

SISTEMSKA SKLEROZA I MALIGNNE BOLESTI

SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANT DISEASES

Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dijana Perković, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 2100 Split

E mail: dijana.perkovic@hotmail.com

Mob: 098/773-507

Zaprimljeno: 13. rujna 2015.

Prihvaćeno: 20. rujna 2015.

Sažetak

Bolesnici sa sistemskom sklerozom (SSc) imaju povećan rizik od malignoma u odnosu na opću populaciju. Najčešće je riječ o karcinomu pluća, hematološkim bolestima, malignomima probavnog sustava, dojke i nemelanomskim karcinomima kože. Trajanje bolesti, starija životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze SSc-a, pušenje i konzumiranje alkohola znatno povećavaju rizik od razvoja malignih bolesti. SSc, *skleroderma like sindrom* i Raynaudov

sindrom također se javljaju u sklopu paraneoplastičkog sindroma. Povezanost SSc-a i malignoma objašnjava se jedinstvenom genetskom osjetljivošću za razvoj malignoma i autoimunih bolesti te izloženošću zajedničkim rizičnim okolišnim čimbenicima ili autoprotutijelima.

Ključne riječi: sistemaska skleroza, malignomi, „skleroderma-like“ sindrom

Abstract

Patients with systemic sclerosis (SSc) are at increased risk of malignancies in comparison with the general population. The most common is lung cancer, followed by hematologic diseases, malignant tumors of the gastrointestinal tract, breast, and non-melanoma skin cancers. Duration of the disease, older age at the moment of diagnosis, smoking, and alcohol consumption significantly increase the risk of malignancy. SSc, *scleroderma-like syndrome*, and Raynaud

phenomenon can develop within paraneoplastic syndrome. The association of SSc and malignancies could be explained by a unique genetic susceptibility for the development of malignancies or autoimmune diseases, or the exposure to certain environmental factors or autoantibodies.

Keywords: systemic sclerosis, malignoma, scleroderma-like syndrome

Uvod

Sistemska skleroza (SSc) bolest je vezivnog tkiva obilježena prekomjernim stvaranjem kolagena. Ove promjene uzrokuju fibrozu kože i unutrašnjih organa dovodeći do oštećenja ciljnih organa i smrti. Etiologija bolesti nije poznata. No poznato je da veću ulogu u nastanku bolesti ima kompleksna interakcija okolišnih i genetskih čimbenika. Imunološki sustav ima znatnu ulogu u patogenezi SSc-a (1,2). Povezanost autoimunih bolesti i malignoma se posljednjih godina intenzivno istražuje (3). Neosporno je da dio imunskog sustava potiče antikarcinogeni odgovor dok dio potiče karcinogenezu. Medijatori imunskog procesa poput citokina, kemokina i slobodnih radikala mogu uzrokovati oštećenje tkiva te povećati rizik od karcinogeneze. Drugi čimbenici koji utječu na aktivnost imunskog sustava, kao što su genetske mutacije, okoliš i imunodulatorni lijekovi koji uključuju u lijekove koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), također potiču karcinogenezu (4-7). Brojne autoimune i upalne bolesti udružene su s

povećanim rizikom od fokalnih i organ-specifičnih malignoma, posebice organa koji su zahvaćeni upalnim procesom (8).

Većina je epidemioloških studija utvrdila povećan rizik od malignoma u bolesnika sa SSc-om u usporedbi s općom populacijom. Prevalencija se kreće od 3 do 11 %. Najčešće je riječ o karcinomu pluća, hematološkim malignomima, malignomima jednjaka, orofarinksa, jetara i nemelanomskim karcinomima kože (7, 9-14). Malignomi se prosječno javljaju trinaest godina nakon dijagnoze SSc-a. Trajanje bolesti i starija životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze SSc-a znatno povećavaju rizik od nastanka malignih bolesti (10). Prema rezultatima populacijske studije danskih autora pušenje, konzumiranje alkohola (SIR 1.6 eng. *standardized incidence ratio*) i muški spol (SIR 2.2) dodatno povećavaju rizik malignog zbivanja u bolesnika sa SSc-om (7). Metaanaliza Onishija i suradnika također je pokazala veći rizik od malignoma u muškaraca sa SSc-om

u odnosu na žene dok nije nađena razlika rizika između difuznog SSc-a i lokaliziranog SSc-a. Ova je studija pokazala povećani rizik od karcinoma pluća (SIR 3,18), jetara (SIR 4,36), mokraćnog mjehura (SIR 2,00), hematoloških bolesti (SIR 2,57), kao i ne-Hodgkinova limfoma (SIR 2,26) i leukemije (SIR 2,75). Nije nađen povećani rizik od malignih bolesti dojki, prostate, cerviksa i korpusa uterusa te nemelanomskog malignoma kože. No rizik od pojavnosti pojedinih malignoma razlikuje se ovisno o spolu tako da je u muškaraca povećan rizik od nemelanomskog malignoma kože, a u žena je povećan rizik od malignoma mokraćnog mjehura (15). Poput prethodne studije Bonifazi i suradnici također nisu potvrdili povećani rizik od karcinoma dojke u bolesnika sa SSc-om za razliku od Colacija i suradnika koji su našli povećanu učestalost ovog karcinoma u bolesnika sa SSc-om (16,17).

Brojne teorije pokušavaju objasniti povezanost SSc-a i malignoma, no podaci su kompleksni. Kronični upalni i reparacijski procesi u SSc-u, kao i citotoksična imunosupresivna terapija mogu potaknuti malignu transformaciju stanica. Kronična upala i fibrotični proces oštećuju tkiva, stanice i deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) dovodeći do promjena imunskog odgovora i maligne transformacije. Ovi bi procesi mogli imati važnu ulogu u nastanku karcinoma pluća i jednjaka u bolesnika s plućnom fibrozom i dugotrajnom refluksnom bolešću jednjaka. Oštećenje imunskog kontrole, klirensa karcinogena, zatim povećana osjetljivost za malignu transformaciju u sklopu proliferacije epitela uz stvaranje reaktivnoga kisika u upali mogu biti podloga karcinogeneze. Kod karcinoma dojke u SSc-u uočeno je da poremećaj molekularnog signalnog puta koji uključuju transformirajući čimbenik rasta β (TGF- β)/Smad inducira fibrozu i razvoj tumora. Drži se da se povećani rizik od razvoja maligne bolesti javlja u sklopu jedinstvene genske osjetljivosti za razvoj malignoma i autoimune bolesti ili radi izloženosti zajedničkim rizičnim čimbenicima okoliša, odnosno autoprotutijelima (18). Oštećenje genoma (delecija središnjih fragmenata, fragilnost i lom kromosoma) koje se nalazi u bolesnika sa SSc-om potiče karcinogenezu (19). Nedavno je pokazano da DNA metilacija i histonska modifikacija pridonose ekscesivnoj sintezi proteina ekstracelularnog matriksa u SSc-u, što pridonosi razvoju autoimunih bolesti i karcinoma (20). Zamijećeno je da pojedini kemoterapeutici mogu potaknuti razvoj SSc-a, skleroderma like sindroma ili Raynaudova sindroma (21-25). Poznato je i da radiološka terapija može potaknuti zadebljanje kože koje obilježuje SSc, zatim ograničenu sklerodermu ili skleroderma like sindrom u bolesnika bez prethodnih autoimunih poremećaja (26). Povezanost određenih autoprotutijela i malignih bolesti je opisana u autoimunim bolestima, posebice u miozitisu (27, 28). Ova povezanost je u SSc-u manje jasna. Nekoliko manjih studija je pokazalo da je prisutnost anticentromernih (ACA) i protutijela na topoizomerazu I (anti-Scl 70) povezana s malignomima u SSc-u, uglavnom ako se bolest ispolji u starijoj dobi. Topoizomeraza I je uključena u obnovu DNA te prisutstvo anti-Scl 70 može remetiti obnovu oštećenoga genoma, dok ACA sudjeluju u oštećenju kromosoma što povećava rizik od maligne transformacije (29). No Higuchi i suradnici nisu potvrdili povezanost anti-Scl 70 protutijela s malignim zbivanjima, kao ni antinuklearnih protutijela (ANA), sedimentacije, laktat dehidrogenaze (LDH) i serumskih gamaglobulina (30). Jednako tako Shah i suradnici su pokazali da su anti-RNA

polimeraza III (anti-RNAP) protutijela udružena s malignomima u ranoj fazi SSc-a neovisno o dobi. Dokazali su povećanu ekspresiju nukleolarnog RNAP-a u tumorskom tkivu bolesnika sa SSc-a. Drži se da postojanje anti-RNAP protutijela može potaknuti antitumorski odgovor koji u određenom okruženju križnom reakcijom s ciljnim tkivom dovodi do oštećenja tkiva, što je važno za razvoj neoplastičkog zbivanja (31, 32). Slične rezultate su pokazali i Airò i suradnici, no riječ je o studijama s malim brojem bolesnika (33). Naime, RNAP je ključan za sintezu staničnih proteina te je stoga temeljna odrednica normalnoga staničnog rasta (34). U karcinomskom tkivu bolesnika sa SSc-om i pozitivnim anti-RNAP-om nađena je mutacija gena polimeraza III polipeptida A (POLR3A) koji kodira polimerazu III polipeptid (35). Moinszadeh i suradnici su pokazali da bolesnici sa SSc-om i malignom bolešću učestalije imaju pozitivna anti-RNAP protutijela u odnosu na ACA ili Scl-70 protutijela. Ova je studija potvrdila da je postojanje anti-RNAP protutijela udružena s barem dvostrukim povećanjem HR (eng. hazard ratio) rizika od karcinoma prije pojave SSc-a ili nakon nje. Rizik se višestruko povećava u prvih 36 mjeseci od ispoljavanja bolesti. Povezanost je posebice izražena u bolesnika sa SSc-om i karcinomom dojke (36). Osim toga pojavnost karcinoma dojke u SSc-u može biti posredovana poremećajem spolnih hormona jer su u bolesnika sa SSc-om nađene povišene razine prolaktina i snižene razine dehidroepiandrosterona (37,38).

U bolesnika s malignim bolestima česti su autoimuni poremećaji kao dio paraneoplastičkog zbivanja. Autoimuna bolest se može manifestirati nakon pojave tumora ili metastaza, istodobno s pojavom tumora ili može biti prvi znak tumora te mu prethoditi više godina (39). SSc se rjeđe javlja u sklopu paraneoplastičkog zbivanja u odnosu na ostale autoimune bolesti. Povezuje se s karcinomom dojke, pluća, ovarija, usne šupljine, farinksa i ne-Hodgkinova limfoma (11, 13, 14, 40). Razvoj SSc-a u sklopu paraneoplastičkog zbivanja dijelom je posljedica oslobađanja aktivnih medijatora iz karcinomskih stanica kao što je TGF β koji indukcijom fibroneogeneze dovodi do sklerodermijskih kožnih promjena. Osim TGF β , tumorske stanice mogu lučiti i druge citokine, peptide, hormone, autokrine i parakrine medijatore koji pridonose nastanku paraneoplastičkog sindroma (41,42). Tumorske stanice ne podliježu apoptozi te su izvor brojnih autoantigena, induciraju poremećaje imunskog sustava, čime se stimulira stvaranje autoprotutijela ili citotoksičkih limfocita što dovodi do oštećenja endotelnih stanica i mezenhimnog tkiva (43). U odnosu na kontrolnu skupinu bolesnici sa SSc-om učestalije imaju povišene razine CA 19-9, CA 125 i CA 15-3 antigena. Neki tumorski antigeni mogu biti povezani s određenim kliničkim očitovanjima SSc-a. CEA, CA 19-9 i CA 15-3 koreliraju s bubrežnim manifestacijama, a CA 15-3 sa zahvaćenošću zglobova, ANA protutijelima i CRP-om (42). Pojedini autori smatraju da su malignomi i autoimuna zbivanja posljedica istoga egzogenog poticaja poput virusne infekcije ili primjene određenih lijekova (44). Neke supstancije kao što su organska otapala istodobno su rizični čimbenici razvoja malignoma, kao i SSc (45).

Pseudoskleroderma ili *skleroderma like sindromi* javljaju se u sklopu brojnih malignih zbivanja kao što je karcinom pluća, želuca, dojke i nazofarinksa. Drži se da ove promjene jenjavaju uspješnim liječenjem maligne bolesti (46). Odsustvo zahvaćanja unutrašnjih organa uz negativna

specifična autoprotutijela isključuju primaran SSc, iako su u dijela bolesnika s paraneoplastičkim zbivanjima prisutna pozitivna anti-Scl 70 protutijela. Pretpostavlja se da *skleroderma like sindrom* nastaje kao rezultat poremećaja ravnoteže citokina s povišenim razinama proinflammatornih citokina (interleukin-1, interleukin-6, tumor nekrosis faktor α) (47, 48).

Pojavu asimetričnoga Raynaudova sindroma u bolesnika iznad pedeset godina s ulceracijama i nekrozama treba razmatrati kao paraneoplastičko zbivanje. Najčešće je riječ o neoplazmama pluća, gastrointestinalnog sustava, ovarija, bubrega i limfoproliferativnim bolestima. Raynaudov sindrom obično prethodi malignoj bolesti te uglavnom ne reagira na standardnu terapiju. Etiologija nije jasna, može biti posljedica paraproteinemije, krioglobulinemije, hiperkoagulabilnosti, vaskulitisa ili vazospazma posredovanog imunosnim kompleksima (3, 22, 39, 49).

Lijekovi koji se koriste u liječenju malignih bolesti mogu izazvati *skleroderma like sindrom* vjerojatno zbog pojačanog nakupljanja lijeka ili metabolita u potkožnom tkivu. Najčešće se može vidjeti tijekom primjene *docetaxela*, *paclitaxela*, *bleomycina*, *carboplatine*, *gemcitabina* i *uracyl-tegafura*. U nekim slučajevima nakon prekida lijeka kožne promjene regresiraju (21, 23, 45, 48, 50).

Zaključak

Učestalost malignih bolesti u SSc je povećana. Najčešći je karcinom pluća, iako se i ostali malignomi (orofarinksa, hematološki, jetara, bubrega) češće javljaju. Rizik se

povećava s dobi bolesnika, dijagnozom bolesti u kasnoj životnoj dobi, pušenjem i konzumiranjem alkohola. Etiologija ovih poremećaja nije potpuno jasna. Važna uloga u nastanku maligne bolesti u SSc-u se pridaje okolišnim čimbenicima, lijekovima, oštećenju genoma, povećanoj osjetljivosti na malignu transformaciju, poremećaju imunskog nadzora i klirensa karcinogena. Uloga protutijela nije u cijelosti jasna, ali je nedvojbeno povezanost s anti-RNAP protutijelima. U vezi s karcinomom dojke rezultati studija su oprečni. Imunosni poremećaji pokrenuti malignim zbivanjima, primjena citotoksičnih lijekova, kao i radioterapija mogu rezultirati *skleroderma like sindromom* ili Raynaudovim sindromom. Promjene se javljaju najčešće kod karcinoma pluća, malignih bolesti gastrointestinalnog sustava, limfoproliferativnih bolesti, ali i drugih malignih zbivanja. Uspješnim liječenjem maligne bolesti očekuje se povlačenje promjena, iako je Raynaudov sindrom rezistentan na uobičajenu terapiju. Odsustvo zahvaćenosti unutrašnjih organa i negativna specifična autoprotutijela isključuju primaran SSc. Pretpostavlja se da je *skleroderma like sindrom* posljedica poremećaja ravnoteže citokina s posljedično povišenim razinama proinflammatornih citokina (interleukin-1, interleukin-6, tumor nekrosis faktor α).

Bolesnike s dugotrajnim SSc-om i atipičnim tijekom bolesti, pozitivnom obiteljskom ili osobnom anamnezom maligne bolesti te povišenim tumorskim markerima nužno je intenzivno pratiti radi otkrivanja pridružene maligne bolesti.

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

Literatura

- White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(4):695-708.
- Prescott RJ FA, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992;66:255-63.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(2):129-34.
- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE i sur. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J.* 2011;17:10.
- Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:80-5.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99.
- Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2010;163:800-6.
- Franks AL, Slansky JE. Multiple Associations Between a Broad Spectrum of Autoimmune Diseases, Chronic Inflammatory Diseases and Cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1119-36.
- Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:46-54.
- Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:697-700.
- 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.
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer.* 1995;76:910-4.
- Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1113-6.
- Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg M i sur. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1985;12:1136-9.
- Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Arth Rheum.* 2013;65(7):1913-21.
- Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G i sur. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013;16:143-54.
- Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C i sur. Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):132-7.
- Qian N, Ueno T. Is dysfunction of caveolin-1 a link between systemic sclerosis and breast cancer, opening a window on both etiologies? *Arch Med Res.* 2010;16:297-301.
- Roberts-Thomson PJ, Male DA, Walker JG i sur. Genomic instability in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004;22:153-8.
- Lei W, Luo Y, Lei W i sur. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2009;16:369-74.

21. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB i sur. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol.* 1980;7:651-9.
22. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M i sur. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A:2229-38.
23. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2) Suppl:S73-S76.
24. Clowse ME, Wigley FM. Digital necrosis related to carboplatin and gemcitabine therapy in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30:1341-1343.
25. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J.* 2008;101:59-62.
26. Varga J, Haustein UF, Creech RH i sur. Exaggerated radiation-induced fibrosis in patients with systemic sclerosis. *JAMA.* 1991;265:3292-5.
27. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y i sur. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;16:710-3.
28. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A i sur. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore).* 2010;16:47-52.
29. Derk CT. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a casecontrol study. *J Rheumatol.* 2003; 30:1994-6.
30. Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):123-6.
31. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2015;67(4):1053-61.
32. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;16:2787-95.
33. Airò P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol.* 2011;16:1329-34.
34. Chen W, Böcker W, Brosius J, Tiedge H. Expression of neural BC200 RNA in human tumours. *J Pathol.* 1997;16:345-51.
35. Joseph CG, Darrah E, Shah AA i sur. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7.
36. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1): R53.
37. Mirone L, Barini A. Androgen and prolactin (Prl) levels in systemic sclerosis (SSc): relationship to disease severity. *Ann NY Acad Sci.* 2006;16:257-62.
38. López-Marure R, Contreras PG, Dillon JS. Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation, migration, and death of breast cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2011;16:268-74.
39. András C, Csilki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int.* 2006;26:376-82.
40. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):895-9.
41. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol.* 1997;24:269-76.
42. Szekanecz E, Andras E, Sandor Z i sur. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6:42-7.
43. Nathanson L, Hall TC. Introduction:paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol.* 1997;24:265-8.
44. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.* 2008;7:352-8.
45. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:421-32.
46. Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N, Tamaki K. Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):381-3.
47. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology.* 2011;57(1):3-10.
48. Ciołkiewicz M, Domysławska I, Ciołkiewicz A, Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(3):119-26.
49. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med.* 1992;92:570-2.
50. Kono T, Ishii M, Negoro N i sur. Scleroderma-like reaction induced by uracil-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:519-20.