

# KLINIČKA OBILJEŽJA MALIGNOMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM: DESETOGODIŠNJI PODATCI IZ KLINIČKOGA BOLNIČKOG CENTRA SPLIT

## CLINICAL FEATURES OF MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A 10-YEAR DATA FROM UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT

Antonija Vuković<sup>1</sup>, Dijana Perković<sup>2</sup>, Marin Petrić<sup>2</sup>, Daniela Marasović Krstulović<sup>2</sup>,  
Mislav Radić<sup>2</sup>, Dušanka Martinović Kaliterna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

<sup>2</sup>Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

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

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Šoltanska 1

21000 Split

Mob.: 098 773 507

E-mail: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno/Received: 6. 12. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 6. 2018.

### SAŽETAK

*Cilj istraživanja:* Cilj istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja malignih bolesti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) liječenih u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Split.

*Materijal i metode:* U istraživanje su uključeni bolesnici sa SLE-om koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016. godine. Podatci su prikupljeni retrospektivno, pretraživanjem medicinske dokumentacije.

*Rezultati:* Od 271 bolesnika maligni su tumor imala 24 (8,85%) bolesnika od kojih su 3 bila muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). Ukupno je zabilježeno 27 malignih tumora jer su neki bolesnici imali više od jednog tumora. Tri bolesnika (12,50%) sa SLE-om i malignomom bila su muškarci, a 21 su bile žene (87,50%). Bolesnici sa SLE-om i malignomom bili su znatno stariji od bolesnika koji boluju samo od SLE-a ( $t = 3,43$ ;  $p < 0,001$ ). Većina bolesnika (79,17%) oboljela je od malignog tumora nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Najčešće sjelo maligne bolesti bilo je grlo maternice (25%), zatim štitnjača (12,50%), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojka (8,33%). Prema patohistološkom nalazu, najveći broj bolesnika imao je karcinom (83,33%;  $p < 0,001$ ). Većina bolesnika s malignom bolesti bila je pozitivna na ANA [*antinuclear antibody*] (79,17%) i ENA [*extractable nuclear antibody*] (79,17%). Bolesnici s malignomom najčešće su bili na terapiji glukokortikoidima (54,16%) te kombinaciji glukokortikoida i imunosupresiva (29,16%).

*Zaključak:* Maligne bolesti javljaju se u starijih bolesnika sa SLE-om. Prema rezultatima našeg istraživanja, najčešća lokalizacija maligne bolesti jest grlo maternice iako se u literaturi najčešće spominje ne-Hodgkinov limfom. Većina bolesnika s malignomom i SLE-om bila je pozitivna na ANA i ENA.

**KLJUČNE RIJEČI:** Sistemski eritemski lupus; Tumori; Kliničke bolnice – statistički podatci; Učestalost; Rizični čimbenici; Retrospektivne studije; Hrvatska

### ABSTRACT

*Objectives:* The aim of this study was to determine the clinical features of malignant neoplasms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) treated at the University Hospital Split.

**Methods:** All of the patients included in this study were suffering from SLE and were treated at the University Hospital Split during the period from January 1, 2007 to December 31, 2016. The data were collected from the archives of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology.

**Results:** In a group of 271 patients, 24 developed a malignant neoplasm (8.85%), 3 of whom were male (12.50%) and 21 female (87.50%). We found 27 malignant neoplasms due to the fact that some patients had had more than one tumor. The patients suffering from SLE and malignant neoplasms were statistically significantly older than the patients suffering only from SLE ( $T=3.43$ ;  $p<0.001$ ). Most patients developed malignoma after the diagnosis of SLE (79.17%). The most common malignoma localization was the cervix (25%), followed by the thyroid gland (12.50%), lungs (8.33%), colon (8.33%), and breast (8.33%). According to the patohistological findings most of the patients had cancer (83.33%;  $p<0.001$ ). Most of the patients in the malignoma group were ANA [antinuclear antibody] (79.17%) and ENA [extractable nuclear antibody] (79.17%) positive. The majority of them were on glucocorticoid therapy (54.16%), followed by a combination of glucocorticoid and immunosuppressive therapy (29.16%).

**Conclusion:** Malignant diseases most commonly occur in elderly patients with SLE. In our study, the cervix was the most common localization of the malignoma. That differs from other studies, in which non-Hodgkin lymphoma was the most common finding. Most of the patients with malignoma and SLE were ANA and ENA positive.

**KEYWORDS:** Lupus erythematosus, systemic; Neoplasms; Hospitals, university – statistics and numerical data; Incidence; Risk factors; Retrospective studies; Croatia

## Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) autoimunosna je bolest obilježena kroničnom upalom, stvaranjem brojnih protutijela, aktivacijom komplementa i depozitima imunokompleksa koji dovode do oštećenja tkiva i organa. Nastanak bolesti posljedica je interakcije genskih i okolišnih čimbenika (1). Ova kompleksna interakcija gena i okoliša povezana je s različitim fenotipskim obilježjima i komorbiditetima koji utječu na životni vijek i kvalitetu života bolesnika sa SLE-om. Posljednjih se godina intenzivno istražuje povezanost autoimunskih bolesti, uključujući SLE, s malignomima (2, 3). Većina sistemskih upalnih bolesti udružena je s povišenim rizikom od malignih bolesti, posebice onih organa koji su zahvaćeni upalnim procesom (4). No, ne pojavljuju se sve maligne bolesti s jednako povećanom učestalošću u bolesnika koji boluju od sistemskih upalnih bolesti, a neke maligne bolesti mogu se točno povezati uz određene bolesti. U bolesnika koji boluju od SLE-a i reumatskog artritisa uočena je povećana učestalost ne-Hodgkinova limfoma (NHL). Osim limfoma, u SLE-u je zabilježena povećana učestalost karcinoma pluća, hepatobilijarnog trakta, štitnjače, genitalnog sustava, kao i displazija cerviksa. Malignomi čine znatan uzrok smrtnosti u SLE-u (5 – 8). Opisano je više mehanizama kojima autoimunosne bolesti mogu pogodovati nastanku malignih tumora. Neosporivo 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 povisiti rizik od karcinogeneze. Drugi čimbenici koji utječu na aktivnost imunskog sustava kao što su genske mutacije i okoliš također potiču karcinogenezu (9 – 12). Pri-

mjena imunosupresivnih lijekova često se navodi kao mogući pokretač karcinogeneze. Međutim, nije potvrđena povezanost imunosupresiva i povećane učestalosti malignoma u SLE-u (13, 14). S druge strane, postoje indicije o protektivnom učinku antimalarika za nastanak malignoma u SLE-u (3).

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja i učestalost pojavljivanja malignih bolesti u bolesnika sa SLE-om liječenih u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Split u desetogodišnjem periodu.

## Bolesnici i metode

U istraživanje su uključeni bolesnici koji se liječe i kontroliraju u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. Kriteriji uključenja u istraživanje bili su jasna dijagnoza SLE-a prema revidiranim kriterijima ACR-a (*American college of Rheumatology*) (15, 16) i dob iznad 18 godina. Ukupno je uključen 271 bolesnik koji je zadovoljio navedene kriterije. Za dobivanje podataka upotrijebljena je medicinska dokumentacija ambulante, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016.

Prikupljeni su ovi podatci: dob i spol za sve bolesnike, vrijeme dijagnoze SLE-a i trajanje bolesti, vrijeme pojave, lokalizacija i patohistološki nalaz malignoma, pušenje, vrijednosti antinuklearnih protutijela (*antinuclear antibody* – ANA), protutijela na dvostruku uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline (*anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibody* – anti-dsDNA), ekstraktibilna nuklearna protutijela (*extractable nuclear antibody* – ENA), terapija i ishod.

Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra Split odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

TABLICA 1. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i malignomima u SLE-u.  
TABLE 1 Age difference between SLE patients and SLE patients with malignancy.

	Srednja vrijednost – SLE + maligni tumori	Srednja vrijednost – SLE	t-vrijednost	df	P	Broj bolesnika – SLE + maligni tumori	Broj bolesnika – SLE
Dob	60,25	49,45	3,43	234	0,00*	24	247

\*T-test; SLE: sistemski eritemski lupus

Za statističku analizu upotrijebljeni su hi-kvadrat test, Fisherov egzaktni test, T-test i testiranje razlika u proporcijama. Hi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom ispitana je zavisnost obilježja, odnosno povezanost među nenumeričkim vrijednostima. T-testom testirana je razlika u numeričkoj vrijednosti s obzirom na kategorijsku varijablu koja se pojavljuje u dva oblika. Testom razlike u proporciji ispitana je zastupljenost odabranog obilježja. Analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12. Zaključci su doneseni pri razini pouzdanosti od 95%.

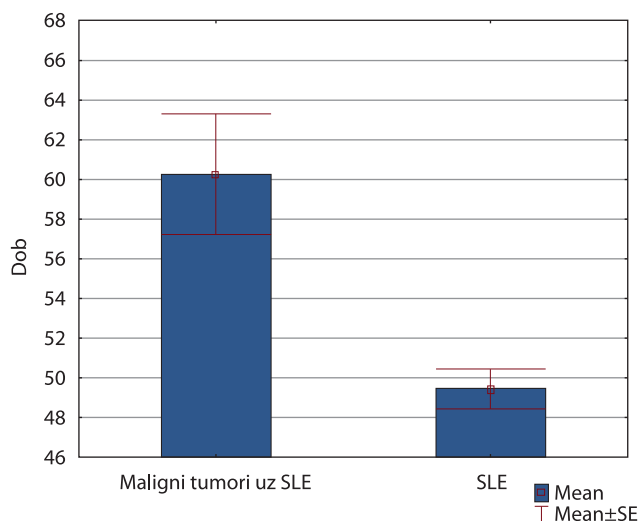
## Rezultati

Od 271 bolesnika s dijagnozom SLE-a 26 je bilo muškog spola (9,59%), a 245 ženskog spola (90,41%). Prosječna dob bolesnika bila je  $50,40 \pm 14,98$  godina. Od 271 bolesnika 24 su imala maligni tumor, 3 su bila muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). U 16 bolesnika nađeno je 18 dobroćudnih novotvorina, a u 24 bolesnika 27 malignih novotvorina. Maligni tumori bili su češći u žena sa SLE-om (87,50%) nego u muškaraca (12,50%), što je inače odraz omjera žena (90,69%) i muškaraca (9,21%) među našim bolesnicima sa SLE-om. Nije nađena statistički značajna razlika u spolu između bolesnika sa SLE-om i bolesnika koji uz SLE imaju i malignom ( $p = 0,61$ ).

Prosječna dob bolesnika sa SLE-om bila je 49,45 godina, a najveći broj bolesnika bio je u dobi između 40 i 60 godina, dok je prosječna dob bolesnika koji uz SLE imaju malignu bolest bila 60,25 godina, a raspon dobi ovih bolesnika iznosio je od 30 do 89 godina. Najzastupljeniji su bili bolesnici između 60 i 70 godina. Bolesnici s malignomima uz SLE bili su znatno stariji od bolesnika koji su imali samo SLE ( $t = 3,43$ ;  $p < 0,001$ ) (tablica 1., slika 1.).

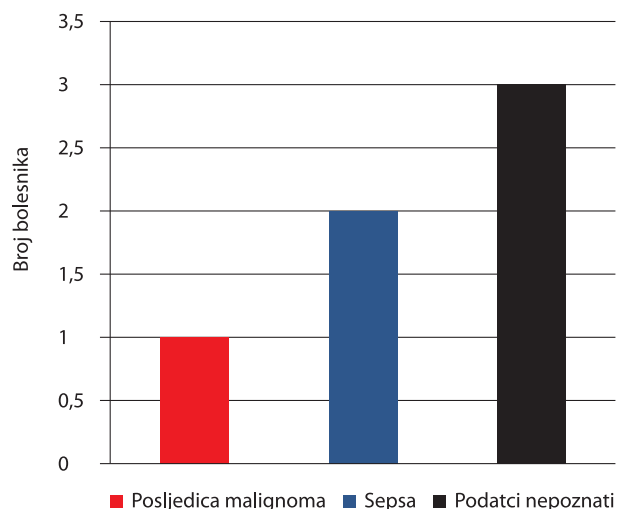
U skupini bolesnika koji uz SLE boluju i od malignoma umrlo je 6 bolesnika. Jedna bolesnica umrla je od posljedica karcinoma, dvije zbog sepse, a za troje bolesnika nedostaju podatci o uzroku smrti (slika 2.).

U četiri bolesnika (16,67%) dijagnoza je malignoma postavljena prije obolijevanja od SLE-a, a u preostalih 19 bolesnika (79,19%) nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Prosječno trajanje SLE-a prije pojave malignoma bilo je 13,2 godine. Dakle, najveći broj bolesnika dobio je malignom nakon postavljanja dijagnoze lupusa. Za jednog bolesnika nisu nađeni podatci o vremenu obolijevanja od lupusa i pojave malignoma uz lupus.



SLIKA 1. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i bolesnika s malignomima u SLE-u.

FIGURE 1 Age difference between SLE patients and SLE patients with malignancy.



SLIKA 2. Preminuli bolesnici u skupini sa SLE-om i malignomima.

FIGURE 2 Cause of death in SLE patients with malignancy.

Prema lokalizaciji, maligna je bolest najčešće zahvaćala grlo maternice (25%), zatim štitnjaču (12,50%), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojku (8,33%). Najčešće zahvaćeni organski sustavi bili su spolni organi, ukupno 9 bolesnika i 1 bolesnik, a zatim probavni sustav s 4 bolesnice (tablica 2.).

Tri bolesnice imale su dvije maligne bolesti. Jedna bolesnica imala je karcinom bubrega nakon čega se

TABLICA 2. Lokalizacija malignoma u bolesnika sa SLE-om.  
TABLE 2 Localization of malignancy in SLE patients.

Lokalizacija malignoma	Broj bolesnika	%
Melanom kože	1	4,17
Grlo maternice	6	25,00
Jajovod	1	4,17
Vulva	1	4,17
Dojka	2	8,33
Štitnjača	3	12,50
Maternica	1	4,17
Pluća	2	8,33
Kronična mijeloična leukemija	1	4,17
Ne-Hodgkinov limfom	1	4,17
Bauhinijeva valvula	1	4,17
Prostata	1	4,17
Debelo crijevo	2	8,33
Rektum	1	4,17
Koža	1	4,17
Bubreg	1	4,17
Mokraćni mjehur	1	4,17

razvio karcinom mokraćnog mjehura, druga je imala karcinom grla maternice, zatim i karcinom jajovoda, a treća je istodobno imala intraepitelnu neoplaziju vulve i grla maternice.

Patohistološki najzastupljeniji bili su karcinomi (83,33%;  $p < 0,001$ ) (tablica 3.).

TABLICA 3. Učestalost pojedinih patohistoloških nalaza.  
TABLE 3 Pathohistological finding frequency.

Patohistološki nalaz	Broj bolesnika	%
Karcinom	20	83,33
Melanom	1	4,17
Limfom	1	4,17
Intraepitelna neoplazija	4	16,67

Većina bolesnika sa SLE-om i malignomima bili su nepušači (54,17%), no razlika nije statistički značajna ( $p > 0,1$ ).

Najveći broj bolesnika sa SLE-om i malignomima bio je pozitivan na ANA (79,17%;  $p > 0,01$ ). Negativna ds-DNA-protutijela imalo je 50% bolesnika sa SLE-om i malignomima.

Pozitivna ENA-protutijela imalo je 19 bolesnika sa SLE-om i malignomima (79,17%). U 11 bolesnika (45,8%) bila su pozitivna anti-Ro-protutijela (*anti-SSA antibodies*), u 6 bolesnika (25%) bila su pozitivna anti-La-protutijela (*anti-SSB antibodies*), u 4 bolesnika (16,7%) bila su prisutna anti-RNP-protutijela (*anti-ribonucleoprotein*) te u 3 (12,5%) bolesnika anti-Sm-pro-

tutijela (*anti-Smith*). Dakle, znatan broj bolesnika sa SLE-om i malignomom imao je pozitivna ENA-protutijela ( $p > 0,01$ ). Većina bolesnika bila je na terapiji glukokortikoidima bez imunosupresiva (54,16%), ali se ne radi o statistički značajnoj većini u odnosu prema bolesnicima s drugim terapijskim opcijama (tablica 4.). Imunosupresivni lijekovi bili su azatioprin, ciklofosamid, metotreksat, leflunomid i mikofenolat mofetil.

TABLICA 4. Terapija u bolesnika sa SLE-om i malignomima.  
TABLE 4 Therapy in SLE patients with malignancy.

Terapija:	Broj bolesnika	Postotak
Bez kortikosteroida i imunosupresiva	4	16,66%
Samo kortikosteroidi	13	54,16%
Samo imunosupresivi	0	0%
Kortikosteroidi i imunosupresivi	7	29,16%

## Rasprava

Povećana učestalost pojave malignih tumora u bolesnika s autoimunskim bolestima primijećena je prije više desetaka godina i brojna su istraživanja objavljena o toj temi (4). Neosporivo je da su pojavnost i smrtnost od zloćudnih bolesti u svijetu i kod nas u porastu. S obzirom na podatke o povećanoj učestalosti pojedinih malignih bolesti u autoimunskim bolestima (4), željeli smo istražiti klinička obilježja malignih tumora u bolesnika koji boluju od SLE-a u našem centru kojem gravitiraju stanovnici Splitsko-dalmatinske županije.

U 271 bolesnika sa SLE-om nađeno je 18 dobroćudnih i 27 zloćudnih novotvorina. U dva bolesnika nađene su po dvije dobroćudne novotvorine, a tri bolesnice imale su po dvije maligne bolesti. Omjer dobroćudnih naspram malignih novotvorina nije u skladu s našim očekivanjima i rezultatima jedne španjolske studije iz 2013. godine. Naime, Ana Hidalgo-Conde i suradnici u skupini od 175 bolesnika našli su 35 tumora u 28 bolesnika, a svega 9 tumora bilo je maligno (17). Mali broj dobroćudnih tumora u našem istraživanju mogao bi se objasniti nepotpunom medicinskom dokumentacijom koja je služila kao izvor podataka te činjenicom da bolesnici dobroćudne tumore smatraju manje bitnima pa ih rjeđe prijavljuju svojim liječnicima reumatolozima.

Maligni tumori nađeni su u 24 bolesnika sa SLE-om (8,85%), ali ne možemo sa sigurnošću reći radi li se o povišenoj incidenciji bolesti u odnosu prema općoj populaciji s obzirom na to da rezultati nisu standardizirani. U studijama Ane Hidalgo-Conde i suradnika te Sultana i suradnika, koje su prema broju ispitanika slične našoj studiji, nakon standardizacije rezultata gubi se znatna razlika učestalosti malignoma između bolesnika sa SLE-om i opće populacije. Sultan i suradnici

našli su u skupini od 276 bolesnika sa SLE-om 16 malignoma u 15 bolesnika (17, 18). No za razliku od njih, velike multicentrične studije kao što je studija Sashe Bernatsky i suradnika, koja je obuhvatila 9547 bolesnika iz 23 centra i zabilježila pojavu 431 malignoma, potvrđuje blago povišeni rizik od pojave malignoma u bolesnika sa SLE-om [SIR 1,15 (95%-tni CI 1,05 – 1,27)], a posebice za hematološke novotvorine i ne-Hodgkinove limfome [SIR 3,64 (95%-tni CI 2,63 – 4,93)] (19). Također, metaanaliza Caa i suradnika, koja je obuhvatila 59.662 bolesnika, pokazuje povišeni rizik od pojave malignoma [omjer rizika (*risk ratio* – RR) 1,28 (95%-tni CI 1,17 – 1,41)], i to ne samo hematoloških novotvorina već i solidnih karcinoma poput karcinoma grkljana, pluća, jetre, vagine/vulve te štitnjače (20).

U našem je istraživanju među bolesnicima koji su uz SLE imali utvrđen i malignom 21 bio ženskog spola (87,50%), a 3 su bila muškog spola (12,50%). Ovi su rezultati očekivani i u skladu sa znatno većom učestalosti SLE-a u žena. Naime, bolest u 80 – 90% slučajeva zahvaća žene (21). Raspodjela bolesnika prema spolu istovjetna je raspodjeli u španjolskom istraživanju gdje je od 175 bolesnika 158 bilo ženskog spola (90%) te veoma slična istraživanju Sultana i suradnika gdje žene čine 93,5% bolesnika (17, 18).

Bolesnici sa SLE-om i malignom bolesti bili su znatno stariji od bolesnika koji su se liječili samo od SLE-a. U odnosu prema drugima sličnim istraživanjima naši su bolesnici bili stariji u obje skupine. Ova razlika mogla bi biti odraz pojavljivanja bolesti, ali i malignoma u nešto kasnijoj životnoj dobi. S obzirom na to da u španjolskoj studiji nije bilo bolesnika iznad 65 godina, možemo spekulirati i o dužem preživljenju naših bolesnika (17).

Maligni tumori opisani su u gotovo svim organskim sustavima uključujući genitourinarni sustav, dojke, štitnjaču, pluća, probavni sustav, kožu te krvotvorne organe. Najučestalija lokalizacija malignoma bilo je grlo maternice koje je nađeno u 6 bolesnika (25%). Dio bolesnika imao je razvijen karcinom grla maternice, a ostale su bile konizirane zbog intraepitelne neoplazije. U istraživanju španjolske grupe autora karcinom grla maternice bio je najučestaliji u bolesnika koje su od malignoma oboljele prije postavljanja dijagnoze SLE-a, dok je u bolesnika kojima je malignom otkriven nakon SLE-a najčešći bio karcinom dojke (17). Sultan i suradnici također su zabilježili najveći broj karcinoma dojke, no nakon standardiziranja rezultata jedini malignom za koji su dokazali povišen rizik od nastanka bio je ne-Hodgkinov limfom. Njihovi se podatci podudaraju s već spomenutim rezultatima metaanalize Sashe Bernatsky i suradnika (18, 19).

Rezultati našeg istraživanja razlikuju se od podataka Registra za rak u Hrvatskoj za opću populaciju u 2014.

godini. Prema evidenciji Registra, karcinom grla maternice na četvrtom je mjestu zastupljenosti u žena, a najčešći je karcinom dojke (22). Razlog tomu mogao bi biti nacionalni program ranog otkrivanja tumora koji se provodi za karcinom cerviksa u Hrvatskoj, ali i povećana sklonost infekciji humanim papiloma virusom u žena koje boluju od SLE-a (23). Idući prema zastupljenosti malignoma u naših bolesnika jesu karcinomi štitnjače (12,5%), zatim karcinomi pluća (8,33%) i karcinomi kolona (8,33%). Do sada rađena istraživanja najčešće povezuju SLE uz hematološke novotvorine, posebice ne-Hodgkinov tumor. Primjerice, Sasha Bernatsky i suradnici opisuju hematološke novotvorine kao najzastupljenije u bolesnika sa SLE-om [SIR 2,75]. Slični rezultati mogu se vidjeti i u metaanalizi Caa i suradnika za NHL (RR 5,40), kao i u istraživanju Abu-Shakra i suradnika (SIR 5,38) za sve hematološke malignome (19, 20, 24). U našem istraživanju nađena su svega dva hematološka tumora, i to kronična mijeloična leukemija i NHL. Vjerojatno je to posljedica malog broja ispitanika s obzirom na to da ni španjolska studija sa sličnim brojem uključenih bolesnika nije dokazala povezanost između hematoloških novotvorina i SLE-a (17).

Većina naših bolesnika bili su nepušači (54,17%), no zbog malenog broja bolesnika ne može se utvrditi povezanost pušenja s nastankom malignoma u bolesnika sa SLE-om.

Znatan broj bolesnika bio je pozitivan na ANA (79,17%), što je očekivano s obzirom na to da su ANA najzastupljenija protutijela u bolesnika sa SLE-om. S druge strane, polovica bolesnika (50%) nije imala prisutna anti-dsDNA-protutijela. Poznato je da su razine anti-dsDNA-protutijela u serumu bolesnika sa SLE-om promjenjive i često su odraz aktivnosti bolesti te se može spekulirati da su ova protutijela bila negativna zbog pojave malignoma u starijoj dobi. Naime, bolesnici sa SLE-om i malignomima znatno su stariji od bolesnika sa SLE-om, a aktivnost bolesti obično je manja u starijoj životnoj dobi zbog menopauze i posljedičnih hormonskih promjena (25). Protutijela ENA bila su pozitivna u 79,17% bolesnika, od kojih su najučestalija (45,8%) bila anti-Ro-protutijela. Ovi rezultati djelomično se podudaraju s rezultatima španjolske studije u kojoj su protutijela ANA bila pozitivna u 100% bolesnika, a dsDNA u 65% bolesnika. ENA-protutijela bila su rjeđe pozitivna nego u našem istraživanju (22 – 44%). Međutim, kada se gledaju pojedinačna protutijela, učestalost anti-Ro-protutijela u bolesnika sa SLE-om i malignomima u našoj studiji podudara se s rezultatima španjolske studije, dok je učestalost anti-RNP-protutijela i Sm-protutijela nešto manja u našoj studiji (17).

Primjena glukokortikoida i imunosupresiva navodi se kao rizičan čimbenik za obolijevanje od malignih

bolesti u SLE-u (26). No, istraživanje Karin Smedby i suradnika više naglašava utjecaj aktivnosti i težine SLE-a za nastanak malignoma nego primjenu imunosupresivnih lijekova (27). Budući da u našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između primijenjenih terapijskih postupaka, na temelju ovih rezultata ne mogu se donijeti zaključci o utjecaju terapije na nastanak malignoma.

S obzirom na to da se radi o retrospektivnom istraživanju, nisu se mogli analizirati rizik od obolijevanja od malignoma u odnosu prema općoj populaciji, kao ni rizični čimbenici za nastanak malignoma u bolesnika sa SLE-om. Osim toga, studija je obuhvatila relativno malen broj bolesnika, što je njezin glavni nedostatak.

U zaključku možemo reći da se maligne bolesti javljaju u starijih bolesnika sa SLE-om te da je u našem istraživanju najčešća lokalizacija maligne bolesti bilo grlo maternice iako se u literaturi najčešće spominju ne-Hodgkinovi limfomi. S obzirom na to da se rezultati našeg istraživanja razlikuju od velikih metaanaliza, iako su donekle sukladni manjim studijama koje su provedene na sličnom broju bolesnika, potrebno je provesti daljnja istraživanja u kojima bi se prospektivno pratio nastanak malignoma u bolesnika sa SLE-om.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

**DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

## LITERATURA

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587–96.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129–34.
- Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide MV, Garmendia M, Pijoan JI, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):815–7.
- 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.
- Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(5):409–13.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, Erdozain JG, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
- Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus: a 2015 Update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):454–60.
- Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):428.
- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE, Kauffman CL, Kabigting F, Dutton CT, Dasanu CA. 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(1):80–5.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99.
- Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):800–6.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Exploring the links between systemic lupus erythematosus and cancer. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(2):387–402, viii–ix.
- Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus*. 2001;10(6):394–400.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
- Hidalgo-Conde A, de Haro Liger M, Abarca-Costalago M, Álvarez Pérez M, Valdivielso-Felices P, González-Santos P i sur. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013;9(6):359–64.
- Sultan S, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology*. 2000;39(10):1147–52.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1481–90.
- Cao L, Tong H, Xu G, Meng H, Wang J, Zhao X, Tang Y, Jin J. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122964.
- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308–18.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.
- Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3619–25.
- Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1050–4.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481–90.
- Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D i sur. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):74–9.
- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A i sur. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):51–60.