



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Katarzyna Pawlak-Buś^{1,2}, Ewa Dudziec^{1,2}, Piotr Leszczyński^{1,2}¹Katedra Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu²Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu

Klasyczne leczenie modyfikujące oraz leczenie biologiczne a ryzyko rozwoju nowotworów w reumatologii

Traditional disease modifying drugs and biological treatment and malignancy risk in rheumatology

STRESZCZENIE

W leczeniu chorób reumatycznych jednym z problemów jest ryzyko rozwoju nowotworów, zarówno w kontekście wysokiej aktywności zapalnej, jak i w odniesieniu do nowoczesnych terapii. Współcześnie coraz szersze stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, a także nowych leków biologicznych, nasuwa pytanie o bezpieczeństwo takiej terapii. Ta publikacja jest próbą odpowiedzi na py-

tanie, czy w świetle publikowanych danych terapie biologiczne mają związek z większym ryzykiem rozwoju nowotworów. Znacząca większość dostępnych danych informuje o dużym profilu bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych. Wykazują one, że ryzyko rozwoju nowotworów nie różni się istotnie od ryzyka populacyjnego.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 1, 32–38

Słowa kluczowe: leki biologiczne; nowotwory; ryzyko nowotworu

WSTĘP

Uważa się, że u pacjentów z chorobami reumatycznymi istnieje wyższe ryzyko występowania niektórych nowotworów, niezależnie od sposobu leczenia. W populacji ogólnej ryzyko to jest szacowane na 5%, natomiast u pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej, ryzyko to sięga nawet 20% [1]. Pomędzy przewlekłym procesem zapalnym a nowotworzeniem istnieje pewne podobieństwo co do procesów patofizjologicznych leżących u ich podstawy. Nieskuteczność mechanizmów obronnych wynikająca między innymi z predyspozycji genetycznej, a także czynników środowiskowych, usposabia do rozwoju procesu zapalnego i autoimmunologicznego, doprowadzając do ujawnienia

się choroby reumatycznej. Podobnie pewna niewydolność układu immunologicznego i mechanizmów regulujących podziały komórkowe, odpowiada za rozwój choroby nowotworowej. Przewlekły proces zapalny ma działanie pronowotworowe, z drugiej strony komórki prozapalne stymulują odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko czynnikom onkogennym. Z tego zjawiska wynika obawa przy stosowaniu immunosupresji o torowanie drogi do rozwoju procesów nowotworzenia. W diagnostyce różnicowej chorób reumatycznych bierze się pod uwagę również proces rozrostowy ze względu na podobieństwo objawów oraz niektóre wspólne czynniki ryzyka rozwoju tych chorób. Należy również pamiętać o możliwości współwystępowania tych schorzeń i tak istotnych w diagnostyce zespołach paranowotworowych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Pawlak-Buś
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji
Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu
Oddział Reumatologii i Osteoporozy
Szpital im. Józefa Strusia
ul. Szwajcarska 3, Poznań 61–285
tel./faks: +48 61 873 92 60
e-mail: k.bus@makabu.net

Na ryzyko wystąpienia nowotworu w dużym stopniu wpływa aktywność i czas trwania choroby reumatycznej [2]. Dużo uwagi poświęca się występowaniu nowotworów w kontekście rodzaju stosowanej terapii. Leczenie w reumatologii ogniskuje się wokół kontroli procesu zapalnego, zapobiegania trwałym uszkodzeniom narządów oraz na utrzymaniu długotrwałej remisji choroby. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu leków przeciwzapalnych, niesteroidowych, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, a także dzięki terapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Leczenie chorób reumatycznych opiera się na lekach modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drugs*), do których należą leki immunosupresyjne standardowe, syntetyczne, ale również coraz częściej mamy możliwość stosowania biologicznych leków modyfikujących. Trudno obecnie jednoznacznie odnieść się do tego, czy na ryzyko nowotworzenia większy wpływ ma przewlekły przebieg i wysoka aktywność choroby, czy stosowane leczenie. Pytanie, które się nasuwa, to na ile standardowe leczenie modyfikujące przebieg choroby i nowe terapie biologiczne mają udowodniony wpływ na zmianę tego poziomu ryzyka, a zwłaszcza wpływ na jego zwiększenie.

RYZYKO ROZWOJU NOWOTWORÓW W CHOROBAH REUMATYCZNYCH

Wiele opublikowanych metaanaliz oraz badań przeprowadzanych w dużych grupach pacjentów, potwierdza związek między występowaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów limfoproliferacyjnych, niezależnie od stosowanej terapii [2–4]. W szczególności dotyczy to ryzyka wystąpienia chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*), czyli jednego z częściej występujących chłoniaków nieziarnicznych (NHL, *Non-Hodgkin's Lymphoma*) [5]. Niektóre doniesienia mówią także o predyspozycji do rozwoju nowotworów płuc u pacjentów z RZS [6]. W młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS), wykazano prawie 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu w porównaniu ze zdrową populacją [7]. W tej grupie pacjentów problem również dotyczy zwiększonej predyspozycji do rozwoju procesów limfoproliferacyjnych [8].

Patofizjologia chorób układowych tkanki łącznej, w których mechanizmem podstawowym jest nadprodukcja specyficznych przeciwciał, wykazuje duże podobieństwo do procesu

nowotworowego. Dobrze poznany i opisany jest związek zespołu Sjögrena z ryzykiem pojawienia się chłoniaków, chłoniaka związanego z błoną śluzową (MALT, *mucosa associated lymphoid tissue*), a także DLBCL [9]. Ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych dotyczy również chorych z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, *Systemic Lupus Erythematosus*). Zwiększone ryzyko dotyczy chłoniaków nieziarnicznych oraz nowotworów układu rozrodczego (raka pochwy, szyjki macicy), nosogardzieli i nerek [10–12]. Ciekawym faktem w SLE jest zmniejszone ryzyko dla występowania takich nowotworów, jak rak piersi, jajnika czy endometrium [13]. Jedną z chorób układowych tkanki łącznej, które charakteryzują się największą nieodwracalnością zmian i najbardziej ograniczonym wpływem poznanych metod terapii, jest twardzina układowa. U pacjentów z twardziną układową niektóre badania wykazują występowanie raka płuc, skóry i przełyku, choć dane dotyczące tych nowotworów są niejednoznaczne ze względu na ograniczone, niewielkie grupy pacjentów badanych [14].

Ze względu na bogatą symptomatologię chorób reumatycznych nie można zapominać o istnieniu zespołów paranowotworowych, czyli zespołów objawów, które mogą być obrazem klinicznym procesów nowotworowych. Schorzeniami, które powinny nasuwać takie podejrzenie u dorosłych są miopatie zapalne, głównie zapalenie skórno-mięśniowe (DM, *Dermatomyositis*), mogące wyprzedzać na kilka lat objawy nowotworów, takich jak rak płuc, jajnika, trzustki czy żołądka.

STANDARDOWE LECZENIE MODYFIKUJĄCE A RYZYKO ROZWOJU NOWOTWORÓW

W terapii standardowej zarówno RZS, jak i innych chorób reumatycznych, swoje niepodważalne miejsce ma podstawowy lek modyfikujący przebieg choroby jakim jest metotreksat (MTX). Pomimo zastosowania metotreksatu w leczeniu różnych nowotworów, są dane mówiące o nieznacznie, ale jednak zwiększonym ryzyku rozwoju procesów limfoproliferacyjnych w przebiegu leczenia MTX. Według Krathen i wsp. metotreksat w terapii RZS może zwiększać ryzyko występowania czerniaka złośliwego, a w leczeniu skojarzonym z lekami anty-TNF- α może także podwajać ryzyko wystąpienia nieczerniakowych raków skóry (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) [15].

Według niektórych źródeł również stosowanie azatiopryny (AZA) stwarza nieznacz-

nie zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków. Cyklofosfamid (CTX) jest jednym z najsilniej działających i najstarszych leków stosowanych w reumatologii. Według danych sprzed ponad piętnastu lat, przypisuje się mu zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów pęcherza moczowego oraz białaczek i chłoniaków. Ryzyko to jest jednak zależne od dawki sumarycznej CTX [1]. Obecnie w schorzeniach reumatycznych do terapii CTX kwalifikowani są pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby, zwykle po nieskutecznym wcześniejszym leczeniu. Zakładane korzyści takiej terapii przewyższają więc potencjalne ryzyko jej powikłań. Wśród pozostałych DMARDs stosowanych w schorzeniach reumatycznych, dotychczas nie wykazano istotnego związku z ryzykiem rozwoju nowotworu. Również tak szeroko i powszechnie stosowana kortykosteroidoterapia nie ma udowodnionego związku z ryzykiem nowotworzenia.

LECZENIE BIOLOGICZNE A RYZYKO WYSTĘPOWANIA NOWOTWORÓW

Szersze zastosowanie leków biologicznych jako elementu postępowania w reumatologii, jest zdobyczą ostatniego dziesięciolecia. Leczenie to niesie za sobą wiele korzyści, zarówno biorąc pod uwagę skuteczność, jak i bezpieczeństwo długoterminowej terapii. Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną, wydaje się, że porównanie terapii biologicznej pod względem praktycznego bezpieczeństwa stosowania leków ze standardową terapią nie-biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, wypada na korzyść leczenia biologicznego. Terapia biologiczna to leczenie wysoko specyficzne. Te wyselekcjonowane białka otrzymywane drogą inżynierii genetycznej w zależności od mechanizmu działania, mają za zadanie blokować określone cytokiny, antygeny, czy ich receptory, hamując tą drogą proces zapalny na różnych jego etapach. Wpływając hamująco na odpowiedź immunologiczną, w większości przypadków leki biologiczne przerywają mechanizmy patologiczne, skutecznie indukując i podtrzymując remisję objawów. Przy stosowaniu długotrwałej terapii lekami biologicznymi, rodzi się pytanie o ryzyko działań niepożądanych, w tym infekcji, a także ryzyko rozwoju procesów nowotworowych.

LEKI ANTY-TNF- α

W chorobach reumatycznych leki biologiczne działają na różnych poziomach toczonego się procesu zapalnego. Jedną z kluczo-

wych cytokin związaną z procesem zapalnym, ale również z procesem nowotworowym jest czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Czynnikiem ten wydzielany głównie przez pobudzone monocyty i makrofagi wiąże się ze swoistym receptorem na komórkach immunokompetentnych, wyzwalając kaskadę zapalenia poprzez produkcję i uwalnianie kolejnych cytokin prozapalnych. Czynnikiem martwicy nowotworów α wykazuje także działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych, doprowadzając do ich śmierci. Częsteczki skierowane przeciw TNF- α , to leki biologiczne obecnie powszechnie stosowane w leczeniu RZS, łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), MIZS, a także w innych chorobach reumatycznych (tab. 1). Do leków tej grupy należy etanercept, rekombinowane białko receptorowe powiązane z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny G1(IgG1) hamujące wiązanie TNF- α do receptora i dezaktywujące jego działanie. Podobny efekt wywołują inne przeciwciała skierowane przeciwko TNF- α , takie jak ludzkie przeciwciała monoklonalne adalimumab i golimumab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne infliximab oraz humanizowany fragment Fab przeciwciała monoklonalnego poddany pegylacji o nazwie certolizumab. Wśród leków biologicznych najwięcej kontrowersji wokół terapii anti-TNF- α , uwzględniając przeciwnotworową rolę tej cząsteczki w organizmie, budzi ewentualny efekt pronowotworowy. Wiadomo, że ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów w RZS jest większe niż w populacji ogólnej. Na podstawie pacjentów leczonych lekami anti-TNF- α zebranych w rejestrze brytyjskim, wiadomo, że dodanie do standardowej terapii DMARDs leku biologicznego nie zwiększało dodatkowo ryzyka wystąpienia nowotworu [17]. Mariette i wsp. w dużej metaanalizie opublikowanej w 2011 roku opierającej się na prospektywnych badaniach obserwacyjnych i rejestrach pacjentów z RZS leczonych anti-TNF- α (adalimumab, etanercept, ifliximab), wykazali bardzo niskie względne ryzyko wystąpienia nowotworu (SIR), wynosiło ono 0,95 (95% CI: 0,85–1,05) [18]. Do podobnych wniosków doszedł Le Blay i wsp. w metaanalizie randomizowanych badań klinicznych dotyczących certolizumabu i golimumabu. W stosunku do tych leków również nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów w tym również nowotworów nieczerniakowych skóry [19]. Analizując bezpieczeństwo długo-

Tabela 1. Leki biologiczne stosowane w chorobach reumatycznych

Lek	Mechanizm działania	Zastosowanie
Leki anty-TNF-α		
Adalimumab	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 przeciw TNF- α	RZS, MIZS, ŁZS, ZZSK
Certolizumab pegol	Pegylowany humanizowany fragment Fab przeciwciała dla TNF- α	RZS, ŁZS, ZZSK, Choroba Leśniowskiego-Chrona
Etanercept	Białko fuzyjne receptora p75 fragmentu Fc IgG1 przeciw TNF- α	RZS, MIZS, ŁZS, ZZSK
Golimumab	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 przeciw TNF- α	RZS, ŁZS, ZZSK, Nieswoiste zapalenia jelit
Infliximab	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 przeciw TNF- α	RZS, ŁZS, ZZSK, Nieswoiste zapalenia jelit
Pozostałe leki biologiczne		
Abatacept	Rekombinowane białko fuzyjne składające się z fragmentu antygeny 4 związanego z limfocytym T(CTLA-4) połączonego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1	RZS
Anakinra	Rekombinowane nieglikozylowany antagonist receptoru dla IL-1	RZS
Belimumab	Inhibitor rozpuszczalnego czynnika stymulującego limfocyty B	SLE
Tocilizumab	Humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi dla IL-6	RZS, MIZS
Rituximab	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciw CD20	RZS, Zapalenia naczyń
Denosumab	Przeciwciało przeciw RANKL	Osteoporoza

TNF- α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworów α ; RZS — reumatoidalne zapalenie stawów, MIZS — młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ŁZS — łuszczycowe zapalenie stawów; ZZSK — zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; IgG1 — immunoglobulina G1; IL-1 — interleukina 1; IL-6 — interleukina 6; CD20 — antygen CD20 na limfocytach B; RANKL (*receptor activator for nuclear factor κ B ligand*) — ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B

trwałego leczenia biologicznego, obserwowano dzieci z MIZS w warunkach praktyki klinicznej, a nie sztucznych obwarowań badania klinicznego. Wśród wszystkich działań niepożądanych nie stwierdzono incydentu nowotworu złośliwego. W obserwowanej grupie dzieci leczone były różnymi lekami biologicznymi, w przeważającej części etanerceptem, infliximabem i adalimumabem, ale również tocilizumabem, rituximabem i golimumabem [20].

TOCILIZUMAB

Obok TNF- α , szereg interleukin odpowiada za efekt prozapalny w chorobach reumatycznych. Jedną z kluczowych cytokin prozapalnych jest interleukina 6 (IL-6). Cząsteczki hamujące działanie tych cytokin, obecnie stosowane w reumatologii, to między innymi tocilizumab, rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z receptorem dla IL-6 (tab. 1). W przedstawionych przez Nishimoto i wsp. wynikach 5-letniej obserwacji, a także przez Schiffa i wsp. danych z 5 badań 3 fazy i fazy otwartej dotyczących bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wystąpienia nowotworu złośliwego u chorych le-

czonych tocilizumabem w porównaniu z populacją ogólną [21, 22].

ABATACEPT

Lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu RZS i MIZS o nieco innym mechanizmie działania niż wyżej wymienione jest abatacept (tab. 1). To białko fuzyjne fragmentu antygeny 4 limfocyta T i fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Blokując receptory antygenów CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen, abatacept moduluje kostymulujący wpływ białka CD28 na limfocyty T, a w efekcie hamuje proces zapalny. W 2012 roku Simon i wsp., podsumowując obserwację pacjentów z RZS leczonych abataceptem, wykazali, że względne ryzyko wystąpienia nowotworu jest porównywalne z populacyjnym, wykluczając ze statystyk raka skóry innego niż czerniak złośliwy[23].

RYTUksYMAB

Dobrze znanym lekiem biologicznym w terapii chorób reumatycznych jest rituximab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw antygenowi CD20 na limfocycie B, które powodując przejściową deplecję tych limfocytów,

daje silny efekt przeciwzapalny. To pierwsze przeciwciało monoklonalne stosowane w hematologii w terapii chłoniaków nieziarnicznych. W reumatologii ten lek znalazł swoje ważne miejsce głównie w terapii RZS (tab. 1). Wieloletnie obserwacje pacjentów poddanych takiemu leczeniu mówią o dużym profilu bezpieczeństwa, także w odniesieniu do ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego [24].

BELIMUMAB

Belimumab to pierwszy lek biologiczny zarejestrowany do leczenia toczenia układowego (SLE), niestety obecnie niedostępny w warunkach polskich. Jest on ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG skierowanym przeciw rozpuszczalnemu białku stymulującemu limfocyty B (BLyS). Przeciwciało, blokując wiązanie BLyS z limfocytami B, skraca przeżycie nadreaktywnych limfocytów B dominujących w patomechanizmie SLE. Dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem belimumabu nie wykazują zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z SLE [25, 26].

DENOSUMAB

Denosumab nie jest lekiem wyłącznie stosowanym w reumatologii, ale stanowi jedną z opcji terapeutycznych leczenia osteoporozy i jest znany szerokiemu gronu reumatologów. Lek ten ma również swoje miejsce w terapiach onkologicznych. Przeciwciało to jest skierowane przeciw RANKL — ligandowi aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B. Zapobiega ono aktywacji receptora RANK na komórkach prekursorowych osteoklastów, a w efekcie zmniejsza resorpcję kości beleczkowej i korowej. Ze względu na aktywność RANKL w odniesieniu do innych komórek układu odpornościowego, głównie poprzez wpływ na przeżywalność komórek dendrytycznych oraz prezentację antygeny, powstaje pytanie o ryzyko infekcji i wpływ na wystąpienie nowotworu. Wśród dotychczas przeprowadzonych metaanaliz i badań kontrolowanych placebo, nie wykazano zwiększonego występowania nowotworów u pacjentów leczonych denosumabem [27]. Biorąc pod uwagę praktyczne doświadczenie kliniczne, leczenie denosumabem nie wpływa w żaden sposób na układ odpornościowy i jest leczeniem bezpiecznym.

PODSUMOWANIE

Współczesne leczenie w reumatologii jest wzbogacone o nowoczesne terapie oparte na lekach biologicznych. Leki te znacząco poprawiły jakość życia pacjentów, ale także całkowicie zmieniły niekorzystne rokowanie w przewlekłych chorobach zapalnych. Lekarze praktycy stosujący to leczenie mogą z dużą satysfakcją i przyjemnością prowadzić pacjentów, unikając wielu zmian destrukcyjnych stawów, ciężkich zmian narządowych i powikłań naturalnej ewolucji choroby. Wydaje się że poziom bezpieczeństwa terapii biologicznej jest nawet wyższy niż klasycznej standardowo stosowanej terapii modyfikującej. Badania kliniczne z zastosowaniem leków biologicznych dostarczają nam wiedzy opartej na faktach, ale ograniczonej wysublimowanymi warunkami, w których leczy się chorego. Na co dzień mamy do czynienia jednak z realnym pacjentem, który może być obciążony wieloma schorzeniami współistniejącymi, podlegać wielu niespodziewanym zdarzeniom medycznym i takie warunki kliniczne są dużo trudniejsze do podjęcia decyzji terapeutycznej. Wydaje się, że najbardziej niebezpieczną sytuacją kliniczną w aspekcie samej choroby reumatycznej, ale także rozwoju procesu nowotworowego, jest jej wysoka aktywność kliniczna i laboratoryjna. Lecząc przyczynę procesu zapalnego, w pewien sposób zapobiega się i redukuje czynniki ryzyka nowotworzenia. Trudno nam jednoznacznie stwierdzić, czy rzeczywiście ryzyko rozwoju nowotworowego u pacjenta reumatologicznego jest wyższe niż w populacji ogólnej. Zbyt wiele czynników ma wpływ na cały ten proces i zbyt wiele uwarunkowań środowiskowych, leków i czynników osobniczo zmiennych odgrywa w tym procesie rolę. Z danych wynika, że sama terapia biologiczna nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju nowotworów. Inicjowanie terapii biologicznej zawsze wymaga nie tylko oceny klinicznej, ale również analizy czynników ryzyka wystąpienia różnych działań niepożądanych, w tym ryzyka rozwoju nowotworu. Wydaje się jednak, że leki biologiczne ze względu na wysoko specyficzne i precyzyjne działanie, charakteryzują się wysokim poziomem tolerancji i bezpieczeństwa również w perspektywie długoterminowej.

ABSTRACT

During treatment of rheumatologic diseases, one of the main problems is neoplasm risk as well as high inflammatory activity as in reference to novel therapies. Nowadays widely using of disease-modifying drugs and also new biological treatments cause a question about safety such therapy. In this publication we will try to answer the question if biological

therapies, in public data, have something in common with neoplasm evolution and their highly risk. The most of available data tell us about safety of using biological treatments. They say clearly that the risk of neoplasm evolution does not really differ from the population risk.

Forum Reumatol. 2016, Vol. 2, No 1, 32–38

Key words: biological drugs; neoplasm; cancer risk

Pismienstwo

1. Turesson C., Matteson E. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheum.* 2013; 52: 514.
2. Baecklund E., Iliadou A., Askling J. i wsp. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 692–701.
3. Parikh-Patel A., White R.H., Allen M. i wsp. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1001–1010.
4. Smitten A.L., Simon T.A., Hochberg M.C. i wsp. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R 45.
5. Baecklund E., Sundstrom C., Ekbohm A. i wsp. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B-cell lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1543–1550.
6. Khurana R., Wolf R., Berney S. i wsp. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (9): 1704–1708.
7. Nordstrom B.L., Mines D., Gu Y. i wsp. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012; 64 (9): 1357–1564.
8. Simard J.F., Neovius M., Hagelberg S. i wsp. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (12): 3776–3782.
9. Theander E., Henriksson G., Ljungberg O. i wsp. Lymphoma and other malignancies in primary Sjgren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 796–803.
10. Liu H., Ding Q., Yang K. i wsp. Meta-analysis of systemic lupus erythematosus and the risk of cervical neoplasia. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 343–348.
11. Chen Y.J., Chang Y.T., Wang C.B. i wsp. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. *Am. J. Med.* 2010; 123: 1150–1156.
12. Kiss E., Kovacs L., Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 195–199.
13. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Foulkes W.D. i wsp. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2011; 104: 1478–1481.
14. Derk C.T., Rasheed M., Artlett C.M. i wsp. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1113–1116.
15. Krathen M.S., Gottlieb A.B., Mease P.J. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2205–2215.
16. Radis C.D., Kahl L.E., Baker G.L. i wsp. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival in patients with rheumatoid arthritis. A 20-year follow-up study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1120–1127.
17. Mercer L.K., Lunt M., Low A.L. i wsp. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1087–1093.
18. Mariette X., Matucci-Cerinic M., Pavelka K. i wsp. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum. Dis.* 2011; 70 (11): 1895–1904.
19. LE Blay P., Mouterde G., Barnetche T. i wsp. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (4) : 712–715.
20. Tarkiainen M., Tynjälä P., Vähäsalo P. i wsp. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (7): 1170–1176.
21. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. i wsp. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (10): 1580–1584.
22. Schiff M.H., Kremer J.M., Jahreis A. i wsp. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (5): R141.
23. Simon T.A., Smitten A.L., Franklin J. i wsp. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (12): 1819–1826.

24. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. i wsp. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (9): 1496–1502.
25. Furie R., Petri M., Zamani O. i wsp. BLISS-76 Study Group. Arthritis Rheum. 2011 A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3918–3930.
26. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E. i wsp. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377 (9767): 721–731.
27. Anastasilakis A.D., Toulis K.A., Polyzos S.A. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2012; 8: 295–306.