

REUMATSKA POLIMIALGIJA, TEMPORALNI ARTERITIS I MALIGNOMI – POSTOJI LI POVEZANOST?

POLYMYALGIA RHEUMATICA, GIANT CELL ARTERITIS AND MALIGNANCY – IS THERE AN ASSOCIATION?

Daniela Marasović Krstulović, Ivona Božić, Katarina Borčić

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.

Odsjek za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Split

Šoltanska 1, 21000 Split

e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

Zaprimljeno: 10. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

Sažetak

Reumatska polimialgija (PMR) i temporalni arteritis (TA) česte su upalne reumatske bolesti u osoba starijih od pedeset godina. Usko su povezane i često se pojavljuju u istog bolesnika. Uobičajeni simptomi su bol i nelagoda te zaočuenost mišića ramenog obruča, vrata i kukova, a praćeni su povišenim vrijednostima upalnih reaktanata i anemijom kronične bolesti. Uz navedeno u TA se javlja temporalna glavobolja, smetnje vida i sluha te bol čeljusti. Dobar i brz terapijski odgovor na primjenu glukokortikoida ključno je obilježje ovih dvaju poremećaja. Kod nekih upalnih autoimunih reumatskih bolesti zabilježena je veća incidencija malignoma. Premda razlozi te veće pojavnosti nisu jasni, smatra se da je u podlozi poremećena regulacija imunskog sustava. Više prikaza slučajeva, serija slučajeva i epidemioloških studija sugerira povećani rizik od malignih bolesti u bolesnika s PMR i TA, ali su rezultati epidemioloških studija kontradiktorni. U svrhu istraživanja ove povezanosti nedavno je provedena nekolicina prospektivnih

istraživanja. Povišen rizik malignih oboljenja u bolesnika s PMR/TA nedvojbeno je utvrđen u prvih 6 – 12 mjeseci od dijagnoze, a poslije se taj rizik gubi i izjednačava s rizikom opće populacije. Uočena je veća pojavnost karcinoma urogenitalnog, limfatičkog, hematopoetskog i živčanog sustava. Kako se do dijagnoze PMR i TA dolazi „per exclusionem“, a klinička slika često nije specifična i može nalikovati paraneoplastičkom sindromu, potrebna je vrlo pažljiva klinička evaluacija i pridržavanje klasifikacijskih kriterija. Nužno je razmotriti sve što diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir, uključujući malignitet, posebno tijekom prve godine kliničkog praćenja. Unatoč tome u oko 20 % bolesnika s PMR/TA dolazi do naknadne revizije dijagnoze u neku od upalnih reumatskih ili malignih bolesti.

Ključne riječi: reumatska polimialgija, temporalni arteritis, karcinom, malignitet, paraneoplastički sindrom

Abstract

Polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) are two common chronic inflammatory rheumatologic disorders in adults aged over 50 years. These disorders are closely related and commonly occur together. Classic symptoms are bilateral pain, aching, and stiffness in the shoulders and pelvic girdle, usually accompanied by elevated inflammatory markers and anemia of chronic disease. The hallmark of these two diseases is a good and quick response to glucocorticoid therapy. An increased incidence of malignancy has been observed in some autoimmune inflammatory disorders. The mechanism of this association is poorly understood, but is believed to be related to a dysregulation of the immune system. Several case reports and case series have suggested that an increased risk of malignancy also exists in patients with GCA and PMR, but no clear association has been proven due to conflicting data coming from epidemiological studies. Recently, a few larger prospective cohort studies were performed to explore this association. An increased risk of a cancer diagnosis was found within the

first 6-12 months after a PMR/GCA diagnosis. The data suggested an excess of cancers of the genitourinary, lymphatic, hematologic, and nervous systems. Beyond that period, the risk of malignancy in PMR/GCA was only slightly elevated, or even equal to the control population. As a diagnosis of PMR and GCA is usually achieved “per exclusionem“, and the clinical presentation is non-specific and may resemble paraneoplastic syndrome, making an accurate diagnosis of these disorders in the elderly population is essential. Clinicians need to be aware of the possibility of alternative diagnoses, including cancer. Thus, patients diagnosed with PMR and GCA should be carefully monitored, especially in the first year after the initial diagnosis, to exclude underlying cancer. In up to 20% of cases of PMR/GCA the diagnosis is subsequently revised to other inflammatory rheumatic disease or malignant disease.

Keywords: polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, cancer, malignancy, paraneoplastic syndrome

Reumatska polimialgija (PMR) reumatska je upalna bolest osoba odrasle životne dobi, karakterizirana jutarnjom nelagodnom, zakočenošću mišića ramenog obruča, vrata i kukova, povišenim vrijednostima sedimentacije eritrocita (SE) i brzim odgovorom na terapiju malim dozama glukokortikoida. Često se PMR stavlja u korelaciju s temporalnim arteritisom (TA), sistemnim granulomatoznim vaskulitisom srednjih krvnih žila, čija se klinička slika uvelike preklapa s navedenom uz temporalne glavobolje, probleme vida i bol u čeljusti (1,2).

PMR javlja se u osoba srednje i starije životne dobi, obično starijih od pedeset godina. Vrhunac incidencije zapaža se između sedamdesete i osamdesete godine života, preciznije u 72. godini (3). Češće se javlja u osoba ženskog spola. Najveća pojavnost zapaža se u skandinavskim zemljama u kojima je zabilježena incidencija 113 na 100 000, u Poljskoj 35 na 100 000, a u Italiji samo 13 na 100 000 stanovnika (4,5). Sasvim je neuobičajena pojava bolesti u Aziji, afroameričkoj i latino populaciji, no ne može se potpuno isključiti. Isti obrazac pojavnosti, ali i dvostruko manja učestalost od PMA uočena je kod TA (6,7).

Uzrok PMR još je nepoznat. Genetskim istraživanjima pronađena je veća pojavnost alela HLA-DR4 i HLA-DRB1 regije (8,9). Sama genetska podložnost ne znači i bolest, stoga se razmatra utjecaj vanjskih čimbenika, posebice virusa. Oni u organizmu dovode do aktivacije monocita, produkcije citokina (posebno IL-2 i IL-6) i, drži se, posljedične manifestacije bolesti. Dendritične stanice također imaju važnu ulogu kao okidači limfocitnoga imunskog odgovora, potom podraženi CD4+ limfociti T, pomoćnički limfociti T te suprimirani regulatorni limfociti T (10-13).

PMR karakterizirana je jutarnjom zakočenošću u trajanju najmanje trideset minuta, simetričnim bolovima u ramenima, vratu, torzu i kukovima, koji se pojačavaju pokretom (14,15). Smanjen je opseg kretanja u zglobovima vrata, ramena i kukova zbog upale burzi i mišićne slabosti, odnosno smanjene mišićne napetosti. Javlja se sinovitis i burzitis perifernih zglobova koljena, zapešća, metakarpofalangealnih zglobova. Distalni sinovitis najčešće je blag, neerozivan i asimetrične prezentacije. U nekih bolesnika mogu se javiti otok i edem šaka, zapešća, gležnjeva i rista stopala te sindrom karpalnog tunela (16,17). Bolesnik ističe subjektivnu slabost, malaksalost, depresiju, anoreksiju i gubitak tjelesne težine te povišenu tjelesnu temperaturu. U kliničkoj slici TA, uz prethodno nabrojene simptome PMR, javlja se i bolnost temporalne regije i čeljusti, poremećaji vida te klaudikacije ramena (14,15).

U laboratorijskim nalazima bilježi se porast upalnih reaktanata. Uz katkad neznatan porast C-reaktivnog proteina (CRP), jednim od osnovnih kriterija smatra se porast SE više od 40 mm/h, no ipak manje od 100 mm/h. Također je uobičajena normocitna anemija, povišeni jetreni enzimi (posebice alkalna fosfataza), povišena protutijela protiv feritina te negativna antinuklearna protutijela (ANA) reumatoidni faktor (RF) i protutijela na cikličke citrulinirane peptide (antiCCP) (13,18).

Rutinskim radiografskim metodama ne prikazuju se abnormalnosti u bolesnika oboljelih od PMR. Visoko specifičnim metodama, ultrazvukom zglobova (UZV), magnetskom rezonancijom (MRI) i pozitronskom emisijom tomografijom (PET) može se otkriti upalna aktivnost u zglobovima bolesnika oboljelih od PMR/TA (13, 19-22). MRI i UZV prikazuju upalu sinovije i izvanzglobnih sinovijalnih

struktura. Najčešće je riječ o glenohumeralnom sinovitisu i biceps-tenosinovitisu, trohanternom burzitisu i sinovitisu, te interspinoznom burzitisu cervikalne i lumbalne kralježnice (13,19,20). PET-om se uočava pojačan metabolizam glukoze u sinovijalnim prostorima, ali je također istraživanjem Blockmansa i suradnika uočena povišena produkcija 18-flordeoksiglukoze u velikim krvnim žilama nekih ispitanika kojima je biopsijom temporalne arterije isključena vjerojatnost postojanja TA (23).

Europska liga protiv reumatizma (EULAR) i Američko reumatološko društvo (ACR) donijeli su zajedničke klasifikacijske kriterije radi jednostavnije i sigurnije dijagnostike PMR. Osnovni, veliki kriteriji uključuju dob iznad pedeset godina, obostranu, simetričnu zahvaćenost ramena, abnormalne vrijednosti upalnih parametara CRP i SE. Manji, dodatni kriteriji su jutarnja zakočenošću i bolnost u trajanju duljem od 45 minuta (2 boda), bol ili ograničeni pokreti u kukovima (1 bod), negativni serološki nalazi reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih protutijela (ANA) (2 boda), te izostanak boli i otoka u perifernim zglobovima (1 bod) (24). Učini li se uz navedene kriterije još i UZV zglobova ramena i kukova postiže se visoka specifičnost za postavljanje dijagnoze PMR (25).

Liječenje PMR provodi se nakon ispunjenja kriterija i isključenja mogućnosti druge etiologije. Terapija izbora su niske doze glukokortikoida (10-20 mg prednizolona), a odmah nakon uključanja terapije dolazi do subjektivnog poboljšanja, dok unutar tri dana slijedi brzo kliničko poboljšanje (26). Prema posljednjim istraživanjima u osoba otpornih na terapiju glukokortikoidima i drugim imunosupresivima uočen je dobar odgovor na terapiju inhibitorom IL-6, tocilizumabom (13).

Svakako, u obzir treba uzeti i druge bolesti koje se slično očituju, posebice u osoba čiji simptomi ne upotpunjuju navedene kriterije. Diferencijalno dijagnostički moramo razmišljati o reumatoidnom artritisu starije životne dobi, ograničenom seronegativnom simetričnom sinovitisu s tjestastim edemom, vaskulitisu, spondilopatijama, multi-centričnom lokalnom koštano-mišićnom boli (periartritis humeroskapularis PAHS), multiplom mijelomu, statinima ili drugim lijekovima uzrokovanom mialgiji i miozitisu, upalnoj miopatiji, fibromialgiji, infektivnom endokarditisu, hipotireozu, neurološkim bolestima (npr. Parkinsonovoj bolesti), cervikobrahijalnom sindromu, depresiji i malignim bolestima (27).

Tijekom godina dijagnosticiranja i liječenja PMR zamijetila se učestalija pojavnost maligne bolesti u kontekstu slike PMR. Maligne bolesti često se znaju prezentirati atipičnim simptomima poput opće slabosti, bolova i teške pokretnosti mišića, subfebrilitetom, povišenim laboratorijskim vrijednostima upalnih parametara (28). Većina do sada provedenih istraživanja nije mogla sa sigurnošću potvrditi povezanost PMR i karcinoma (29-32). Međutim, bilo je riječi uglavnom o studijama s malim brojem utvrđenih malignoma, ponajviše dizajniranih kao studije parova.

Ji i suradnici proveli su do sada najveće prospektivno istraživanje povezanosti PMR i maligniteta kojim su usporedili skupinu od 36 918 osoba, kojima je u švedskim bolnicama postavljena dijagnoza PMR, s nacionalnim švedskim registrom za oboljele od malignih bolesti, u kojem su pronašli 3941 pacijenta s PMR. To je prvo istraživanje koje nedvojbeno upućuje na diskretno veći rizik nastanka malignoma u oboljelih od PMR i TA, posebice unutar

prve godine od pojave simptoma. Tumori na deset sjela pokazali su veću učestalost, a to su tumori jajnika, prostate, bubrega, mokraćnog mjehura, kože (melanomi i planocelularni karcinomi), živčanog sustava, endokrinih žlijezda, vezivnog tkiva, limfnog sustava i koštane srži. Viša pojavnost tumora egzokrinih žlijezda dovodi se u vezu s intenzivnijim praćenjem, a najviše je bio riječi o indolentnim adenomima. Ističe se povećana pojavnost melanoma i planocelularnoga karcinoma kože koja prije nije bila zamijećena u bolesnika s PMR. Oba ova malignoma povezuju se s nereguliranom imunošću što je u osnovi patogeneze PMR i TA. Veća pojavnost ne-Hodgkinova limfoma zabilježena je samo u prvoj godini nakon dijagnoze PMR (33). Posebno valja istaknuti izrazio visok standardizirani rizik incidencije (SIR) unutar prve godine od postavljanja dijagnoze PMR za nastanak mijeloma (4,42) i leukemije, osobito akutne mijeloične leukemije (7,20). Povećan rizik od akutne mijeloične leukemije održan je tijekom praćenja sugerirajući istinsku biološku povezanost s PMR (33).

O povećanoj pojavnosti akutne mijeloične leukemije u bolesnika s PMR izvijestila je i skupina autora iz SAD-a uspoređujući je s pojavnosti bolesti mijeloične loze u drugim sustavnim autoimunim bolestima (34).

Kane i Menon prikazali su vlastitu seriju od tri slučaja bolesnika s PMR i povišenim vrijednostima prostate-specifičnog antigena (PSA) u kojih je poslije dijagnosticiran adenokarcinom prostate (35). Rendazzo i suradnici su pak prikazali bolesnika s PMR i metastaskim karcinomom prostate, a priroda te biološke povezanosti za sada je potpuno nejasna (36).

Kermani i suradnici također su pronašli sličan odgovor u osoba koje su se prezentirale kliničkom slikom TA (37).

Britanska skupina istraživača predvođena Sarom Muller provela je kohortnu studiju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uspoređujući rizik od malignoma u osoba s postavljenom dijagnozom PMR naspram opće populacije. Rezultati su upozorili na statistički znatno veću pojavnost malignoma unutar prvih šest mjeseci od prezentiranja kliničke slike i postavljanja dijagnoze PMR, dok s većim vremenskim odmakom nisu pronašli veći porast broja malignoma između bolesne i zdrave skupine (38).

Švedska skupina autora provela je istraživanje radi utvrđivanja povezanosti glukokortikoidne terapije u liječenju PMR i TA i nastanka malignih limfoma. Uspoređujući skupinu prethodno oboljelih od PMR ili TA s kontrolnom prethodno zdravom skupinom, statistički su dokazali da

monoterapija glukokortikoidima ne uzrokuje povećanu pojavu limfoma, dok je kod drugih upalnih reumatskih bolesti zabilježen povećan rizik malignog limfoma, manje kao posljedica kombinacije imunosupresivne i glukokortikoidne terapije, ali i više zbog samog mehanizma bolesti. Tim istraživanjem opovrgli su hipotezu o povećanom riziku nastanka malignoma zbog glukokortikoidne terapije (39).

Krajem 2014. godine objavljena je metaanaliza Ungpraser-ta i suradnika o pojavnosti malignoma u bolesnika s PMR u odnosu na kontrolnu skupinu. Od početno izdvojene 844 studije u konačnici ih je uključeno samo šest čiji je dizajn zadovoljavao stroge kriterije. Rezultat je pokazao kako je dugoročno gledano rizik razvoja od karcinoma u skupini s PMR blago povišen (omjer rizika 1,14, 95 % CI: 1,05 – 1,22) te znatno viši unutar prvih 6 – 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze (omjer rizika 2,16, 95 % CI: 1,85 – 2,53). Potrebno je istaknuti da je prosječna životna dob osoba kod kojih se uz PMR pojavljuje karcinom 72,6 (68,6 – 80) godina, a tu dob i prirodno prati povećan rizik od razvoja malignih bolesti. Budući da se u oboljelih od PMR, za razliku od zdravih ispitanika kontrolne skupine, radi opsežna dijagnostička obrada, postavlja se pitanje koliki je broj nedijagnosticiranih malignoma u kontrolnoj skupini (40).

Svakako, vodeći se temeljnim medicinskim dokazima i vlastitim kliničkim iskustvom za konačno postavljanje dijagnoze PMR nužno je svakom pojedincu koji se prezentira opisanom kliničkom slikom prethodno isključiti mogućnost postojanja maligne bolesti. Posebnu pozornost treba obratiti na atipične simptome kao što su izrazita opća slabost, znatno povišeni upalni reaktanti (posebice vrijednosti SE > 100 mm/h), povišene vrijednosti drugih laboratorijskih parametara (LDH, AP, CK), pozitivni nalazi autoprotiljela, trajanje simptoma > 2 mjeseca, životna dob < 50 godina, asimetrija zahvaćenosti mišića i bolnost zglobova te slab odgovor na terapiju malim dozama kortikosteroida (27,35,38). Slijedeći podatke iz literature, posebnu pozornost svakako treba usmjeriti na karcinome genitourinarnog trakta (karcinom bubrega, adenokarcinom prostate), ženskoga reproduktivnog sustava, limfnog sustava, hematološke i neurološke neoplazme (41). Detaljna početna dijagnostička obrada i budni nadzor tijekom bolesti tijekom prve godine liječenja bitno će umanjiti rizik od neprepoznavanja maligne bolesti maskirane kliničkom slikom PMR, odnosno TA.

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

Literatura

- Manganelli P, Mercadanti M, Nervetti A i sur. Rheumatic polymyalgia and temporal arteritis. Case contribution and bibliographic review. *Minerva Med.* 1987;78:287-96.
- Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:289-93.
- Suntharasivam T, Gnanapragasam VJ. Polymyalgia rheumatica following robotic radical prostatectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3:354-5.
- Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol.* 1997;24:1739-43.
- Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F i sur. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:351-6.
- Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ i sur. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454-61.

7. Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(4 Suppl 20):S9-11.
8. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Polymyalgia rheumatica mimicking neoplastic disease – significant problem in elderly patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118 Suppl:47-9.
9. Tabata M, Kobayashi T. Polymyalgia rheumatica and thyroid papillary carcinoma. *Intern Med* 1994;33:41-4.
10. Cimmino MA. Genetic and environmental factors in polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:576-7.
11. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD i sur. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1286-94.
12. Alvarez-Rodríguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C i sur. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:263-9.
13. González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. *Curr Rheumatol Rep*. [Internet] 2015. doi: 10.1007/s11926-014-0480-1.
14. Samson M, Audia S, Fraszczak J i sur. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3788-98.
15. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372:234-45.
16. Salvarani C, Pipitone N, Versari A i sur. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:509-21.
17. Narvaez J, Nolla-Sole JM, Narvaez JA i sur. Musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1060-3.
18. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I i sur. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:17-24.
19. Junko Ochi, Taiki Nozaki, Masato Okada i sur. MRI findings of the shoulder and hip joint in patients with polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol*. 2015;25:761-7.
20. Rute S, Rosa J, Navarta DA i sur. Ultrasound assesment of new onset bilateral painful shoulder in patients with polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1383-7.
21. Cantini F, Salvarani C, Oliveri I. i sur. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica a case control study. *J Rheumatol*. 2001;28:1049-55.
22. Rehak Z, Vasina J, Nemeč P i sur. Various forms of 18F-FDG PET and PET/CT findings in patients with polymyalgia rheumatica. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. [Internet] 2015. doi: 10.5507/bp.2015.026
23. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S i sur. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:672-7.
24. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM i sur. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2012;64:943-54.
25. Codreanu C, Enache L. Is ultrasound changing the way we understand rheumatology? Including ultrasound examination in the classification criteria of polymyalgia rheumatica and gout. *Med Ultrason*. 2015;17:97-103.
26. Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A i sur. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2009;169:1839.
27. Ceccato F, Una C, Regidor M i sur. Conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Clin*. 2011;7:156-60.
28. American Cancer Society [Pristup 2015 Ruj 9] Dostupno na <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>
29. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK i sur. No increased frequency of malignant neoplasma in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and match population controls. *J Rheumatol*. 2002; 29: 2143-7.
30. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK i sur. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:38-41.
31. Haga HJ, Eide GE, Brun J i sur. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1335-9.
32. Manganelli P, Ferraccioli G, Passalacqua R i sur. Polymyalgia rheumatica and malignant neoplasms. A report of 3 cases. *Recenti Prog Med*. 1992; 83:200-2.
33. Ji J, Liu X, Sundquist K i sur. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1158-63.
34. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O i sur. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *J Cancer*. 2009;100:822-8.
35. Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2003;42:385-7.
36. Randazzo CT, Bernard AW, Rund DA. Metastatic prostate cancer mimicking polymyalgia rheumatica. *Case Reports in Emergency Med*. 2011;2011:695320.
37. Kermani TA, Schafer 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.
38. Muller S, Hider SL, Belcher J i sur. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Resaerch Database. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1769-73.
39. Askling J, Klareskog L, Hjalgrim H i sur. Do steroids increase lymphoma risk? A case-control study of lymphoma risk in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1765-8.
40. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S i sur. Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:366-70.
41. Kampitak T. Polymyalgia rheumatica as the first presentation of metastatic lymphoma. *Inter Med* 2010; 49:1641-3.