

Received: 2013.05.18  
Accepted: 2013.10.03  
Published: 2013.12.11

## Nowotwory w przebiegu chorób reumatycznych

### Tumors in rheumatic diseases

Jerzy Świerkot<sup>1</sup>, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska<sup>2,3</sup>, Katarzyna Bogunia-Kubik<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup> III Katedra Pediatrii, Klinika Immunologii i Reumatologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup> Oddział Immunologii Klinicznej i Pediatrii, WSS. im. J.Gromkowskiego we Wrocławiu

<sup>4</sup> Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

#### Streszczenie

Pacjenci z układowymi zapalnymi chorobami reumatycznymi (takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty trzewny, twardzina układowa, idiopatyczne miopatie zapalne, czy zespół Sjögrena) należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych, zarówno nowotworów rozrostowe układu krwiotwórczego (chłoniaków i białaczek), jak i niehematologiczne (np. płuc, przełyku, prostaty czy jajników). Duży wpływ na zwiększone ryzyko nowotworów u pacjentów z chorobami reumatycznymi ma przebieg procesów immunologicznych (autoimmunologicznych) w organizmie chorego oraz stosowane leczenie. Ze względu na często podobne objawy ogólnoustrojowe oraz występowanie zespołów paranowotworowych bardzo istotna jest ocena zależności chorób reumatycznych i nowotworów. W artykule przedstawiono zagadnienia dotyczące rozwoju chorób nowotworowych wśród pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi oraz ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych związanego z lekami stosowanymi w chorobach reumatycznych.

**Słowa kluczowe:** choroby reumatyczne • nowotwory

#### Summary

Patients with systemic inflammatory rheumatic diseases (such as rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, or Sjögren's syndrome) are at increased risk of cancer, including hematological malignancies (leukemias and lymphomas), as well as non-hematological cancers (e.g. lung, esophageal, prostate or ovarian cancer). This increased risk for cancer development in patients with rheumatic diseases is attributed to the immune (autoimmune) processes and the medical treatment. Due to the often similar symptoms and the occurrence of systemic paraneoplastic syndromes it is very important to evaluate the association between rheumatic diseases and cancer. This paper presents issues concerning the development of cancer in patients with rheumatic diseases and the risk of cancer associated with drugs used for the treatment of rheumatic diseases.

**Key words:** rheumatic diseases • cancer

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1079819>

**Word count:** 2126  
**Tables:** 1  
**Figures:** –  
**References:** 56

**Adres autora:** dr hab. Jerzy Świerkot, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul Borowska 213, Wrocław; email: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

## CHOROBY NOWOTWOROWE W PRZEBIEGU WYBRANYCH CHORÓB REUMATOLOGICZNYCH

W literaturze medycznej niejednokrotnie opisywano przypadki oraz wyniki badań epidemiologicznych mówiące o występowaniu chorób nowotworowych u chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi. Istotne jest określenie czy jest to tylko zwykła koincydencja chorób czy rzeczywiście można zaobserwować częstsze występowanie nowotworów u chorych z chorobami reumatycznymi o podłożu autoimmunologicznym [42,54]. W pracy zwrócono uwagę na dwa główne zagadnienia:

- choroby nowotworowe wśród chorych na schorzenia reumatyczne,
- ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych związane ze stosowanymi lekami w schorzeniach reumatycznych.

## NOWOTWORY WŚRÓD CHORYCH NA CHOROBY REUMATYCZNE

Istnieje wiele opisów przypadków współistnienia choroby reumatycznej i nowotworowej. Częstsze występowanie nowotworów wśród niektórych chorób reumatycznych może wynikać z:

- podobnych predyspozycji genetycznych (np. geny powiązane z układem zgodności tkankowej: HLA-A, HLA-B, HLA-C),
- czynników środowiskowych sprzyjających obu typom chorób, np.: zakażenia wirusem EBV, HCV, CMV, renowirusami, promieniowania UV, palenia papierosów, przyjmowania tryptofanu,
- działania leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu chorób reumatycznych – bezpośrednio karcinogenne działanie azatiopryny poprzez interferencję z mechanizmami naprawy DNA lub działania pośrednio sprzyjające rozwojowi nowotworów poprzez istotny wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego, w tym na mechanizmy uczestniczące w odporności przeciwnowotworowej (cyklofosfamid, metotreksat).

Wszędzie tam, gdzie mamy do czynienia z nietypowym przebiegiem schorzenia reumatologicznego, obciążającym wywiadem rodzinnym (w kierunku chorób nowotworowych) należy zawsze zachować tzw. czujność onkologiczną i uwzględnić ją w dalszym postępowaniu. Dotyczy to zwłaszcza dzieci i osób po 50 r.ż.

Diagnostykę różnicową utrudnia występowanie markerów nowotworowych wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej. Wykazano częstsze występowanie antygenów CEA, CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4 wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i twardzinę układową (TU). W niektórych pracach wykazywano nawet korelację ich występowania z aktywnością choroby oraz powikłaniami narządowymi. Może to świadczyć o rosnącym ry-

zyku rozwoju nowotworów w przewlekłych chorobach reumatycznych i o dużej aktywności procesu zapalnego [47,49,50].

Ciekawe są również wyniki wielośrodkowych badań na temat rozwoju białaczek u pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunologicznym [24]. Hemminki i wsp. analizowali ryzyko wystąpienia jednego z dziewięciu typów białaczek oraz przeżycie u pacjentów hospitalizowanych z powodu jednej z 33 chorób autoimmunologicznych. Wykazali oni, iż ryzyko wszystkich białaczek (mierzone współczynnikiem SIR - standardized incidence ratio) było podwyższone u pacjentów leczonych z powodu 13 chorób autoimmunologicznych, a przeżycie (mierzone wartością HR - hazard ratio) obniżone u chorych z 6 zaburzeniami z autoagresji. SIR było podwyższone dla wszystkich chorób o podłożu autoimmunologicznym u pacjentów z siedmioma typami białaczek (SIR=1,69 w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej; 1,85 dla ostrej białaczki mieloblastycznej; 1,68 dla przewlekłej białaczki szpikowej; 2,20 dla innych białaczek szpikowych; 2,45 dla grupy innych, niezdefiniowanych białaczek; 1,81 dla białaczki monocytowej; 1,36 dla zwłóknienia szpiku). Wartości HR były podwyższone dla czterech typów białaczki, w większości dla mielofibrozy i ostrej białaczki limfoblastycznej (HR = 1,74 i 1,42).

## Idiopatyczne miopatie zapalne

U chorych na idiopatyczne miopatie zapalne (IMZ) wykazano częstsze występowanie nowotworów niż w populacji ogólnej. Wśród IMZ największe ryzyko zachorowań na choroby nowotworowe stwierdzono u chorych na zapalenie skórno-mięśniowe (OR = 2,4 - 4,4), nieco mniejsze na zapalenie wielomięśniowe (OR = 1,7 - 2,1) [11,30]. U chorych na zapalenie skórno-mięśniowe częstość wystąpienia nowotworu szacuje się na 7-28%. Najczęściej stwierdzanymi nowotworami u kobiet są nowotwory piersi, macicy, jajników, u mężczyzn nowotwory płuc, prostaty, jelit oraz u obu płci nowotwory hematologiczne. Objawy zapalenia mięśni mogą towarzyszyć każdemu nowotworowi, ale są częściej stwierdzane u osób chorych na: nowotwory jajników, płuc, przewodu pokarmowego, chłoniaki nieziarnicze, nowotwory płuc i pęcherza moczowego. Zazwyczaj nowotwory są diagnozowane w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu zapalenia mięśni, ale możliwe jest także stwierdzenie ich dopiero po wielu latach. Częściej nowotwory spotyka się u ludzi starszych, z szybkim początkiem choroby, z towarzyszącą gorączką, utratą masy ciała oraz gdy zmiany skórne stwierdzane są na tułowiu. Po 65 roku życia obserwuje się mniejszą tendencję do współistnienia choroby nowotworowej z zapaleniem skórno-mięśniowym [29]. Obecnie brak jednoznacznych danych sugerujących, że leczenie immunosupresyjne jest odpowiedzialne za częstsze nowotwory w tej grupie chorych.

## Twardzina układowa

Wśród chorych na TU częstość nowotworów jest oceniana na 2,6-8,7%. Najczęściej opisywane były nowotwory płuc, piersi oraz choroby limfoproliferacyjne. Szacuje się, że ogólne ryzyko nowotworów u chorych na TU jest 1,5-2,4 razy większe niż w populacji ogólnej, a nowotworów płuc nawet 8-10 razy większe. Czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu jest starszy wiek w chwili rozpoznania twardziny i dłużej trwająca choroba [22,30,34]. Nowotwory płuc opisywano głównie u chorych na TU z istniejącym zwłóknieniem płuc i w związku z tym nie do końca wiadomo czy zwiększone ryzyko nowotworów bardziej wynika z TU czy z samego zwłóknienia płuc. Także inne narządy, w których stwierdza się zwłóknienie są narażone na zwiększone ryzyko nowotworów (przełyk, skóra). Częstsze występowanie nowotworów w przebiegu TU opisywano u chorych z obecnymi przeciwciałami antycyentromerowymi skierowanymi przeciwko centromerowemu białku F (CENP-F) będącego jednoczesnym celem odpowiedzi immunologicznej w schorzeniach reumatycznych i nowotworowych. Wykazano, że gen centromerowego białka F znajduje się na chromosomie 1(1q32-41). Nieprawidłowości strukturalne w obrębie tego regionu mogą prowadzić do rozwoju różnego typu nowotworów (piersi, płuca, nosa, gardła, opon mózgowych). Obecność przeciwciał przeciwko białku F (CENP-F) związana jest z szybką proliferacją komórek, a co za tym idzie z wysoką ekspresją centromerowego białka F w przebiegu choroby nowotworowej [13,40]. Nie zostało to jednak potwierdzone we wszystkich pracach. Sprzeczne są także doniesienia dotyczące roli stosowanych leków immunosupresyjnych, głównie cyklofosfamidu w zwiększeniu częstości nowotworów [21,22,25,34,48].

## Reumatoidalne zapalenie stawów

Według jednej z ostatnich metaanaliz ryzyko rozwoju nowotworu u chorych na RZS w stosunku do populacji ludzi zdrowych wynosi SIR=1,05 [45]. Jest on zbliżony do jedności, gdyż niektóre nowotwory występują częściej u chorych na RZS (chłoniaki: SIR = 2,08, nowotwory płuc: SIR = 1,63) inne natomiast występują rzadziej (nowotwory jelit: SIR = 0,77, piersi: SIR = 0,84). Podwyższone ryzyko chłoniaków, zwłaszcza u chorych na RZS ze współistniejącym wtórnym zespołem Sjögrena oraz zespołem Felty (12-krotne), tłumaczy się większą możliwością transformacji nowotworowej komórki na skutek przewlekłego zapalenia [36,49,56]. Badanie skandynawskich lekarzy (SCALE - Scandinavian Lymphoma Etiology Study) oceniało przyczyny rozwoju chłoniaków. Obejmowało ono ponad 3000 pacjentów z chłoniakami niezłośliwymi i ponad 3000 z grupy kontrolnej. Ryzyko rozwoju chłoniaków niezłośliwych wynosiło u chorych na RZS: OR = 1,5, u chorych z zespołem Sjögrena: OR = 6,1 (w innych pracach 8,7-44), u chorych na toczeń rumieniowaty układowy: OR= 4,6 (w innych pracach 3,7-44). Chłoniaki częściej obserwowano u chorych z bardziej aktywnym przebiegiem choroby i u tych, którzy stosowali leki immunosupresyjne [44]. Zwiększone ryzyko nowotworów płuc może wynikać z przewlekłego zapalenia płuc u chorych na RZS i roli palenia papierosów w etiopatogenezie obu chorób. Dlatego też, jeżeli obserwujemy zwłóknienie płuc u chorych na RZS, nale-

ży zwiększyć czujność onkologiczną dotyczącą nowotworów w obrębie tego narządu [2,49].

Przyczynami zwiększonej częstości nowotworów u chorych na RZS są wspólne czynniki środowiskowe przyczyniające się do rozwoju choroby (m.in. palenie papierosów, zakażenia wirusowe np. wirusem EBV). Istotne znaczenie ma też przewlekła stymulacja limfocytów spowodowana przewlekłym procesem zapalnym i zwiększona oporność komórek na apoptozę [51]. U podłoża rozwoju nowotworów w przebiegu RZS mogą więc leżeć zaburzenia immunologiczne sprzyjające procesowi rozrostowemu.

Wśród chorych na RZS obserwowano natomiast zmniejszenie częstości występowania nowotworów jelita grubego, co może być związane między innymi ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych [3]. Zmniejszenie częstości nowotworów piersi tłumaczy się np. stosowaniem leków immunomodulujących, ale mechanizm ten nie jest do końca poznany. Obecnie trwają prace nad ewentualnym ustaleniem chorych szczególnie predysponowanych do rozwoju nowotworów biorąc pod uwagę predyspozycje genetyczne (w tym polimorfizmy genów *PTPN22*, *STAT4*) [33].

W wielu pracach opisano zależności między polimorfizmem genu *PTPN22* (tranzykcji C(+1858)T; R620W; rs2476601) kodującego limfoidalną fosfatazę tyrozynową (lymphoid protein tyrosine phosphatase - Lyp) a RZS [26]. Polimorfizm ten ma istotne znaczenie w rozwoju wielu chorób z autoagresji [12], a allel związany z ryzykiem ich powstawania hamuje sygnał odpowiedzialny za negatywną selekcję autoreaktywnych limfocytów. Z kolei nadekspresja białka *PTPN22* promuje rozwój przewlekłej białaczki limfoblastycznej [37]. Zarówno uszkodzenia nici DNA, jak i nieprawidłowe działanie systemów naprawczych DNA (np. deficyt enzymów naprawczych) należą do czynników związanych z rozwojem chorób autoimmunologicznych i nowotworów. Nieprawidłowe funkcjonowanie enzymów naprawczych DNA może prowadzić do zaburzenia integralności i stabilności całego genomu, ale także wywoływać mutacje prowadzące do wytworzenia przeciwciał w wyniku hipermutacji somatycznych (aberrant somatic hypermutation - SHM) czy rekombinacji związanych z przełączaniem klas (class-switch recombination - CSR). Jednym z białek biorących udział w procesie naprawy DNA jest uracylo-DNA glikozylaza (kodowana przez gen *UNG*). Lo i wsp. Niedawno wykazali związek polimorfizmu tego genu z podatnością na RZS [32].

Trudno określić jednoznacznie wpływ stosowanej terapii u chorych z RZS na ewentualne zwiększenie częstości chorób nowotworowych. Znaczenie metotreksatu (MTX) nie jest do końca ustalone. Niektóre analizy dostarczają informacji, że wśród chorych leczonych MTX może być nieznacznie zwiększona częstość chłoniaków niezłośliwych, tym bardziej że opisywano przypadki ustąpienia nowotworów po zaprzestaniu leczenia MTX [8,27].

Opisywano częstsze występowanie nowotworów w czasie leczenia cyklofosfamidem, głównie nowotworów pęcherza moczowego, skóry i nowotworów z układu krwiotwórcze-

go [4]. Podobnie zwiększoną częstość nowotworów wywołującą się z układu krwiotwórczego opisywano u chorych leczonych przewlekle azatiopryną, zwłaszcza gdy były stosowane wyższe dawki leku [43]. Ze względu na stwierdzone częstsze występowanie nowotworów u chorych z bardziej aktywną chorobą, trudno interpretować rolę leków biolo-

gicznych, które stosowane są głównie w tej grupie chorych i zwykle po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) [3] (tab. 1). Wyniki ostatnich prac wskazują, że stosowanie leków biologicznych nie zwiększa istotnie ryzyka rozwoju nowotworów w populacji przyjmującej te leki [54].

Tabela 1. Wybrane leki stosowane w reumatologii a choroby nowotworowe

Leki stosowane w terapii schorzeń reumatycznych	Wpływ na przebieg choroby nowotworowej	Uwagi	Referencje
NLPZ	zmniejszenie częstości występowania nowotworów jelit	niepotwierdzone we wszystkich badaniach	[31]
Glukokortykosteroidy	brak związku		[20]
Metotreksat	zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków	niepotwierdzone we wszystkich badaniach	[6,8,27]
Cyclosporyna	zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków, nowotworów skóry		[6,8,27]
Cyklofosfamid	zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych: nowotwory dróg moczowych, zmiany mielodysplastyczne	rzadko >1:10000, < 1: 1000 należy podawać mesnę	[6,8,27]
Azatiopryna	zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków, ostrych białaczek szpikowych, nowotworów skóry, mięsaków, raka szyjki macicy,	rzadko	[6,8,27]
Sulfasalazyna	brak związku		[6,8,27]
Leflunomid	brak związku	zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków obserwowane w badaniach na myszach	[6,8,27]
Chlorochine/hydroksychlorochina	brak związku		[6,8,27]
Mykofenolan mofetilu	zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry		[18]
Sole złota	brak związku		[6,8,27]
Inhibitory TNF- $\alpha$	zwiększone ryzyko rozwoju nieziarniczego chłoniaka T komórkowego wątrobowo-śledzionowego, raka skóry, chłoniaków	nie należy stosować razem z azatiopryną, cyklofosfamidem, ostrożnie u chorych z POCHP, palaczy papierosów, leczonych PUVA; nie potwierdzono zwiększenia częstości npl. w ostatnich metaanalizach	[8,23]
Abatacept	brak związku	wykazano związki u myszy ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów sutka	[14,23]
Tocilizumab	brak związku		[23]
Rytuksymab	brak związku		[23]
Belimumab	może zwiększać częstość nowotworów złośliwych		[17]
Denosumab	brak związku		[19]
Bisfosfoniany	brak związku		[15]
Allopurinol	brak związku	bardzo rzadko limfadenopatia angioimmunoblastyczna	[16]

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

PUVA – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem psoralenów (Psoralen Ultra-Fiolet A)

## Toczeń rumieniowaty układowy

Dane dotyczące częstszego występowania nowotworów u chorych na TRU są rozbieżne. Istnieją prace, które taką zależność wykazywały, ale są także opracowania niepotwierdzające związku TRU z chorobami nowotworowymi. Ogólne zwiększone ryzyko jest szacowane na 1,15 do 2,6 razy w stosunku do ogólnej populacji [9,30]. Przed kilku laty opublikowano dane z badania obejmującego ponad 9500 chorych z 23 krajów w ramach projektów Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) i Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus (CaNIOS). Okazało się, że istnieje ogólnie nieznaczne zwiększone ryzyko nowotworów (OR = 1,15). Największe ryzyko dotyczyło nowotworów hematologicznych (OR = 3,6), nowotworów płuc (OR = 1,37) i dróg żółciowych (OR = 2,6) [7]. Analizując dane z 34-letniej obserwacji wśród 860 chorych na TRU u 37 chorych stwierdzono chorobę nowotworową (4,3%). Zwiększone ryzyko nowotworów dotyczyło tylko chłoniaków (OR = 3,5); nie wykazano jednoznacznie wpływu leczenia immunosupresyjnego [52]. Dotychczas nie stwierdzono zwiększenia liczby nowotworów w zależności od aktywności TRU czy zmian narządowych. Obserwowano natomiast korelację związaną z wiekiem i długością trwania TRU a rozwojem chorób nowotworowych [9,35,46]. W obserwacji trzyletniej wśród 15% chorych leczonych cyklofosfamidem stwierdzono raka szyjki macicy i było to istotnie statystycznie częściej niż w populacji ogólnej. Zwiększanie dawki łącznej cyklofosfamidu o 1,0 g powodowało zwiększenie ryzyka rozwoju raka szyjki macicy o 13%. Może to być związane z trudniejszą eliminacją wirusa HPV w czasie immunosupresji [38].

Podobnie jak w przypadku innych chorób z autoagresji i nowotworzenia, również u pacjentów z TRU, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej, opisano pewne genetyczne zależności. Przypuszcza się, iż jednymi z czynników predysponujących pacjentów z TRU do rozwoju raka płuc mogą być polimorfizmy zgrupowanych w klasterach genów, które są umiejscowione w swoistych miejscach chromosomów. Tsao opisuje 8 *loci* na sześciu chromosomach charakterystycznych dla chorych z TRU: 1q23, 1q25-31, 1q41-42, 2q35-37, 4p16-15.2, 6p11-21, 12q24, oraz 16q12 [53]. Co ciekawe, regiony 4p15.1-15.3 oraz 6p21 są związane z rakiem płuc [10]. Pozwala to wnioskować, że polimorfizm znajdujący się w obrębie wspólnych dla obu tych chorób

*loci* może predysponować do rozwoju raka płuc u pacjentów z TRU.

## Zespół Sjögrena

W zespole Sjögrena (ZS) opisywano w latach 70 ub.w. zwiększenie nawet 44-krotne ryzyka rozwoju chłoniaków niezłośliwych niż w populacji ogólnej. Szczególnie wysokie było one u chorych, u których występowały przeciwciała anty-Ro lub anty-La [30,51]. Według później przeprowadzanych metaanaliz częstość ta była 2-19 razy większa. Częstość chłoniaków niezłośliwych, chłoniaków typu MALT, makroglobulinemii Waldenströma, szpiczaka mnogiego oraz przewlekłej białaczki limfatycznej w grupach chorych obserwowanych przez wiele lat wahała się 4-10%. Najczęściej były to chłoniaki z komórek B i w około 50% przypadków były umiejscowione pozawęzłowo [28,55,56]. Szczególną czujność onkologiczną należy zachować wśród chorych z powiększonymi węzłami chłonnoymi, śliniankami, powiększoną śledzioną, płamicą, owrzodzeniami podudzi, paraproteinemią oraz obniżonymi stężeniami składowej C4 dopełniacza. Zazwyczaj nowotwory występują u chorych z długo trwającym ZS, ale mogą wystąpić w każdym wieku. Do rozwoju chłoniaków przyczynia się przewlekły rozrost początkowo poliklonalny komórek (przewlekła stymulacja limfocytów B), a następnie monoklonalny może wywołać nowotworowe przemiany z upośledzoną apoptozą limfocytów B oraz zakażenia wirusowe, m.in. wirusem HCV [5]. Przewlekła aktywacja limfocytów B może prowadzić prawdopodobnie do translokacji onkogenetycznych, takich jak inaktywacja p53 i aktywacja bcl-2. Ponadto bierze się pod uwagę w etiologii obu chorób BAFF (BLyS) [1,5]. Nie opisywano związku rozwoju choroby nowotworowej ze stosowanym leczeniem. Opisywano przypadki remisji chłoniaków typu MALT u 3 z 7 chorych leczonych rytuksymabem [39]. Pewne nadzieje wiąże się też z lekami wpływającymi na BLyS w terapii zarówno ZS jak i chłoniaków. Obserwowane obniżone stężenie aktywności hemolitycznej dopełniacza oraz ich składowych: C3 i C4, a także zwiększenie stężenia monoklonalnych immunoglobulin wiązało się ze zwiększoną częstością chorób limfoproliferacyjnych i zwiększoną śmiertelnością [41].

Możliwość współistnienia chorób nowotworowych ze schorzeniami reumatologicznymi wymaga dużej ostrożności i czujności w stawianiu właściwego rozpoznania (zwłaszcza w sytuacjach klinicznych o nietypowym przebiegu) oraz sposobu prowadzenia terapii lekowej, w tym lekami biologicznymi.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M., Conrad K., Shoenfeld Y.: Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 433-441
- [2] Askling J.: Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2007; 9: 421-426
- [3] Askling J., Bongartz T.: Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2008; 20: 334-339

- [4] Asten P., Barrett J., Symmons D.: Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 1705-1714
- [5] Bave U., Nordmark G., Lövgren T., Rönnelid J., Cajander S., Eloranta M.L., Alm G.V., Rönnblom L.: Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1185-1195

- [6] Beuparlant P, Papp K, Haraoui B.: The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1999; 29: 148-158
- [7] Bernatsky S, Boivin J.F., Joseph L., Rajan R., Zoma A., Manzi S., Ginzler E., Urowitz M., Gladman D., Fortin P.R., Petri M., Edworthy S., Barr S., Gordon C., Bae S.C. i wsp.: An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1481-1490
- [8] Bernatsky S., Clarke A.E., Suissa S.: Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168: 378-381
- [9] Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A.E.: Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2009; 23: 539-547
- [10] Bin J., Bernatsky S., Gordon C., Boivin J.F., Ginzler E., Gladman D., Fortin P.R., Urowitz M., Manzi S., Isenberg D., Rahman A., Petri M., Nived O., Sturfeldt G., Ramsey-Goldman R., Clarke A.E.: Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer*, 2007; 56: 303-306
- [11] Callen J.P.: Myositis and malignancy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994; 6: 590-594
- [12] Cambier J.C.: Autoimmunity risk alleles: hotspots in B cell regulatory signaling pathways. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123: 1928-1931
- [13] Cao J.Y., Liu L., Chen S.P., Zhang X., Mi Y.J., Liu Z.G., Li M.Z., Zhang H., Qian C.N., Shao J.Y., Fu L.W., Xia Y.F., Zeng M.S.: Prognostic significance and therapeutic implications of centromere protein F expression in human nasopharyngeal carcinoma. *Mol. Cancer*, 2010; 9: 237
- [14] Charakterystyka produktu leczniczego – abatacept. [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500048997](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500048997) (30.09.2013)
- [15] Charakterystyka produktu leczniczego – alendronian. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ostenil\\_70.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ostenil_70.pdf) (30.09.2013)
- [16] Charakterystyka produktu leczniczego – allopurinol. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/2878,milurit.html> (30.09.2013)
- [17] Charakterystyka produktu leczniczego – benlysta. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf) (30.09.2013)
- [18] Charakterystyka produktu leczniczego – Cell-cept. <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (30.09.2013)
- [19] Charakterystyka produktu leczniczego – denosumab. [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500110432](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500110432) (30.09.2013)
- [20] Charakterystyka produktu leczniczego – enkorton. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf) (30.09.2013)
- [21] Chatterjee S., Dombi G.W., Severson R.K., Mayes M.D.: Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2415-2424
- [22] Ciołkiewicz M., Domysławska I., Ciołkiewicz A., Klimiuk P.A., Kuryliszyn-Moskal A.: Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008; 118: 119-126
- [23] Furst D.E., Keystone E., Braun J., Breedveld F., Burmester G., Benedetti F., Dörner T., Emery P., Fleischmann R., Gibofsky A., Kalden J.R., Kavanaugh A., Kirkham B., Mease P., Sieper J., Singer N.G., Smolen J.S., Van Riel P.L., Weisman M.H., Winthrop K.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70 (Suppl. 1): i2-i36
- [24] Hemminki K., Liu X., Försti A., Ji J., Sundquist J., Sundquist K.: Subsequent leukaemia in autoimmune disease patients. *Br. J. Haematol.*, 2013; 161: 677-687
- [25] Hesselstrand R., Scheja A., Akesson A.: Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998; 57: 682-686
- [26] Jiang Y., Zhang R., Zheng J., Liu P., Tang G., Lv H., Zhang L., Shang Z., Zhan Y., Lv W., Shi M., Zhang R.: Meta-analysis of 125 rheumatoid arthritis-related single nucleotide polymorphisms studied in the past two decades. *PLoS One*, 2012; 7: e51571
- [27] Jones M., Symmons D., Finn J., Wolfe F.: Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. *Br. J. Rheumatol.*, 1996; 35: 738-745
- [28] Kassan S.S., Thomas T.L., Moutsopoulos H.M., Hoover R., Kimberly R.P., Budman D.R., Costa J., Decker J.L., Chused T.M.: Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89: 888-892
- [29] Kwiatkowska B., Przygodzka M., Filipowicz-Sosnowska A.: Objawy reumatyczne w chorobach nowotworowych. *J. Oncol.*, 2006; 56: 693-699
- [30] Leandro M.J., Isenberg D.A.: Rheumatic diseases and malignancy - is there an association? *Scand. J. Rheumatol.*, 2001; 30: 185-188
- [31] Lisowska B., Rell-Bakalarska M., Rutkowska-Sak L.: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. *Reumatologia*, 2006; 44: 106-111
- [32] Lo S.F., Wan L., Huang C.M., Lin H.C., Chen S.Y., Liu S.C., Tsai F.J.: Genetic polymorphisms of the DNA repair gene UNG are associated with the susceptibility of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2012; 32: 3723-3727
- [33] Love T., Solomon D.H.: The relationship between cancer and rheumatoid arthritis: still a large research agenda. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: 109
- [34] Medsger T.A.Jr.: Systemic sclerosis and malignancy – are they related? *J. Rheumatol.*, 1985; 12: 1041-1043
- [35] Mellemkjaer L., Andersen V., Linet M.S., Gridley G., Hoover R., Olsen J.H.: Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40: 761-768
- [36] Myllykangas-Luosujärvi R., Aho K., Isomäki H.: Mortality from cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1995; 24: 76-78
- [37] Negro R., Gobessi S., Longo P.G., He Y., Zhang Z.Y., Laurenti L., Efremov D.G.: Overexpression of the autoimmunity-associated phosphatase PTPN22 promotes survival of antigen-stimulated CLL cells by selectively activating AKT. *Blood*, 2012; 119: 6278-6287
- [38] Ognenovski V.M., Marder W., Somers E.C., Johnston C.M., Farrehi J.G., Selvaggi S.M., McCune W.J.: Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J. Rheumatol.*, 2004; 31: 1763-1767
- [39] Pijpe J., van Imhoff G.W., Spijkervet F.K., Roodenburg J.L., Wolbink G.J., Mansour K., Vissink A., Kallenberg C.G., Bootsma H.: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2740-2750
- [40] Pyka J., Horbacz I., Biernacka E., Ząbek J.: The role of anticentromere antibodies in diagnosis of rheumatic and cancer diseases. *Reumatologia*, 2012; 50: 52-56
- [41] Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Yague J., Akasbi M., Bautista R., Ruano M., Claver G., Gil V., Font J.: Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 2005; 44: 89-94
- [42] Rzeszewka E., Puszczewicz M.: Powiązanie między chorobami reumatycznymi i nowotworowymi. *Reumatologia*, 2013; 51: 151-155
- [43] Silman A.J., Petrie J., Hazleman B., Evans S.J.: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 988-992

- [44] Smedby K.E., Hjalgrim H., Askling J., Chang E.T., Gregersen H., Porwit-MacDonald A., Sundström C., Akerman M., Melbye M., Glime-lius B., Adami H.O.: Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 51-60
- [45] Smitten A.L., Simon T.A., Hochberg M.C., Suissa S.: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: R45
- [46] Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A.: Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology*, 2000; 39: 1147-1152
- [47] Szekanecz E., Sándor Z., Antal-Szalmás P., Soós L., Lakos G., Besenyei T., Szentpétery A., Simkovics E., Szántó J., Kiss E., Koch A.E., Szekanecz Z.: Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA 19-9, CA 125, and CA 15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann. NY Acad. Sci.*, 2007; 1108: 359-371
- [48] Szekanecz É., Szekanecz Z., Kiss E., Keszthelyi P., Szűcs G.: Secondary malignancies in systemic sclerosis in Hungarian. *Hung. Rheumatol.*, 2009; 50: 4-9
- [49] Szekanecz É., Szűcs G., Kiss E., Szabó Z., Szántó S., Tarr T., Szántó J., Szekanecz Z.: Secondary malignancies in rheumatoid arthritis in Hungarian. *Lege Artis Med.*, 2008; 18: 886-892
- [50] Szekanecz E., Szucs G., Szekanecz Z., Tarr T., Antal-Szalmás P., Szamosi S., Szántó J., Kiss E.: Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J. Autoimmun.*, 2008; 31: 372-376
- [51] Szekanecz Z., Szekanecz E., Bakó G., Shoenfeld Y.: Malignancies in autoimmune rheumatic diseases – a mini-review. *Gerontology*, 2011; 57: 3-10
- [52] Tarr T., Gyorfy B., Szekanecz E., Bhattoa H.P., Zeher M., Szegedi G., Kiss E.: Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2007; 1108: 76-82
- [53] Tsao B.P.: Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2004; 16: 513-521
- [54] Turesson C., Matteson E.L.: Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology*, 2013; 52: 5-14
- [55] Voulgarelis M., Dafni U.G., Isenberg D.A., Moutsopoulos H.M.: Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 1765-1772
- [56] Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M.: The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 2337-2344

---

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.