TNF permettait d'une part d'améliorer la tolérance aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires et d'autre part d'améliorer la réponse à ces traitements justifiant l'évaluation chez les patients de l'intérêt des anti-TNF en adjonction des inhibiteurs de checkpoints immunitaires ⁽¹⁸⁾.

● Risque de néoplasie sous anti-TNF

- La sonnette d'alarme a été tirée en 2006 à la suite d'une méta-analyse incluant les essais contrôlés avec 2 anti-TNF monoclonaux (infiximab et adalimumab) et décrivant un sur-risque global de cancer sous anti-TNF (OR=3,3 ; IC95% 1,2-9,1) ⁽¹⁹⁾. Néanmoins, la différence n'était plus significative lorsqu'on se concentrait sur les patients ayant reçu les doses « classiques » d'anti-TNF (versus doses élevées). Cette étude, bien que publiée dans le JAMA, a été très critiquée car elle analysait les données par patient et non par patient-années. Or, l'incidence de cancer dans les 2 groupes était particulièrement faible du fait du screening préalable à l'essai. Progressivement, l'incidence du cancer rejoint celle de la population générale et comme le suivi a été beaucoup plus court dans le groupe placebo du fait des sorties d'essai pour inefficacité, le groupe traité est pénalisé en ce qui concerne le risque de cancer ⁽²⁰⁾.
- Depuis 2006, ce signal inquiétant n'a jamais été confirmé pour les cancers solides non cutanés. L'agence européenne du médicament a demandé une large méta-analyse incluant les 74 essais contrôlés avec les 3 anti-TNF alors commercialisés (les 2 monoclonaux + l'étanercept, le récepteur soluble) et ce dans toutes les maladies (plus de 50% dans la PR). Cette large étude s'appuyait sur des données individuelles renforçant la robustesse des analyses. Ce travail confirme l'absence de sur-risque de cancer lié aux anti-TNF en dehors des cancers cutanés non-mélanomes ⁽²¹⁾.
- Les données des registres, reflet des patients « dans la vraie vie », ont confirmé ces résultats. Une analyse poolée de 7 registres dans la PR a retrouvé un risque global de cancer sous anti-TNF à 0,95 (IC95% 0,85-1,05) ⁽²²⁾. Il en va de même des données des assurances maladies américaines, taiwanaises et japonaises avec même une diminution du risque de cancer dans ces 2 derniers pays, probablement en lien avec le screening pré-anti-TNF ⁽²⁾. Plus récemment, une étude française menée à partir des données issues de l'assurance maladie est venue confirmer ces résultats ⁽²³⁾.
- Les données concernant les autres indications des anti-TNF sont également rassurantes avec une absence de sur-risque au cours de la SA (RR=0,8 ; IC95% 0,7-1,0) ⁽²⁴⁾ et des MICI (RR=1,07 ; IC95% 0,85-1,36) ⁽²⁵⁾.

● Situations particulières

1. Les carcinomes cutanés (basocellulaires et épidermoïdes)

- Le sur-risque de cancers cutanés non-mélanomes sous anti-TNF a été confirmé par une méta-analyse incluant 76 essais et retrouvant un HR de 2,02 (IC95% 1,11-3,95) ⁽²¹⁾. Ce résultat a été confirmé par une méta-analyse de 4 registres avec un RR=1,33 (IC95% 1,06-1,60) ⁽²⁶⁾.

2. Le mélanome

- Les données concernant le risque de mélanome sous anti-TNF sont controversées, mais le caractère très métastasant (même de très nombreuses années après la tumeur initiale) a suggéré une prudence particulière quand la guérison n'est pas certaine. Cette guérison n'est acquise que pour des mélanomes très superficiels ayant bénéficié d'un traitement carcinologique correct en accord avec les recommandations.
- Dans le registre suédois ARTIS, il a été retrouvé une augmentation du risque de mélanome chez les patients atteints de PR traités par anti-TNF avec un RR=1,5 (IC95% 1,0-2,2) ⁽²⁷⁾. Néanmoins, ce sur-risque n'a pas été retrouvé dans une méta-analyse incluant 11 registres européens avec un SIR à 1,2 (0,99-1,6) chez les patients sous anti-TNF ⁽²⁸⁾.

3. Les dysplasies cervicales utérines viro-induites par Human papillomavirus (HPV)

- Dans les registres DANBIO et BSRBR, le risque de cancer du col de l'utérus a été évalué chez des patientes présentant des dysplasies du col induites par HPV en comparant les patientes traitées par csDMARDs *versus* anti-TNF. Dans ces 2 registres, il n'était pas observé de sur-risque de cancer du col ^(29, 30).
- Néanmoins, dans le registre ARTIS, les patientes atteintes de PR ont été évaluées par rapport au risque de dysplasie et de cancer invasif du col de l'utérus et un sur risque de dysplasie grade 2 et de cancer invasif était retrouvé chez les patientes traitées par anti-TNF (HR=1,36 ; IC95% 1,01-1,82 et HR=2,10 ; IC95% 1,04-4,23) respectivement ⁽³¹⁾.

Que faire avant le traitement en cas de facteur de risque néoplasique ?

La situation dans laquelle il existe des facteurs de risque néoplasiques personnels et/ou familiaux est particulière. Une des situations les plus caricaturales est celle de la polypose colique et des cancers mammaires ou ovariens familiaux, mais il existe d'autres situations comme les œsophagites de Barrett, les dysplasies cervicales (utérus). Une restriction d'utilisation s'impose sauf cas particulier, car il n'y a pas de données documentant l'effet des anti-TNF dans ces situations.

En pratique : quelle conduite à tenir avant de débuter le traitement ?

Chez tout patient justifiant un traitement par anti-TNF, il faut évaluer le risque personnel et familial de néoplasie et rechercher une anomalie élémentaire selon les facteurs de risque. Différents examens peuvent donc se discuter selon le contexte, en précisant qu'ils font partie, pour la plupart, d'un suivi régulier de sujets à risque néoplasique, en particulier pour les examens gynécologiques :

- examen sénologique et gynécologique (frottis cervical),
- mammographie (systématique après 50 ans),
- radiographie du thorax +/- scanner thoracique,
- recherche de sang dans les selles +/- coloscopie,
- examen cutané par un dermatologue en cas de risque de cancers cutanés,
- examen ORL en cas d'éthylotabagisme important.

Il n'y a donc pas de bilan spécifique obligatoire, à faire, mais il faut s'assurer que le dépistage systématique recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué.

La décision d'un traitement anti-TNF dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide est souvent difficile, nécessitant de bien analyser le rapport bénéfice/risque. Cette décision implique la participation de différents partenaires médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste d'organe, oncologue) et l'information éclairée du patient et de son entourage familial.

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de néoplasie solide ?

- **Quel est le risque néoplasique dans des populations ayant des antécédents de cancer solide ?**
 - Dans la PR nous disposons des données de 3 registres concernant le risque de récurrence de cancer sous anti-TNF, toutes les 3 étant rassurantes :
 - Dans le registre allemand RABBIT, avec un recul moyen de 9 ans, il n'était pas observé de sur-risque de récurrence de cancer avec un taux de récurrence pour 1 000 patients-année de 45,5 chez les patients sous anti-TNF *versus* 31,4 chez les patients traités par csDMARDs ($p=0,6$)⁽³²⁾.
 - Dans le registre britannique BSRBR, avec un délai médian de 11,5 ans entre l'antécédent de cancer et la mise sous traitement anti-TNF, il n'était pas observé de sur-risque de récurrence : taux de récurrence pour 1 000 patients-année de 33,3 chez les patients sous anti-TNF *versus* 53,8 chez les patients traités par csDMARDs⁽³³⁾.
 - Enfin, dans le registre suédois ARTIS, avec un délai moyen de 7,9 ans entre la survenue du 1^{er} cancer et la mise sous anti-TNF, il n'était pas observé de sur-risque de récurrence de cancer plus importante sous anti-TNF *versus* csDMARDs ($HR=1,06$; $IC95\% 0,73-1,54$)⁽³⁴⁾.
 - Dans les MICI, une revue systématique de la littérature avec méta-analyse de 9 études rétrospectives incluant 11 679 patients MICI avec antécédents de cancer dont 3 707 traités par la suite par anti-TNF, il n'était pas non plus retrouvé d'augmentation du risque de récurrence de cancer⁽³⁵⁾.
 - Une étude de cohorte danoise incluant 25 738 patients atteints de PR, MICI ou psoriasis confirme ces données rassurantes montrant une absence de sur-risque de récurrence de cancer chez les patients avec antécédents néoplasiques traités par anti-TNF comparativement aux patients sans anti-TNF⁽³⁶⁾.
- **Selon le Résumé des Caractéristiques des Produits**
 - Le RCP des anti-TNF n'évoque pas les antécédents de cancer solide dans les contre-indications. Il est indiqué qu'il est possible que les traitements anti-TNF altèrent les défenses immunitaires des patients à l'encontre des infections et des tumeurs malignes, et que leur rôle dans l'apparition ou l'évolution de tumeurs malignes est inconnu. Dans la rubrique « effets indésirables », est présenté un bilan des cas de néoplasies solides observées en fonction de l'exposition des patients traités et il est dit que ces taux sont similaires à ceux attendus dans la population étudiée, sauf pour les carcinomes cutanés. Il est signalé que des précautions doivent être prises quand un anti-TNF est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou si l'on veut poursuivre un anti-TNF chez un patient qui a développé une tumeur maligne.

La recommandation la plus consensuelle est d'appliquer les critères de non-inclusion des études cliniques de phases 2 et 3, c'est-à-dire de contre-indiquer les anti-TNF en cas d'antécédent de néoplasie de moins de 5 ans, sauf s'il s'agit d'un carcinome cutané basocellulaire et spino-cellulaire (épidermoïde). Cependant, il est plus pertinent d'envisager une réflexion au « cas par cas », en s'appuyant sur les situations suivantes :

- **En cas de néoplasie solide avec exérèse incomplète ou haut risque de micro-métastase**, en l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation des anti-TNF est à éviter. Dans des situations exceptionnelles, cette utilisation pourra être discutée. Dans certains cas, en accord avec l'oncologue, le rituximab peut être proposé (cf. fiche « Que faire en cas de Néoplasie sous rituximab », accessible sur www.cri-net.com).
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de moins de 5 ans** (découlant du critère d'exclusion des essais contrôlés), si l'activité de la maladie nécessite un traitement par des anti-TNF, le risque de récurrence et la possibilité de prescrire le traitement seront discutés avec les oncologues.
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de plus de 5 ans**, pas de contre-indication formelle. La décision d'initier le traitement par des anti-TNF sera discutée au cas par cas avec l'oncologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient, notamment si risque notable de micro-métastase.
- **Pour les carcinomes cutanés basocellulaires, la maladie de Bowen, les carcinomes épidermoïdes in situ et le kérato-acanthome**, dont l'exérèse a été complète, le traitement par anti-TNF pourra être initié sans délai. Pour les autres cancers épidermoïdes, il est nécessaire d'en discuter avec un collègue dermatologue. En effet, pour les groupes à faible risque de récurrence, le traitement par anti-TNF peut être initié. Pour les groupes à risque significatif, l'évaluation du rapport bénéfice/risque en RCP est nécessaire.

Les études en cours sur l'utilisation des anti-TNF dans des indications oncologiques (notamment la prévention des irAEs) permettront à moyen terme d'actualiser cette recommandation.

Quelle est la surveillance carcinologique d'un patient traité par anti-TNF ?

Il n'y a pas de protocole de surveillance type, mais des recommandations simples :

- Il faut vérifier, comme avant le début du traitement, que la surveillance « standard » est assurée en fonction de l'âge et des facteurs de risque individuels, notamment réalisation du frottis cervico-vaginal du dépistage selon les recommandations de l'HAS (tous les 3 ans entre 25 et 65 ans). Une surveillance toute particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue.
- Il faut assurer une surveillance au moins annuelle de la peau en collaboration avec un dermatologue car il existe vraisemblablement un risque accru de carcinome cutané.

Conduite à tenir en cas de suspicion/découverte de cancer sous traitement par anti-TNF ?

- Arrêter le traitement par anti-TNF
- Arrêter les autres traitements immunosuppresseurs éventuels
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et l'extension de la néoplasie en cause
- Mettre en place une stratégie anti-cancéreuse adaptée en collaboration avec l'équipe d'oncologues
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

Références

1. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421-6.
2. Seror R, Mariette X. Malignancy and the Risks of Biologic Therapies: Current Status. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:43-64.
3. Feltelius N, Ekbom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1185-8.
4. Chang C-C, Chang C-W, Nguyen P-AA et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett*. 2017;14:1315-22.
5. Nam B, Kim H, Jang EJ et al. Malignancy risk in Korean male patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2019;39:1741-48.
6. Geller S, Xu H, Lebwohl M et al. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:363-75.
7. Kyle S, Chandler D, Griffiths CEM et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005;44:390-7.
8. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1441-52.
9. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
10. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318:1679-86.
11. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1089-97.
12. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10397-402.
13. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67:585-92.
14. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T et al. Signaling pathway via TNF-alpha/NF-kappaB in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296:G850-9.

15. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest.* 2008;118:560-70.
16. Egberts J-H, Cloosters V, Noack A et al. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res.* 2008;68:1443-50.
17. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T et al. Rheumatic disorders associated with immune check-point inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:393-8.
18. Perez-Ruiz E, Minute L, Otano I et al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature.* 2019;569:428-32.
19. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. 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.
20. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:111.
21. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:119-30.
22. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1895-904.
23. Seror R, Lافourcade A, De Rycke Y et al. Risk of Malignancies Across Biologic Classes in Rheumatoid Arthritis: Analysis of a National Claim Database [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).
24. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:105-11.
25. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2014;311:2406-13.
26. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:e2.
27. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ.* 2013;346:f1939.
28. Mercer LK, Askling J, Raaschou P et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:386-91.
29. Mercer LK, Low ASL, Galloway JB et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:143-4.
30. Cordtz R, Mellekjær L, Glinborg B et al. Malignant progression of precancerous lesions of the uterine cervix following biological DMARD therapy in patients with arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1479-80.
31. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J; ARTIS study group. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1272-8.
32. Strangfeld A, Hierse F, Rau R et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R5.

33. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55:2033-9.
34. Raaschou P, Frisell T, Askling J; ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2137-43.
35. Micic D, Komaki Y, Alavanja A et al. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):e1-11.
36. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276-84.