

Türkiye Romatoloji Derneği - Romatoloji ve Malignite Çalışma Grubu enflamatuvar artrit ve malignite: Sistematik derlemeye dayalı risk değerlendirmesi ve klinik yönetim üzerine fikir birliği raporu

Inflammatory arthritis and malignancy: A consensus report on risk assessment and clinical management based on a systematic review from the Turkish Society of Rheumatology Malignancy Study Group

© Hakan Babaoğlu¹, © Emre Tekgöz², © Pınar Akyüz Dağlı³, © İbrahim Vasi⁴, © Bahar Özdemir Ulusoy⁵, © Dilara Bulut Gökten⁶, © Reşit Yıldırım⁷, © Gülşah Soytürk¹, © Buğu Bulat⁸, © Özlem Doğan Ağbuğa⁹, © Gül Güzelant Özköse¹⁰, © Seda Çolak³, © Emine Duygu Ersözlü¹¹, © Nazife Şule Yaşar Bilge⁷, © Cemal Bes¹⁰, © Timuçin Kaşifoğlu⁷, © İhsan Ertenli⁸

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁶Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

⁷Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Van, Türkiye

¹⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Enflamatuvar artrit (İA), altta yatan kronik enflamasyona bağlı özellikle lenfoma başta olmak üzere bazı malignite türleri için bir risk artışı ile ilişkilidir. IA tedavisinde kullanılan konvansiyonel ve hedefe yönelik tedaviler, immün sistemi modüle etmeleri nedeniyle *de novo* malignite gelişimi veya var olan malignitenin seyri konusunda endişeler barındırmaktadır. Kanser öyküsü olan IA hastalarının yönetimi, hekimler için en zorlayıcı alanlardan biridir ve bu konudaki uluslararası rehberler mevcut olsa da genellikle daha dar bir kapsama odaklanmıştır. IA ve malignite ilişkisini; temel risk, tedaviye bağlı risk, kanser öyküsü olan hasta yönetimi, aktif kanser sırasında tedavi, premalign lezyonlar ve aile öyküsü gibi geniş bir yelpazede ele alan ilk kapsamlı Türkiye fikir birliği raporudur. Sistematik literatür taramasına dayalı olarak, mevcut uluslararası rehberlerin daha dar kapsamda ele aldığı; aktif tedavi altında kanser gelişimi, premalign lezyonlar ve aile öyküsü gibi günlük pratikte sık karşılaşılan spesifik senaryolar için kanıta dayalı pratik öneriler sunar. Sistematik literatür taramasına dayalı olarak,

Abstract

Inflammatory arthritis (IA) is associated with an increased risk for certain malignancies, particularly lymphoma, due to underlying chronic inflammation. Conventional and targeted therapies used in IA modulate the immune system, raising concerns about the development of *de novo* malignancies or the progression of pre-existing ones. Managing IA patients with a history of cancer remains one of the most challenging areas for clinicians, and while international guidelines exist, they generally focus on a narrower scope. This report is the first comprehensive consensus report from Turkey to address the relationship between IA and malignancy across a wide spectrum, including baseline risk, treatment-related risk, management of patients with a history of cancer, treatment during active malignancy, premalignant lesions, and family history. Based on a systematic literature review, this report provides evidence-based, practical recommendations for specific scenarios frequently encountered in daily practice—such as cancer development during active treatment,

İletişim / Correspondence:

Dr. Hakan Babaoğlu, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: drhakanbabaoğlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3728-0259

Geliş Tarihi / Received: 30.08.2025 Kabul Tarihi / Accepted: 03.09.2025 Epub: 07.10.2025

Atıf / Cite this article as: Babaoğlu H, Soytürk G, Tekgöz E, et al. Inflammatory arthritis and malignancy: a consensus report on risk assessment and clinical management based on a systematic review from the Turkish Society of Rheumatology Malignancy Study Group. J Turk Soc Rheumatol. [Epub Ahead of Print]



mevcut uluslararası rehberlerin daha dar kapsamda ele aldığı; aktif tedavi altında kanser gelişimi, premalign lezyonlar ve aile öyküsü gibi günlük pratikte sık karşılaşılan spesifik senaryolar için kanıta dayalı pratik öneriler sunar. Bu rapor, romatologların İA ve malignite birlikteliğindeki karar verme süreçlerini standartlaştırmasına ve daha güvenli adımlar atmasına yardımcı olacaktır. Risklerin bireyselleştirilmesi ve hasta ile hekim arasında paylaşılan karar verme süreçlerinin teşvik edilmesi yoluyla, hem romatizmal hastalığın etkin kontrolünü hem de onkolojik güvenliği gözetken kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını güçlendirecektir.

Anahtar Kelimeler: Enflamatuvar artrit, romatoid artrit, spondiloartrit, malignite, kanser, biyolojik tedaviler, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)

Giriş

Romatoid artrit (RA) ve spondiloartritler (SpA) gibi enflamatuvar artritlerin (İA) yönetimi, son yirmi yılda hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARD), özellikle de biyolojik ve hedefe yönelik sentetik DMARD'ların (b/tsDMARD) yaygınlaşmasıyla önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Bu tedaviler hastalık aktivitesini kontrol altına alarak hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde artırırken, immün sistemi modüle etmeleri nedeniyle malignite ile olan karmaşık ilişkileri hem hekimler hem de hastalar için önemli bir endişe kaynağı oluşturmaktadır.

Bu ilişkinin ilk boyutu, altta yatan hastalığın kendisidir. Kronik enflamasyon ve otoimmün süreçlerin, özellikle malign lenfomalar olmak üzere bazı kanser türleri için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İkinci boyut ise, bu enflamasyonu baskılamak için kullanılan tedavilerin potansiyel riskleridir. Özellikle b/tsDMARD'ların tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-6 ve Janus kinaz/transkripsiyonun sinyal aktarıcısı ve etkinleştiricisi (JAK/STAT) gibi kanser sürveyansında rol oynayan kritik yolları hedef alması nedeniyle *de novo* malignite riskine dair teorik endişelere yol açmaktadır. Bu karmaşık risk profilini aydınlatmak, sistematik bir kanıt değerlendirmesi gerektirmektedir.

Bu genel tablo, pratikte bir dizi karmaşık klinik soruyu beraberinde getirmektedir. Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yaşanan nüfusla birlikte, kanser öyküsü olan İA'lı hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu hastalarda aktif romatizmal hastalığı tedavi etme gerekliliği ile kanser nüksü endişesi arasında bir denge kurmak, en önemli zorluklardan biridir. Buna ek olarak, aktif anti-romatizmal tedavi alırken malignite gelişen hastaların yönetiminde izlenecek en uygun yol, premalign lezyonları veya güçlü ailevi kanser öyküsü olan hastalarda tedavi seçiminin nasıl kişiselleştirileceği gibi konularda net ve birleşik bir rehberliğe duyulan ihtiyaç büyüktür.

Bu kapsamlı klinik sorulara yanıt vermek ve mevcut kanıt boşluklarını doldurmak amacıyla, bu çalışmada önceden

pre-malignant lesions, and family history—which are often narrowly addressed in existing international guidelines. This report will help rheumatologists standardize decision-making processes regarding the coexistence of IA and malignancy, enabling them to take safer clinical steps. By promoting risk individualization and shared decision-making between patients and clinicians, it will strengthen personalized treatment approaches that ensure both effective control of rheumatic disease and oncologic safety.

Keywords: Inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, malignancy, cancer, biological therapies, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

tanımlanmış Popülasyon, Müdahale, Karşılaştırma, Sonuç (PICO) soruları doğrultusunda kapsamlı bir sistematik literatür taraması (SLR) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın temel amacı, SLR ile elde edilen kanıtları, alanında uzman romatologların klinik deneyimleriyle bütünleştirerek, İA ve malignite ilişkisine dair geniş bir çerçevede kanıta dayalı bir fikir birliği raporu ve pratik klinik yönetim önerileri sunmaktır. Bu rapor, hastalığın kendisinden kaynaklanan risklerden başlayarak, farklı tedavi seçeneklerinin risk profillerini, kanser öyküsü olan ve diğer özel durumlardaki hastaların yönetimini sistematik bir yaklaşımla ele almaktadır.

Metodoloji

Bu çalışmanın amacı, RA ve SpA hastalarında altta yatan hastalık ve uygulanan tedavilerle ilişkili malignite riskini değerlendirmek ve özellikle kanser öyküsü olan hastalardaki tedavi yönetimine dair kanıta dayalı bir fikir birliği raporu ile klinik uygulama önerileri seti oluşturmaktır.

1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Proje hedeflerine ulaşmak amacıyla, Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) üyesi romatologlar arasından görev gücü oluşturulmuştur. Tüm katılımcılar, sürece başlamadan önce potansiyel çıkar çatışması beyanlarını sunmuşlardır.

2. PICO Sorularının Tanımlanması ve Sistematik Literatür Taraması

Görev gücü, ilk toplantısında projenin temelini oluşturan PICO formatındaki araştırma sorularını nihai hale getirmiştir. Çalışma grubu, her bir PICO sorusu için alt gruplara bölünmüş ve bu gruplar, yürüttükleri çalışmaların bulgularını düzenli toplantılarla tüm görev gücüyle paylaşmıştır. Bu sorular, yürütülecek SLR'nin kapsamını ve stratejisini belirlemiştir. İncelenen temel araştırma soruları şunlardır:

• **PICO 1:** RA (P) tanılı bireylerde, genel popülasyonla (C) karşılaştırıldığında, genel malignite insidansı (O) daha yüksek midir?

• **PICO 2:** Spondiloartrit (ankilozan spondilit ve psöriatik artrit alt tipleri dahil) (P) tanılı bireylerde, genel popülasyonla (C) karşılaştırıldığında, genel malignite insidansı (O) daha yüksek midir?

• **PICO 3:** RA hastalarında (P), belirli bir DMARD sınıfının (I) kullanımı, başka bir DMARD sınıfı veya tedavisizlik ile karşılaştırıldığında (C), *de novo* malignite gelişme riskini (O) nasıl etkilemektedir?

3a. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARD)

3b. TNF inhibitörleri

3c. TNF dışı biyolojik DMARD'lar (bDMARD)

3d. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD)

• **PICO 4:** Geçirilmiş malignite öyküsü bulunan RA hastalarında (P), belirli bir DMARD sınıfı (csDMARD, bDMARD, tsDMARD) ile tedaviye başlanmasının (I), aktif tedavi almayan veya farklı bir DMARD sınıfı alan hastalara kıyasla (C), malignite rekürrensi veya yeni bir primer malignite gelişimi (O) üzerindeki etkisi nedir?

4a. Solid organ tümörü öyküsü olanlarda

4b. Melanom öyküsü olanlarda

4c. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olanlarda

4d. Lenfoproliferatif hastalık öyküsü olanlarda

• **PICO 5:** Aktif DMARD (cs/b/tsDMARD) tedavisi sırasında malignite tanısı alan RA hastalarında (P), mevcut anti-romatizmal tedavinin yönetimine (I) ilişkin farklı stratejilerin, hastanın romatolojik ve onkolojik sağkalım sonuçları (O) üzerindeki etkisi nedir?

• **PICO 6:** Bilinen premalign lezyonu olan RA hastalarında (P), belirli bir DMARD tedavisinin (I) başlatılması veya sürdürülmesinin, lezyonun maligniteye ilerleme riski (O) üzerindeki etkisi nedir?

• **PICO 7:** Güçlü ailevi kanser öyküsü (örneğin; birinci derece akrabalarda) olan RA hastalarında (P), farklı DMARD sınıfları (I) arasında tedavi seçiminin, hastanın gelecekteki malignite riski (O) göz önünde bulundurularak nasıl optimize edilmesi gerektiğine dair kanıta dayalı bir yaklaşım var mıdır?

Veri Kaynakları ve Arama Stratejisi: PubMed/MEDLINE, Embase ve Cochrane Library gibi başlıca tıbbi veri tabanlarında kapsamlı bir literatür taraması yürütülmüştür. Kapsamlı bir arama stratejisi, her bir PICO sorusuna özgü anahtar kelimeler (keywords) ve tıbbi konu başlıkları (MeSH) terimleri kullanılarak geliştirilmiştir.

Çalışma Seçim Kriterleri:

• **Dahil Edilme Kriterleri:** Belirlenen PICO sorularına yanıt veren randomize kontrollü çalışmalar,

gözlemsel kohort çalışmaları, olgu-kontrol çalışmaları, meta-analizler ve sistematik derlemeler incelemeye dahil edilmiştir. Kanıt kapsamını genişletmek amacıyla, benzer tedavi mekanizmalarının kullanıldığı enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer enflamatuvar hastalıklarla ilgili çalışmalar da değerlendirilmiştir.

• **Dışlama Kriterleri:** Olgu raporları, editöryal yazılar, uzman görüşü makaleleri, hayvan deneyleri ve PICO sorularıyla ilgisiz çalışmalar dışlanmıştır.

SLR, her bir PICO sorusu için görevlendirilen alt çalışma grupları tarafından yürütülmüştür. Veri çıkarımı ve kalite değerlendirmesi, önceden tanımlanmış standart bir protokole göre yapılmıştır. Çıkarılan veriler; çalışma tasarımı, hasta popülasyonu, tedavi türü, takip süresi, kanser insidansı, kanser rekürrensi, tehlike oranları ve göreceli risk gibi sonuçları içermektedir.

3. Önerilerin Geliştirilmesi ve Oylama

SLR sonuçları, ilgili PICO alt grupları içerisinde tartışılmış ve her bir grup tarafından kanıt özet tabloları şeklinde raporlanmıştır. Sonrasında, görev gücü çevrim içi toplantılarla bir araya gelerek bu verileri bütüncül olarak tartışmıştır. Bu sürecin sonunda, her bir PICO grubu tarafından, “Genel Prensipler” ve PICO sorularına yanıt niteliğindeki “Spesifik Öneriler” başlıkları altında taslak ifadeler hazırlanmıştır.

Oylama ve Fikir Birliği: Hazırlanan taslak öneriler, tüm görev gücü üyelerinin katıldığı anonim bir oylama sürecine sunulmuştur. Her bir öneri, 0 (kesinlikle katılmıyorum) ile 5 (tamamen katılıyorum) arasında bir Likert ölçeğinde değerlendirilmiştir. Ortalama anlaşma düzeyi 4.0 ve üzeri olan öneriler, güçlü fikir birliği olarak kabul edilmiştir. Yeterli fikir birliğine varılamayan maddeler yeniden tartışılmış ve oylanmıştır.

Nihai Metnin Onaylanması

Hazırlanan nihai öneri metni, öncelikle görev gücündeki tüm üyeler tarafından ve ardından TRD üyeleri ile yönetim kurulu tarafından gözden geçirilerek onaylanmıştır.

Öneriler

Bu bölümde, metodoloji kısmında belirtilen PICO soruları doğrultusunda yürütülen SLR ve uzman görüşleri sonucunda ulaşılan fikir birliği önerileri sunulmaktadır.

Bölüm 1. Enflamatuvar Artrit ve Temel Malignite Riski (PICO 1&2)

Bu bölümde, altta yatan enflamatuvar romatizmal hastalığın kendisinin malignite gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir.

1.1. Romatoid Artrit

• 1.1.1. Genel ve Hematolojik Risk

- RA hastalarında kanser gelişimi riskinde, genel popülasyona kıyasla bir artış saptanmıştır. Özellikle yüksek ve kümülatif hastalık aktivitesinin, lenfoma riskindeki artışın, temel nedeni olduğu düşünülmektedir (4.87).^[1-6]

- RA hastalarında hematolojik maligniteler açısından genel bir risk artışı saptanmıştır (4.68).^[2-5,7-16]

- Bu grupta gelişme riski en fazla artan hematolojik malignite lenfomadır (4.75).^[2-4,7,9-16]

- RA'da lösemi ve multipl miyelom gelişim riskinin arttığına işaret eden veriler bulunmakla birlikte, bu kanıtlar yetersizdir (4.43).^[3,5,7,8]

• 1.1.2. Solid Organ Riski

- RA hastalarında kümülatif olarak solid organ malignitesi riskinin arttığını söylemek güçtür; bazı solid organ kanserlerinde risk artışı, bazılarında ise azalma bildirilmiştir (4.5).

- **Akciğer Kanseri:** RA hastalarında en fazla risk artışı gözlenen solid organ malignitesidir (4.68).^[2-5,7,17-20] RA'nın akciğer kanseri oluşumunda intersistisyel akciğer hastalığı ve sigara gibi bilinen faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair veriler yetersizdir (4.5).^[17,18]

- **Kolorektal Kanseri:** RA'da kolorektal kanser riski genel popülasyona göre daha düşüktür ve bu durumun non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların sık kullanımıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4.62).^[1,5-7,11,16]

- **Diğer Solid Organlar:** RA; mide, karaciğer, safra yolları, pankreas ve tiroid kanseri için bir risk faktörü olarak görülmektedir (4.56).^[2,5,7,16,19] Meme kanseri gelişimi ile de ilişkilendirilmemiştir (4.66).^[2,5,7,21,22] Üriner sistem maligniteleri için risk durumu belirsizdir (4.56).^[2,5,7,19] Jinekolojik maligniteler açısından da mevcut veriler, risk artışı yönünde net bir kanıt sunmamaktadır (4.5).^[2,4,5,7] Prostat kanseri riskinin arttığına dair ise yeterli veri bulunmamaktadır (4.75).^[2,5,23]

• **1.1.3. Deri Kanseri Riski:** RA'da malign melanom risk artışı belirsizdir (4.5).^[2,4,5] Diğer deri kanserleri için RA'nın bir risk faktörü olduğunu söylemek için mevcut kanıtlar yetersizdir (4.62).^[3]

1.2. Spondiloartritler

• **1.2.1. SpA hastalarında genel malignite gelişim riski** popülasyondan belirgin farklılık göstermemekle birlikte, lenfoma ve multipl miyelom gibi bazı hematolojik malignitelerde risk artışı bildiren yayınlar mevcuttur (4.62).^[24-35]

• **1.2.2. Psöriatik artrit** hastalarında genel solid ve hematolojik malignite riski artmamıştır (4.56).^[24,27,36-38] Ancak non-melanom deri kanseri (NMSC) riskinde artış bildiren yayınlar bulunmaktadır (4.56).^[27,37,39-42]

• **1.2.3. Enteropatik artrit** hastaları, eşlik eden enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olarak gastrointestinal sistem kanserleri açısından artmış risk altındadır (4.81).^[43-47]

Bölüm 2. Anti-romatizmal Tedaviler ve de novo Malignite Riski (PICO 3)

Bu bölümde, anti-romatizmal tedavilerin malignite gelişimine olan etkisi incelenmektedir.

• **2.1. Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar (csDMARD):** csDMARD kullanımı, RA hastalarında ek bir malignite risk artışına neden olmamaktadır (4.81).^[48,49] Lenfoma gelişim riskiyle ilişkisi çelişkili veriler içermektedir (4.18).^[50,51] Ancak csDMARD'lar, NMSC riskinde artışa neden olabilir (4.43).^[52,53]

• 2.2. Biyolojik ve Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar (b/tsDMARD):

- **Genel Malignite Riski:** TNF inhibitörleri ile malignite gelişimi arasındaki ilişki çelişkili olup, son meta-analizlerde bu ilişki doğrulanmamıştır. TNF dışı biyolojikler için veri daha sınırlıdır ancak anlamlı bir risk artışı bildirilmemiştir (4.5).^[2,54-58]

- **JAK İnhibitörleri:** ORAL surveillance çalışmasında, yüksek riskli RA hastalarında tofasitinib kullanımının, özellikle akciğer kanseri olmak üzere, malignite riskini artırdığı saptanmıştır (4.68).^[59] Bu risk artışı diğer JAK inhibitörleri için de FDA tarafından bir sınıf etkisi olarak kabul edilmektedir. Fakat yapılan diğer çalışmalarda bDMARD'lar ile JAK inhibitörleri karşılaştırıldığında genel olarak solid organ malignite riskinde bir artış gözlenmemiştir (4.31).^[60,61]

- **Lenfoma Riski:** bDMARD kullanımının, muhtemelen alta yatan yüksek hastalık aktivitesine bağlı olarak, lenfoma riskinde hafif bir artışa neden olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (4.31).^[62-65]

Bölüm 3. Geçirilmiş Malignite Öyküsü Olan Hastalarda Tedavi Yönetimi (PICO 4)

Bu bölümde, daha önce kanser tanısı almış hastalarda anti-romatizmal tedavi seçeneklerinin güvenliği ele alınmaktadır.

• **3.1. Solid Organ Tümörü Öyküsü:** Mevcut veriler, metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidroksiklorokin, TNFi ve TNFi dışı bDMARD'lardan tosilizumab ve rituksimabın rekürrens riskini artırmadığını göstermektedir (4.75, 4.5, 4.5).^[56,66-77] Bu nedenle, malignite öyküsü bulunan hastalar, bireysel değerlendirme yapıldıktan ve gerekli durumlarda onkoloji ile iş birliği sağlandıktan sonra, malignite

öyküsü olmayan hastalar gibi tedavi edilebilir (4.18).^[78] JAK inhibitörleri için bu popülasyonda yeterli veri yoktur (4.5).^[66,69,74] Veriler sınırlı olmakla birlikte, etki mekanizması göz önüne alındığında abatacept, başka terapötik seçeneklerin bulunmadığı durumlarda dikkatle kullanılmalıdır.^[79]

• **3.2. Non-Melanom Deri Kanseri Öyküsü:** Eski çalışmalar de novo NMSC riski ile ilişkili olarak saptansada, güncel veriler, TNFi'lerin ve TNFi dışı bDMARD'ların rekürrens riskini artırmadığına işaret etmektedir (4.43, 4.5).^[56,71-77,80] JAK inhibitörleri ve abatacept terapötik alternatiflerin bulunmaması durumunda dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Metotreksat ve leflunomid için veri yetersizdir; sulfasalazin ve hidroksiklorokin güvenlidir (4.75).^[66,78,81] Bu hastalarda her 6-12 ayda bir düzenli deri muayenesi yapılmalıdır (4.81).^[66]

• **3.3. Melanom Öyküsü:** Melanomun immün sürveyansa olan yüksek bağımlılığı ve bu konudaki veri yetersizliği nedeniyle, melanom öyküsü olanlarda tedavi seçenekleri için solid kanserlere yönelik genel TNFi önerisinin dışında tutarak daha ihtiyatlı bir yaklaşım benimsenmelidir.^[79]

• **3.4. Lenfoproliferatif Hastalık Öyküsü:** Rituksimab, rekürrens riskini artırmadığı için bu hasta grubunda öncelikli olarak tercih edilebilir (4.81).^[66,68-70,73,76,82] Tosilizumab ve abatacept de rekürrens riskini artırmamaktadır ve TNFi'lerden önce tercih edilebilirler (4.4).^[66,82-84] TNFi kullanımının riski artırdığına dair veri bulunmamaktadır (4.43).^[72-77] Metotreksat ve leflunomid için veri sınırlı olsa da rekürrens riskinde artış düşündürmemektedir (4.68).^[66,82,78]

Bölüm 4. Aktif Tedavi Altında Malignite Gelişen Hastalarda Tedavi Yönetimi (PICO 5)

Bu bölümde, aktif anti-romatizmal tedavi alırken malignite tanısı konan hastaların yönetimi ele alınmaktadır.

• 4.1. Genel Yaklaşım:

- **csDMARD Kullanırken Malignite Gelişmesi:** Tedavi kişiselleştirilir. Genellikle immünoşüpresif potansiyeli daha düşük olan hidroksiklorokin ve sulfasalazin tercih edilir (4.5).^[85-90] Lenfoproliferatif hastalık durumunda metotreksat ve leflunomide ara verilmesi düşünülmelidir (4.5).^[91,92]

- **b/tsDMARD Kullanırken Malignite Gelişmesi:** Kanıt düzeyi yetersiz olmakla birlikte, rutin pratikte potansiyel ilaç etkileşimleri ve toksisite riski nedeniyle bu ajanların kesilmesi öncelikli yaklaşımdır (4.68).^[93,94]

• **4.2. Aktif Kanser Tedavisi Sırasında RA Yönetimi:** RA aktivitesi devam ederse öncelikle glukokortikoidler ve/veya csDMARD'lar tercih edilir (4.81, 4.43).^[85-90] Bu tedaviler yetersiz kalırsa, onkoloji ile iş birliği içinde, olgu bazında bDMARD (TNFi veya rituksimab) başlanabilir (4.43).^[57,93,95-97]

• **4.3. Özel Durum: İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICIs):** ICIs tedavisi RA'yı alevlendirebilir.^[98] Alevlenmelerde steroid ve csDMARD'lar yetersiz kalırsa TNFi veya IL-6 inhibitörleri kullanılabilir.^[96,97] ICIs'lerin anti-tümör yanıtını olumsuz etkileyebileceği endişesiyle abatacept kullanımından kaçınılmalıdır.^[93]

• **4.4. Palyatif Hastalar:** Palyatif hastalarda yaşam kalitesi esastır ve tedavi onkoloji ile işbirliği içinde kişiselleştirilir. Olası hematolojik toksisite nedeniyle metotreksat önerilmemektedir (4.62).^[86]

Bölüm 5. Özel Durumlarda Tedavi Yönetimi (PICO 6&7)

Bu bölümde, premalign lezyonu veya ailevi kanser öyküsü olan hastaların yönetimi incelenmektedir.

• **5.1. Premalign Lezyon Varlığında Yaklaşım (PICO 6):** Bu hastalarda proaktif izlem ve erken müdahale stratejisi benimsenmelidir (4.81). İlaçların lezyon gelişimini veya progresyonunu artırdığına dair veriler yetersizdir (4.56, 4.5, 4.62).^[98,99] ancak TNFi'lerin *in situ* skuamöz hücreli karsinom riskini artırabileceği bildirilmiştir (4.25).^[100] Tedaviye başlamadan önce lezyonun ortadan kaldırılması, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise JAKi ve abatacept dışındaki seçeneklere öncelik verilebilir (4.5).^[101]

• **5.2. Ailevi Malignite Öyküsü Varlığında Yaklaşım (PICO 7):** Bu hastalarda standart tarama programları yerine daha sıkı takip içeren sürveyans programları önerilir (4.75). İmmünoşüpresif tedavilerin bu riski daha da artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır (4.56). Ancak bDMARD ve tsDMARD kullanım kararı, dikkatli bir risk-fayda analizi gerektirir (4.56).

Tartışma

Bu çalışmada görev gücü, İA ve malignite arasındaki karmaşık ilişkiyi 7 ana PICO sorusu altında incelemiş ve kanıta dayalı bir fikir birliği raporu oluşturmuştur. Bu rapor, İA'nın temel malignite riskinden başlayarak, anti-romatizmal tedavilerin *de novo* kanser riski üzerindeki etkisini, kanser öyküsü olan veya aktif kanser tedavisi gören hastaların yönetimini ve premalign lezyonlar ile aile öyküsü gibi özel durumları da kapsayan geniş bir çerçeve sunmaktadır.

Çalışmamızın ana temaları arasında; (a) her hasta için riskin bireyselleştirilmesi gerekliliği, (b) romatizmal hastalığın yetersiz tedavisinden doğacak riskler ile anti-romatizmal tedaviye bağlı potansiyel riskler arasında bir denge kurulmasının önemi ve (c) tedavi kararlarının hasta ile hekim arasında paylaşılan bir süreç olması gerektiği prensipleri yer almaktadır. Ayrıca, kronik enflamasyonun kendisinin bir risk faktörü olduğu ve hastalığın etkin

kontrolünün bu riski azaltabileceği gerçeği, tüm önerilerin temelini oluşturan bir diğer önemli unsurdur.

Bu sistematik derleme ile ulaşılan bulgular, bazı önemli noktaları teyit etmiştir. RA hastalarında, özellikle yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak artmış bir lenfoma riski bulunduğu nettir. Tedaviler açısından ise, csDMARD ve bDMARD NMSC riskini bir miktar artırabileceği görülmektedir. tsDMARD olan JAK inhibitörleri için ise, ORAL Surveillance çalışması yüksek riskli hastalarda (ileri yaş, sigara öyküsü) spesifik bir risk artışına (akciğer kanseri) işaret ederek, bu ajanların kullanımında dikkatli bir hasta seçimi gerektiğini vurgulamıştır.

Bu öneriler, mevcut en iyi kanıtlara dayanmakla birlikte, literatürdeki bazı önemli kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Öncelikle, mevcut verilerin büyük bir çoğunluğu RA hastalarından elde edilmiştir; SpA ve diğer İA alt tipleri için veri daha sınırlıdır. İkinci olarak, TNF inhibitörleri dışındaki b/tsDMARD'lar için uzun süreli güvenlik verileri henüz yetersizdir. Üçüncü ve en önemli kısıtlılıklardan biri, çalışmaların medyan takip sürelerinin genellikle kısa (örneğin; <5 yıl) olmasıdır. Bu süre, bazı solid organ kanserlerinin geç nökslerini saptamak için yeterli olmayabilir. Son olarak, çalışmaların çoğu yeni gelişen primer bir kanser ile mevcut kanserin nöksü arasında bir ayırım yapmamakta ve genellikle sağkalım gibi onkolojik sonuçları raporlamamaktadır. Bu faktörler, özellikle yeni ajanlar ve nadir kanser türleri söz konusu olduğunda, hekimlerin ihtiyatlı olmasını ve bu alanda daha fazla gözlemsel çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Klinik pratiğe yönelik olarak bu çalışma, bazı önemli mesajlar vermektedir. Kanser öyküsü olan hastalarda tedaviye yaklaşım, artık "tüm hedefe yönelik tedavilerden kaçınma" şeklindeki eski ve katı tutumdan uzaklaşmıştır. Özellikle solid organ tümörü öyküsü olan hastalarda, eldeki en geniş veri setine sahip olan TNF inhibitörleri başta olmak üzere, birçok DMARD'nin rekürrens riskini artırmadığına dair kanıtlar giderek güçlenmektedir. Lenfoma öyküsü olan hastalarda ise, B-hücre depleasyonu yapan rituksimabın hem romatolojik etkinlik hem de onkolojik güvenlik açısından rasyonel bir tercih olduğu konusundaki görüş birliği pekişmiştir. JAK inhibitörleri ve abatacept için ise, mevcut dolaylı kanıtlar ve veri eksikliği nedeniyle, özellikle kanser öyküsü veya premalign lezyonu olan hastalarda, tedavi alternatiflerinin bulunmadığı durumlarla sınırlandırılması yönündeki ihtiyatlı yaklaşım öne çıkmaktadır.

Aktif tedavi altında malignite gelişmesi senaryosu, kanıt düzeyinin en düşük olduğu alanlardan biridir. Bu durumda, özellikle b/tsDMARD'ların kesilmesi yönündeki önerimiz, kesin bir kanıttan ziyade, potansiyel ilaç etkileşimleri ve öngörülemez risklerden kaçınmayı amaçlayan pragmatik

ve güvenlik odaklı bir yaklaşımdır. Bu tür karmaşık olguların yönetimi, mutlaka romatolog ve onkologun yakın iş birliğini gerektirmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu fikir birliği raporu, İA ve malignite birlikteliği gibi karmaşık bir alanda Türkiye'deki romatologlar için kapsamlı, pratik ve kanıta dayalı bir çerçeve sunmaktadır. Amaç, klinik karar verme süreçlerini standartlaştırmak, hekimlerin klinik güvenliği artırmasına rehberlik etmek ve nihayetinde hastalar için en uygun tedavi dengesini bulmaktır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E., Dizayn: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E., Veri Toplama veya İşleme: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E., Analiz veya Yorumlama: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E., Literatür Arama: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E., Yazan: H.B., G.S., E.T., P.A.D., S.Ç., İ.V., B.Ö.U., D.B.G., R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., B.B., İ.E., Ö.D.A., G.G.Ö., C.B., E.D.E.

Çıkar Çatışması: Dr. Hakan Babaoğlu, Dr. İhsan Ertenli, Dr. Timuçin Kaşifoğlu, Ulusal Romatoloji Dergisi'nin dergisinin bölüm editörleridir. Bu makalenin hakem değerlendirmesinde herhangi bir rolleri olmamıştır ve hakem değerlendirmesiyle ilgili bilgilere erişimleri yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Referanslar

1. Li Q, Zhou L, Xia D, Wang J. Rheumatoid arthritis reduces the risk of colorectal cancer through immune inflammation mediation. J Cell Mol Med. 2024;28:e18515.
2. Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, et al. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023;35:100768.
3. Wang F, Palmer N, Fox K, Liao KP, Yu KH, Kou SC. Large-scale real-world data analyses of cancer risks among patients with rheumatoid arthritis. Int J Cancer. 2023;153:1139-50.

4. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:91-8.
5. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:698-701.
6. Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Low incidence of colorectal cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:551-3.
7. Yang TO, Floud S, Reeves GK. Rheumatoid arthritis and cancer risk in the million women study. *Int J Epidemiol*. 2024;53:dyae006.
8. Luo X, He Y, Xu W, et al. The risk of leukemia in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:1283-9.
9. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, Sundstrom C, Smedby KE, Askling J. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:700-8.
10. Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol*. 2015;42:564-71.
11. Huang WK, Chiou MJ, Kuo CF, Lin YC, Yu KH, See LC. No overall increased risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide dynamic cohort study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2014;34:1379-86.
12. 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.
13. 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.
14. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701.
15. Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control*. 1997;8:201-4.
16. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:307-11.
17. Cho MH, Cho JH, Eun Y, et al. Rheumatoid arthritis and risk of lung cancer: a nationwide cohort study. *J Thorac Oncol*. 2024;19:216-26.
18. Chatzidionysiou K, di Giuseppe D, Soderling J, Catrina A, Askling J. Risk of lung cancer in rheumatoid arthritis and in relation to autoantibody positivity and smoking. *RMD Open*. 2022;8:e002465.
19. Choi HG, Kang HS, Lim H, et al. Potential cancer risk in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal Korean population-based analysis. *J Pers Med*. 2022;12:965.
20. Wu X, Peng H, Wen Y, et al. Rheumatoid arthritis and risk of lung cancer: meta-analysis and Mendelian randomization study. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:565-75.
21. Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:581-6.
22. Tian G, Liang JN, Wang ZY, Zhou D. Breast cancer risk in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:453012.
23. Wheeler AM, Roul P, Yang Y, et al. Risk of prostate cancer in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75:785-92.
24. Fanto M, Peragallo MS, Pietrosanti M, et al. Risk of malignancy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under immunosuppressive therapy: a single-center experience. *Intern Emerg Med*. 2016;11:31-40.
25. Bautista-Molano W, Landewe R, Burgos-Vargas R, et al. Prevalence of comorbidities and risk factors for comorbidities in patients with spondyloarthritis in Latin America: a comparative study with the general population and data from the ASAS-COMOSPA study. *J Rheumatol*. 2018;45:206-12.
26. Kely E, Raymond W, Inderjeeth C, Keen H, Nossent J, Preen DB. Cancer diagnosis and mortality in patients with ankylosing spondylitis: A Western Australian retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:216-22.
27. 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*. Jan 2017;76:105-11.
28. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood*. 2008;111:3388-94.
29. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood*. 2011;118:6284-91.
30. Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:32063.
31. Feltelius N, Ekblom 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.
32. Hemminki K, Liu X, Forsti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2012;5:59.
33. Chang CC, Chang CW, Nguyen PA, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett*. 2017;14:1315-22.
34. Alehashemi S, Ward MM. Risk of hematologic malignancies in elderly patients with ankylosing spondylitis: a cohort study and systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2023;98:100-10.
35. Chan TM, Luo SF, Yu KH, See LC, Huang LH, Kuo CF. Risk of cancer in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2021;50:132-8.
36. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1035-50.
37. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. Administrative claims data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:122-32.
38. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:82-7.

39. Egeberg A, Thyssen JP, Gislason GH, Skov L. Skin cancer in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1349-53.
40. Luo X, Deng C, Fei Y, et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:626-31.
41. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Mercer LK, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:80-5.
42. Krzysztolik M, Brzewski P, Cuber P, et al. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with targeted therapies: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;17:14.
43. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:639-45.
44. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2724-9.
45. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:576-83.
46. Axelrad JE, Olen O, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of small bowel cancer: a binational population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Gut*. 2021;70:297-308.
47. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of primary sclerosing cholangitis on risks of cancer and death in people with inflammatory bowel disease, based on sex, race, and age. *Gastroenterology*. 2020;159:915-28.
48. Dore RK, Antonova JN, Burudpakdee C, Chang L, Gorritz M, Genovese MC. The incidence, prevalence, and associated costs of anemia, malignancy, venous thromboembolism, major adverse cardiovascular events, and infections in rheumatoid arthritis patients by treatment history in the United States. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4:473-82.
49. Harigai M, Tanaka E, Inoue E, et al. Incidence of malignancies and the association with biological disease-modifying antirheumatic drugs in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a time-dependent analysis from the IORRA patient registry. *Rheumatol Ther*. 2024;11:1181-95.
50. Hellgren K, Di Giuseppe D, Smedby KE, et al. Lymphoma risks in patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs—a Swedish cohort study of risks by time, drug and lymphoma subtype. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:809-19.
51. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:648-53.
52. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:869-74.
53. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1431-9.
54. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:71-80.
55. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009;60:3180-9.
56. 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.
57. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:e3-42. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:372.
58. Staples MP, March L, Hill C, Lassere M, Buchbinder R. Malignancy risk in Australian rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor therapy: an update from the Australian Rheumatology Association Database (ARAD) prospective cohort study. *BMC Rheumatol*. 2019;3:1.
59. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:331-43.
60. Song YJ, Cho SK, You SH, et al. Association between malignancy risk and Janus kinase inhibitors versus tumour necrosis factor inhibitors in Korean patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *RMD Open*. 2022;8:e002614.
61. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, et al. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abatacept, and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64:1019-28.
62. Huss V, Bower H, Wadström H, Frisell T, Askling J; ARTIS group. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:1810-8.
63. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010;9:175-80.
64. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:400-8.
65. Huss V, Bower H, Hellgren K, et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:911-9.
66. Wong PKK, Bagga H, Barrett C, et al. A Practical approach to the use of conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs for the treatment of inflammatory arthritis in patients with a history of malignancy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:64.
67. Conti F, Atzeni F, Massaro L, et al. The influence of comorbidities on the efficacy of tumour necrosis factor inhibitors, and the effect of tumour necrosis factor inhibitors on comorbidities in rheumatoid arthritis: report from a National Consensus Conference. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(57 Suppl 7):vii11-22.
68. Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine*. 2011;78:484-7.

69. Regierer AC, Strangfeld A. Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:288-94.
70. Tekgoz E, Colak S, Yardimci KG, et al. Physicians' biological drug preference in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis with a history of malignancy: perspectives from the treasure database. *J Clin Rheumatol*. 2022;28:e318-23.
71. Wetzman A, Lukas C, Gaujoux-Viala C, et al. Risk of cancer after initiation of targeted therapies in patients with rheumatoid arthritis and a prior cancer: systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75:260-71.
72. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine*. 2018;101:78-88.
73. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellempkjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:510-4.
74. Gupta A, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Risk of cancer recurrence in patients with immune-mediated diseases with use of immunosuppressive therapies: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:499-512.e6.
75. Xie W, Xiao S, Huang Y, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:930-9.
76. 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. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2033-9.
77. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:755-63..
78. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
79. Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, et al. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2024;ard-2024-225982.
80. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016;352:i262.
81. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer associated with the use of immunosuppressant and biologic agents in patients with a history of autoimmune disease and nonmelanoma skin cancer. *JAMA Dermatol*. 2016;152:164-72.
82. Lopez-Olivo MA, Colmegna I, Karpes Matusevich AR, et al. Systematic review of recommendations on the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:309-18.
83. Kunishita Y, Ichikawa K, Uzawa Y, et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis with previous malignancy. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231186874.
84. Nakano K, Tanaka Y, Saito K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multi-center descriptive study. *Mod Rheumatol*. 2022;32:41-9.
85. Sonomoto K, Tanaka Y. Malignancies and rheumatoid arthritis, csDMARDs, biological DMARDs, and JAK inhibitors: challenge and outlook. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19:1325-42.
86. Kleinert S, Waldner M, Wendler J, Kunzmann V. Basistherapie bei Patienten mit rheumatoider arthritis und kolorektaler tumoranamnese [Disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients with a history of colorectal cancer]. *Z Rheumatol*. 2016;75:41-6.
87. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults--an update. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(4 Supp C):S1-S18.
88. Wilton KM, Matteson EL. Malignancy incidence, management, and prevention in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017;4:333-47.
89. Lange E, Blizzard L, Venn A, Francis H, Jones G. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1594-600.
90. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1101-36.
91. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: epidemiology, risk factors and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:869-86.
92. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:760-70.
93. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:36-48.
94. Sebbag E, Molina-Collada J, Ndoye R, et al. Systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2025;84:643-52.
95. McCarter KR, Arabelovic S, Wang X, et al. Immunomodulator use, risk factors and management of flares, and mortality for patients with pre-existing rheumatoid arthritis after immune checkpoint inhibitors for cancer. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152335.
96. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:920-6.

97. Petit PF, Daoudlarian D, Latifyan S, et al. Tocilizumab provides dual benefits in treating immune checkpoint inhibitor-associated arthritis and preventing relapse during ICI rechallenge: the TAPIR study. *Ann Oncol.* 2025;36:43-53.
98. Garritsen FM, Verheijen RHM, Gerestein CG, et al. Is there an increased risk of cervical neoplasia in atopic dermatitis patients treated with oral immunosuppressive drugs?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:271-5.
99. Cordtz R, Mellemkjær L, Glinthorg B, Hetland ML, Dreyer L. Malignant progression of precancerous lesions of the uterine cervix following biological DMARD therapy in patients with arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1479-80.
100. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with increased in situ squamous cell carcinoma of the skin: a population-based case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1760-2.
101. Faganello D, Bertrand A, Meunier P, et al. Evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients treated with JAK inhibitors for rheumatic diseases: data from the MAJIK-SFR registry. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63:787-90.