

## REUMATSKE I MALIGNNE BOLESTI – GDJE JE POVEZANOST?

### RHEUMATIC DISEASES AND MALIGNANCY – WHERE IS THE ASSOCIATION?

Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić, Željka Kardum, Ivana Kovačević

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Klinika za unutarnje bolesti, Osijek

Adresa za dopisivanje:

**Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.**

Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju

Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska

E-mail: prus1@net.hr

Zaprimljeno: 16. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

#### Sažetak

Bolesnici s upalnim autoimunim reumatskim bolestima imaju povećan rizik od obolijevanja od malignih bolesti, uključujući limfoproliferativne sindrome i leukemije, osobito oni s reumatoidnim artritisom, sistemskim lupusom, Sjögrenovim sindromom, dermatomiozitisom i sistemskom sklerozom. Povećana učestalost malignih bolesti dovodi se u vezu s autoimunošću, kroničnom upalnom aktivnošću, ali i imunomodulatornom i

imunosupresivnom terapijom. Reumatske tegobe mogu biti dio slike paraneoplastičkog sindroma što dodatno utječe na diferencijalnu dijagnozu, praćenje tijeka bolesti i izbor terapije uz procjenu individualnog rizika i utjecaja okolišnih čimbenika.

**Ključne riječi:** reumatske bolesti, malignitet, komorbiditet, paraneoplastički sindrom, terapija

#### Abstract

Patients with inflammatory autoimmune rheumatic diseases, especially those with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, dermatomyositis, and systemic sclerosis, are at increased risk of malignancies, including leukemia and lymphoproliferative syndromes. An increased incidence of malignant disease is associated with autoimmunity, chronic inflammatory activity, as well as immunomodulatory and immunosuppressive

therapy. Rheumatic manifestations can be part of paraneoplastic syndrome, which may further affect the differential diagnosis, disease monitoring, or treatment strategies along with the assessment of individual risks and the impact of environmental factors.

**Keywords:** rheumatic disease, malignancy, comorbidity, paraneoplastic syndrome, treatment

#### Uvod

Bolesnici s reumatskim bolestima imaju povećan rizik od razvoja malignih bolesti, što je posljedica međudjelovanja autoimunosti, kronične upalne aktivnosti, ali i primjene imunosupresivne terapije u liječenju reumatskih bolesti (1,2). U nekim slučajevima okolišni čimbenici povećavaju rizik za kronične upalne reumatske bolesti i malignitet te pridonose komorbiditetu (3). Muskuloskeletne tegobe mogu biti i dio kliničke slike paraneoplastičkih sindroma, što otežava diferencijalnu dijagnozu i liječenje (4).

#### Koncept autoimunosti i tumorogeneze

Intaktan imunosni sustav smatrao se godinama moćnom branom za razvoj malignih bolesti. Posljedično, imunosupresivno liječenje bilo bi izravan rizik za razvoj malignih bolesti (5). Novi dokazi u središte zbivanja stavljaju kroničnu upalnu aktivnost za pojavnost malignoma pa bi smanjenje upalne aktivnosti uporabom imunosupresivne terapije smanjivalo rizik od razvoja malignih bolesti.

Povezanost sistemskih autoimunih bolesti i limfoproliferativnih sindroma podudarna je s kroničnom proliferacijom stanica B i kroničnom limfocitnom aktivacijom (Anic,7), osobito u Sjögrenovom sindromu (8), ali se zapaža i u sistemskom lupusu i reumatoidnom artritisu (9,10). Pretjerani i intolerantni autoimuni odgovor uzrokuje oštećenje i upalu što može dovesti do fokalne ili sistemske malignosti.

#### Povezanost upale i maligniteta

Upala može nastati kao posljedica utjecaja obrambenih ili okolišnih čimbenika, infekcije ili autoimune bolesti. Upalne stanice prisutne su u većini solidnih tumora. Tumor-povezani (asocirani) makrofagi promoviraju preživljavanje, proliferaciju i rast tumorskih stanica te njihovu diseminaciju i loš su prognostički pokazatelj (11). Imunosni odgovor za uklanjanje mutiranih stanica u okviru imunosnog nadzora podrazumijeva aktivaciju upalnih stanica. Navedeno je potkrijepljeno brojnim kliničkim

studijama. Upala pridonosi razvoju tumorogeneza. Mnogi su tumori povezani s kroničnom upalnom aktivnošću kao posljedicom genetskih čimbenika uz okolišne nokse koji dovode do pojave autoprotutijela, autoreaktivnih linija i poremećaja regulatornih mehanizama z nedostatak ili proboj tolerancije. Mnoge su studije potvrdile da dugotrajno uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetylsalicilne kiseline smanjuju pojavnost tumora. Ključni korak čini se inhibicija prostaglandina u sintezi arahidonske kiseline.

Kronična upala rezultira brojnim sustavnim poremećajima i manifestacijama s razvojem komplikacija i komorbiditeta, a može izaziva i inicijaciju tumora djelujući izravno na promjene DNK, čineći stanice osjetljivijima na onkogene. Upalni medijatori – citokini (TNF, IL 1, IL 6, faktori rasta), kemokini i proteaze koje sintetiziraju tumor-asociirani limfociti i makrofagi mogu pospješiti rast tumora i pojavu metastaza djelujući na njihovo preživljavanje, proliferaciju, migraciju i invaziju u druga tkiva. Tumor-asociirani makrofazi oslobađaju upalne medijatore koji djeluju na tumorsku angiogenezu, limfaangiogenezu uz produkciju faktora rasta TGF beta i IL-10 koji mogu neposredno inhibirati imunosni odgovor. Na molekularnoj razini NF- $\kappa$ B koji se smatra tumorskim promotorom i središnji je unutarstanični provodnik upalnog signala, objedinjujući signale iz okolišnih promjena nastalih upalom, autoimunosti i oštećenjem tkiva, pomaže pretvorbu tumor-asociiranih makrofaga u tumor-promovirajući fenotip. NF- $\kappa$ B regulira ekspresiju IL6 koji ima važnu ulogu u imunosnom odgovoru. Nekoliko proupalnih citokina kao što su TNF i IL-1 snažni su aktivatori NF- $\kappa$ B-a koji reguliraju transkripciju više upalnih gena i tako pojačavaju upalni signal. NF- $\kappa$ B regulira i ekspresiju IL-6 koji ima važnu ulogu u imunosnom odgovoru. U tijeku je više kliničkih studija koje testiraju specifično djelovanje lijekova na pojedine upalne čimbenike i signalne putove radi sprečavanja rasta i širenja tumora (12).

Aktivacija upalnih stanica dio je imunosnog odgovora za uklanjanje mutiranih stanica kao dio tzv. imunosnog nadzora. Oštećeni proteini ili peptid-MHC kompleks na površini mutiranih malignih stanica prepoznaju se i određuju za eliminaciju imunosnim sustavom. Imunoeditiranje, odnosno imunosno uređivanje podrazumijeva uklanjanje više imunogeničnih stanica; sastoj se od tri faze: eliminacije, ekvilibrija i bijega kao posljedice razvoja rezistencije na eliminaciju imunosnim odgovorom. Uspješna inhibicija rasta tumora uključuje definiranu smrt stanice i mehanizam uklanjanja CD8+ citotoksičnim limfocitima i NK stanicama (13,14).

Na staničnoj razini T-stanice u tumorskom okruženju pridonose antitumorskoj imunosnoj aktivnosti posredujući između antigen-predočnih molekula (APC) koje predavaju tumor-pridružene antigene TAA (eng. *tumor-associated antigens*). U odgovoru na TAA tumor-infiltrativni limfociti (TIL) mogu proizvoditi izvršne molekule uključujući granzime, perforine, citokine i INF-gama koji su izravno citotoksični na tumor. U više studija prisutnost TIL-a bila je izravno povezana s boljom prognozom i preživljavanjem. Ako imunosni sustav ne uništi malignom, on postaje klinički važan. Tumorski bijeg može nastati i zbog razvoje imunotolerancije na tumor. Regulatorne T stanice (Tregs), osobito Foxp3+CD25+CD4+ Tregs, suprimiraju imunosnu aktivnost, migriraju u tumor i drenažne

limfne čvorove slabeći antitumorski imunosni odgovor (14). Deplecija Treg u tumoru slabi imunosnu toleranciju i pojačava antitumorsku imunost. Uspješan antitumorski odgovor može provocirati unakrsnu reaktivnost i razvoj autoimunosti i upale. Višestruka povezanost autoimunosti, kronične upale i malignoma može utjecati na različite ishode uvažavajući pritom individualnost, ali i utjecaj okolišnih čimbenika.

### Autoimunost, kronična upala i malignomi

Analiza više od 1400 članaka objavljenih od 2001. do 2011. godine na mrežnim stranicama PubMeda uporabom ključne riječi upozorila je na povezanost autoimunih, kroničnih upalnih i malignih bolesti. Pregledom literature potvrđena je povezanost između 23 autoimune i upalne bolesti i razvoja malignoma (11).

### Epidemiološki podaci

Malignitet i reumatoidni artritis (RA)

Rizik pojavnosti raka procijenjen je u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) u velikoj studiji u kojoj su upotrijebljeni podaci iz Kalifornijskog registara za razdoblje od 1991. do 2002. (15). Praćeno je oko 400 000 bolesničkih godina s obzirom na povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih tumora u oboljelih od RA. Muškarci su imali veći rizik za razvoj bolesti raka pluća, jetara i jednjaka, a manji rizik za razvoj karcinoma prostate. Žene su imale manji rizik za razvoj nekoliko malignoma, uključujući rak dojke, jajnika, maternice i cerviksa, sa smanjenjem od 15 do 57 % u usporedbi s općom populacijom (15,16,17). Veza između limfoma i RA prvo je uočena u studiji 1978. godine (18). Standardizirani omjer incidencije (*standardized incidenc ratio* – SIR) od 2,4 za limfome opisan je u populaciji u više od 20 000 danskih bolesnika i povećan rizik od 1,9 SIR u 1852 američka bolesnika.

U metaanalizi jedanaest publikacija od 1990. do 2007., u procjeni rizika od pojave malignoma u RA bolesnika malignomi su u porastu otprilike dvostruko većim SIR, s povećanim rizikom od Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma. Smanjen je rizik od kolorektalnoga karcinoma i karcinoma dojke. Sveukupni SIR za malignost je blago povišen na 1,05 (i to povećanim rizikom za limfome). Bolesnici s RA mogu imati osobito velik rizik za difuzni B velikostanični limfom koji su zabilježeni u 2/3 ne-Hodgkinovih bolesnika s RA. (19, 20). Opasnost od ne-Hodgkinovih limfoma je veća u bolesnika s ozbiljnim RA i visokom aktivnošću bolesti tijekom vremena i u onih s visokopozitivnim RF. Limfoproliferativne maligne bolesti osobito su u porastu u bolesnika s ekstraartikularnim manifestacijama kao što su Feltyev sindrom i sekundarni Sjögrenov sindrom (21). Rijedak oblik leukemije koji se može dogoditi u RA bolesnika je velika granulocitna T limfatična leukemija, koja je najčešće kronična i rijetko agresivna (22). Povećan rizik od karcinoma pluća zabilježen je u upravo spomenutim pojedinačnim studijama i metaanalizama. Može biti i sekundarna posljedica povećanog rizika od RA u pušača, koja je opisana u populacijskoj prospektivnoj kohortnoj studiji (23). U studiji s bolesnicima s RA u američkoj veteranskoj populaciji rizik za razvoj karcinoma pluća veći je 43 % u usporedbi s općom populacijom, ali u ovoj studiji nisu bili poznati podaci o drugim rizicima, kao o intenzitetu i duljini pušenja (24).

### Malignitet i sistemski lupus (SLE)

Nekoliko studija pokazuje umjereno povišen rizik za razvoj raka, osobito ne-Hodgkinova i Hodgkinova limfoma, a rizik je osobito visok za DLBCL kao agresivan subtip (25). Velika multicentrična međunarodna kohorta od 9547 bolesnika s praćenjem tijekom osam godina potvrdila je povećan rizik od raka u bolesnika sa SLE. Za sve tumore SIR je procijenjen na oko 1,15, za hematološke malignome 2,75, za ne-Hodgkinove limfome 3,65 (27). Povećan je rizik za karcinom pluća SIR 1,37 i hepatobilijarni rak SIR 2,60 (28, 29). Hematološke bolesti, kao najčešći uzročnici malignog morbideta u SLE, vjerojatno su povezane s kroničnom upalnom aktivnošću bolesti, imunskim defektima i pretjeranom ekspresijom Bcl-2 onkogene, te virusima (osobito EBV) (30). Leukopenija, neovisna o imunosupresivnoj terapiji, izoliran je rizični čimbenik za pojavnost leukemija u bolesnika sa SLE.

### Malignost i Sjögrenov sindrom (SS)

Veza između SS i limfoproliferativnih bolesti je procijenjena kao relativan rizik u usporedbi s općom populacijom od 6 do 44 SIR u individualnim studijama, a u metaanalizama zabilježen je SIR od 18,8. Trajni rizik za ne-Hodgkinov limfom u bolesnika s primarnim SS-om je zabilježen od 5 do 10 % iako je u jednom dugogodišnjem praćenju zabilježena kumulativna incidencija od 18 % (31). U jednoj prospektivnoj kohortnoj studiji prerani mortalitet u bolesnika s primarnim SS-om je isključivo povezan s ne-Hodgkinovim limfomom. Većinom limfomi koji se vide su MALT limfomi ili DLBCL, rjeđe leukemije, Waldenstromova makroglobulinemija i multipli mijeloma. Rizični čimbenici uključuju hipokomplementemiju, trajno ili recidivirajuće oticanje slinovnica, kožni vaskulitis, palpabilnu purpuru i snižen C4. Nedavna studija je pokazala da otkrivanje struktura poput germinativnog centra u slinovnicama u bioptatu pri postavljanju dijagnoze SS je vrlo prediktivna za razvoj limfoma. Dokazi upozoravaju na povećan rizik za razvoj limfoproliferativnih bolesti kao posljedicu kronične B aktivacije u tih bolesnika (32, 33).

### Malignost i ostale reumatske bolesti

U bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) procijenjeni SIR je od 1,5 do 5,1 u usporedbi s općom populacijom, a osobito je povećan rizik od obolijevanja karcinoma pluća i ne-Hodgkinova limfoma (34). Također je zabilježen povišen rizik od orofaringealnog karcinoma i karcinoma jednjaka. Bolest jednjaka najvjerojatnije je posljedica Barrettova ezofagitisa koji je prisutan u 12,7 % bolesnika sa sistemskom sklerozom i objašnjava povećan rizik od karcinoma jednjaka u ovoj populaciji (35). U suprotnosti sa SSc, lokalizirana skleroderma nema povećan rizik za razvoj raka (36).

Među upalnim miopatijama dermatomiozitis (DM) i manje polimiozitis (PM) jasno su povezani s malignomima. Nerijetko je miopatija dio slike paraneoplastičnog sindroma. Najčešći malignomi u bolesnika sjeverne Europe su adenokarcinom cerviksa, pluća, ovarija, gušterače, mjehura i želuca. U bolesnika u jugoistočnoj Aziji veći je broj nazofaringealnih karcinoma i karcinoma pluća. Miozitis specifični antigeni koji se razvijaju tijekom regeneracije u bolesnika s miozitisom su isti antigeni koji su eksprimirani u nekih karcinoma povezanih s upalnim miopatijama (37).

Vaskulitisi mogu biti dio paraneoplastičnog sindroma, ali postoje dokazi koji pokazuju vezu između primarnoga sistemnog vaskulitisa i raka općenito, iako jedna studija, koristeći se danskim registrom bolesnika oboljelih od raka, pokazuje povećan rizik za nemelanomske tumore u dvije godine od dijagnoze vaskulitisa u granulomatoznom poliangitisu (38,39).

U bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) i ankilozantnom spondilitisom (AS) nije uočen povećan rizik od karcinoma i limfoma (40).

### Paraneoplastični sindromi i reumatske bolesti

Bolesnici s primarnom malignom bolesti mogu razviti autoimuni poremećaj. Poseban problem su autoimune manifestacije i kliničke slike muskuloskeletnih tegoba u paraneoplastičnom sindromu nastalih zbog unakrsne reaktivnosti na tumorske antigene koji maskiraju proteine prikazane u normalnom tkivu i potiču imunski sustav na gubitak tolerancije i razvoj autoimunosti (41,42).

### Farmakološko liječenje reumatskih bolesti i malignitet

#### Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)

Procjena malignog učinka liječenja s DMARD-ovima osobito je izazovna u ovih bolesnika zbog ukupno povećanog rizika od raka zbog same reumatske bolesti i upotrebe lijekova kao potencijalno mogućeg rizika za razvoj raka. Aktivnost bolesti također bi mogla biti rizični čimbenik, što još dodatno dovodi do nejasnoća jer su ti bolesnici pod imunosupresivnom terapijom. Poseban su problem bolesnici s manifestnim ili ranije postojećim rakom u vezi s uvođenjem i izborom DMARD (45).

#### Nesteroidni antireumatici (NSAR) i glukokortikoidi

NSAR i glukokortikoidi nemaju povećan rizik za razvoj malignosti u bolesnika s RA ili drugim reumatskim bolestima. U velikoj populacijski kontroliranoj kohortnoj studiji bolesnika s RA iz Švedske, u ukupnom trajanju oralnoga steroidnog liječenja u manje od dvije godine nije nađena povezanost s razvojem limfoma, a u bolesnika kod kojih je liječenje trajalo više od dvije godine nađen je smanjen rizik od razvoja limfoma. Je li to posljedica smanjene aktivnosti bolesti ili samog učinka GK i dalje je nejasno (43,44,45).

#### Sintetski (nebiološki) lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ovi)

Sulfasalazin (SSZ) i hidrosiklorokin (HCQ), zlato i penicilamin nisu povezani s povećanim rizikom od razvoja raka. Postoji naznaka u podacima koji se odnose za rizik od obolijevanja od malignosti kod dugotrajne uporabe leflunomida. Rizik od raka je povećan kod kemoterapeutika, osobito ciklofosfamida s naznačeno povećanim rizikom za limfome, leukemije i karcinom mokraćnog mjehura. Povećan rizik za hemoragični cistitis i karcinom mokraćnog mjehura posljedica je metabolita, osobito akroleina. Zbog toga su sadašnje preporuke uporabe ciklofosfamida manje od šest mjeseci i samo u organ ili životno ugroženim stanjima. Rizik je veći u *per os* obliku od *iv* uporabe, a neki autori preporučuju uporabu mesne, koja inaktivira akrolein u urinu (46). Uporaba azatioprina (AZA) može biti povezana s povećanim rizikom od razvoja limfoproliferativnih bolesti, što je vidljivo u studijama u bolesnika s RA i razvojem limfoma, dok su podaci

ograničeni u bolesnika sa SLE (47). Ukupan maligni rizik kod uporabe metotreksata (MTX) ne čini se povećanim, iako postoji nekoliko izvješća o povećanom riziku za razvoj limfoproliferativnih bolesti. U većini slučajeva riječ je o B limfomima, često ektranodalnim. Teorija izravnog učinka MTX koji potencira razvoj limfoma osnažena je uočenim spontanima remisijama B-staničnih limfoma nakon prestanka uzimanja MTX u osam od pedeset prijavljenih slučajeva, uključujući četiri slučaja koja su bila pozitivna na EBV (48).

#### Biološki lijekovi i malignost

Neke metaanalize ili randomizirana klinička ispitivanja sugeriraju mogući povećani rizik od raka u bolesnika s RA rano nakon počinjanja liječenja s adalimumabom, infliximabom i etanerceptom. Rezultat analiza provedenih kliničkih studija ustanovio je OR od 1,21 i 3,04 za malignost, isključujući nemalignoski rak kože u bolesnika liječenih velikim dozama anti-TNF pripravaka. Kako nemelanoski rak kože nije bio isključujući kriterij za uključivanje anti-TNF terapije, povećan rizik za razvoj ovih bolesti mogao bi biti posljedica probirne pogreške. Nedavna metaanaliza koja je uključivala bolesnike s RA iz 74 randomizirane kliničke studije pokazala je relativni rizik kod svih anti-TNF lijekova kao 0,99 isključujući nemelanoski rak kože i 2,02 za melanoski rak kože. Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija za certolizumab ili golimumab u RA nije pokazala povećan rizik malignoma ukupno i nemelanoskog raka kože u usporedbi s općom populacijom. U švedskom biološkom registru ukupan rizik od raka bio je sličan u anti-TNF liječenih bolesnika u usporedbi s tri kontrolne kohorte. U ovoj studiji nije uočen porast incidencije tumora s duljim trajanjem anti-TNF liječenja. U njemačkom i britanskom registru bioloških lijekova i u velikoj sjevernoameričkoj kohorti nije uočen ukupno povećan rizik od raka. Nedavna metaanaliza opservacijskih studija u RA nije otkrila povećan ukupni rizik od raka ili limfoma u bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima. Postojao je ipak povećan rizik od nemelanoskoga raka kože (OR 1.45) i melanoma (OR 1.92). Ključno pitanje je trebaju li bolesnici s već postojećim rakom primiti anti-TNF terapiju jer su redovno bili isključeni iz randomiziranih studija. Analiza britanskog registra bioloških lijekova i njemačkog registra nije uočila recidiv raka u bolesnika s ranije postojećom malignom bolesti liječenih s anti-TNF lijekovima. Zaključak se još ne može donijeti zbog relativno kratke primjene bioloških lijekova (49).

Analiza sigurnosti RA bolesnika liječenih rituksimabom u randomiziranim kliničkim studijama u više od 5000 bolesnikova godina izlaganja nije otkrila veću incidenciju maligniteta, isključujući nemelanoski rak kože. Rituksimab je sugeriran kao biološki lijek izbora u bolesnika s RA s pozitivnom anamnezom raka i nemelanoskog raka kože (50). Manje je iskustava s dugoročnim liječenjem abataceptom i tocilizumabom. Zasad nije uočen ukupan povećani rizik za razvoj malignoma. Za bolesnike liječene anakinrom ukupna incidencija malignosti je podudarna s očekivanim postocima koji su prijavljeni u američkoj nacionalnoj bazi podataka za rak.

Pri liječenju bolesnika s reumatskim bolestima treba biti svjestan povećanog rizika za razvoj malignosti, osobito

limfoproliferativnih bolesti. U takvih bolesnika važan je dobar nadzor bolesti, optimiziranje uporabe potencijalno kancerogene terapije i česte rutinske provjere za rak prilagođeno dobi, spolu, obiteljskoj anamnezi i rizičnim čimbenicima (kao npr. pušenje). Rezultati izvještaja kliničkih studija upozoravaju na to da se ¼ maligniteta u bolesnika liječenih anti-TNF terapijom može dogoditi u prvih dvanaest tjedana terapije tako da bi trebali provoditi temeljiti *screening* i detaljan fizikalni pregled, uključujući kompletan pregled kože pri uključivanju DMARD i biološke terapije (51,52).

#### Rasprava

Mnoga autoimuna i upalna stanja povezana su s povećanim rizikom od fokalnih ili organ-specifičnih malignoma, osobito organa koji su ciljna meta upalnog procesa. Kliničke manifestacije u SLE uključujući lupus nefritis i lupus cerebritis povezane su s povećanim postotkom malignoma bubrega i mozga u ovih bolesnika. Moguće je da ove uobičajene manifestacije bolesti smanjuju toleranciju na vlastite antigene i povećavaju upalu u ovim organima te tako povećavaju mogućnost nastanka fokalnog raka. Bolesnici s RA često imaju kroničnu upalu plućnog tkiva koja postepeno dovodi do intersticijske plućne bolesti i moguće predispozicije za razvoj karcinoma pluća. Chen i suradnici sugeriraju da je kronična sistemska upala i posljedična stalna aktivacija B-stanica u bolesnika s RA odgovorna za povezanost s hematološkim tumorima. SLE hipotetski ima sličan sistemski kancerogeni rizični čimbenik koji uključuje povećanu B staničnu proliferaciju i kroničnu limfocitnu aktivaciju. U tim stanjima pretjerani (ili) intolerantni protiv sebe usmjereni imunski odgovor uzrokuje oštećenje i upalu i dovodi do fokalne ili sistemske malignosti. Više oblika autoimunih bolesti zabilježeno je prije pojave manifestnog malignoma.

Paraneoplastički sindromi javljaju se kao posljedica križne reaktivnosti na tumorske antigene. Tumorski antigeni koji maskiraju proteine prikazane u normalnom vlastitom tkivu mogu potaknuti imunski sustav na gubitak tolerancije na vlastite proteine i razvoj autoimunosti. Ove interakcije mogu se manifestirati kao stanja slična autoimunim poremećajima koja nisu povezana s originalnim tumorom (npr. u nekih oblika karcinoma dojke i jajnika naizgled nepovezano stanje poznato kao paraneoplastična cerebelarna degeneracija, u kojoj imunski sustav odgovara na tumorsko prikazivanje neuralnih proteina s posljedičnim oštećenjem malog mozga). Više je studija pokazalo da solidni tumori i limfoproliferativni poremećaji mogu razviti karcinomatozni poliartritis, paraneoplastičnu RA – sličnu poliartropatiju.

#### Zaključak

Povezanost autoimunosti, kronične upalne aktivnosti i maligniteta u međudjelovanju s genetskim i okolišnim čimbenicima upozorava na potrebu integriranja novih spoznaja temeljnih medicinskih znanosti nužnih za svakodnevnu kliničku praksu, odnosno pravovremenu dijagnozu bolesti, probir bolesnika, prepoznavanje rizičnih čimbenika i izbor optimalne terapije uz praćenje upalne aktivnosti i mogućih nuspojava i rizika liječenja.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

## Literatura

- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE i sur. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J.* 2011;17:10.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–99.
- Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:80–5.
- Zupancic M, Annamalai A, Brennehan J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.* 2008;23:2136–9.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J i sur. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692–71.
- Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L i sur. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48:963–70.
- Zhang W, Feng S, Yan S i sur. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology.* 2010;49:571–7.
- Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA i sur. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2008;58:657–66.
- Kiltz U, Brandt J, Zochling J, Braun J. Rheumatic manifestations of lymphoproliferative disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:35–39.
- Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory disease and cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(4):1119–36.
- Tureson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2013; 52(1):5–14.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21:137–48.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329–60.
- Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer.* 2010;127:759–67.
- Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. *Cancer Causes Control* 2009;20:1001–10.
- Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 2011;63:352–8.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: results from a community-based prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:790–8.
- Kamel OW, Holly EA, van de Rijn M, Lele C, Sah A. A population based, case control study of non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:1676–80.
- Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G i sur. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer.* 1996;32A:1753–7.
- 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.
- Gridley G, Klippel JH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among men with Felty syndrome. *Ann Intern Med.* 1994;120:35–9.
- Lamy T, Loughran TP Jr. Current concepts: large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev.* 1999;13:230–40.
- Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knecht P, Reumnanen A. Smoking and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1830–5.
- Khurana R, Wolf R, Berney S, Caldito G, Hayat S, Berney SM. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. *J Rheumatol.* 2008;35:1704–8.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R i sur. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1507–9.
- Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. *Am J Med.* 2010;123:1150.e1–6.
- Löfstrom B, Backlin C, Sundstrom C, Ekbom A, Lundberg IE. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1627–32.
- Bernatsky S, Boivin J-F, Clarke A, Rajan R. Cancer risk in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl. 9:S244.
- Parikh-Patel AR, White H, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control.* 2008;19:887–994.
- Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B-cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001;10:841–50.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM i sur. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89:888–92.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O i sur. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:796–803.
- Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–7.
- Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1113–6.
- Wipff J, Allanore Y, Soussi F i sur. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2882–8.
- Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:728–31.
- Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P i sur. Enhanced auto-antigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 2005;201:591–601.
- Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ i sur. Cancer preceding Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Rheumatology.* 2009;48:421–4.
- Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS i sur. Malignancy risk in patients with giant cell arteritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2010;62:149–54.
- 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.
- Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J i sur. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2011;18:19–27.
- Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci.* 2010;340:301–8.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A i sur. 2012 Update of the 2008

- American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res.* 2012;64:625–39.
44. Bernatsky S, Lee JL, Rahme E. Non-Hodgkin's lymphoma—meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology.* 2007;46:690–4.
  45. Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R i sur. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:654–9.
  46. Radis CD, Kahl LE, Baker GL i sur. 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;38:1120–7.
  47. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20-year follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:988–92.
  48. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:794–804.
  49. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F i sur. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60:3180–9.
  50. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd. i sur. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37:558–67.
  51. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:21–32.
  52. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B i sur. Cancer risk with tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:119–30.