

Bölüm 14

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA KANSER

H. Gülşah KARATAŞ¹

GİRİŞ

Romatolojik hastalıklar, otoimmün mekanizma ile karakterize kronik inflamatuvar hastalıklardır ve bu hastalıkların kanser ile ilişkisi çok yönlüdür. Hastalık seyrinde kanser gelişebileceği gibi, kansere bağlı semptomlar da romatolojik hastalıklarla karışabilir. Kimi zaman kanserin ilk bulgusu bir paraneoplastik sendrom da olabilir. Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsüpresyon yapabilen hastalık modifiye edici ilaçlar, özellikle de Tümör Nekrozis Faktör - alfa inhibitörleri (Anti- TNF-alfa) de kansere yatkınlık yaratabilmektedir. Bu hastaların takibinde, hastalığın kendisinin ve kullanılan ilaçların kanser riskini artırması nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Romatolojik hastalıklarda malignite düşündürülen bulgular;

1. Hastanın daha önce kanser tanısı olması,
2. Ailede kanser hikâyesi,
3. Karsinojenlere maruziyet veya karsinojen ilaçlarla tedavi,
4. Romatizmal hastalığın atipik klinik seyri (kilo kaybı, kanamalar, sitopeniler v.b.),
5. Bazı romatizmal hastalıklarda artmış kanser riski (Sjögren sendromu {lenfoma; RF negatifleşmesi}, Romatoid artrit, Dermatomiyozit, Sistemik sklerozis ve Sistemik Lupus Eritematozus gibi),
6. Paraneoplastik sendrom bulgularının varlığı,

KANSERLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Romatoid artrit

Romatoid artrit (RA), kronik sistemik poliartrit ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. RA hastalarında lenfoma, özellikle Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ris-

¹ Doktor Öğretim Görevlisi: Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği. gulsah2206@gmail.com

reder. Kas-iskelet sistemi semptomları malignite ile birlikte görülebildiği gibi, önce veya sonra da ortaya çıkabilir. Altta yatan malignitenin tedavisi ile gerileme gösterir (19). Paraneoplastik sendromlar ayrıntılı olarak başka bir bölümde bahsedilecektir.

ROMATOLOJİK İLAÇLAR VE KANSER

Metotreksat: Metotreksat (Mtx) kullanımı sırasında lenfoma gelişimi için risk artışı bildirilmiştir. RA kendisi de lenfoma için risk oluşturmakla birlikte, Mtx tedavisinin de bu riski artırıcı etkisi ile ilişkili çeşitli sonuçlar vardır (29). Ayrıca Mtx kullanımının melanom dışı cilt kanseri riskini de artırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (30).

Biyolojik tedaviler: Anti-TNF-alfa tedavileri sırasında malignite açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Anti-TNF-alfa tedavisi altındaki bazı RA olgularında kanser tedavinin ilk 6–24 ayında daha fazladır ve bu dönemde en çok diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma görülebilmektedir. Anti-TNF-alfa alan RA olgularında lenfoma gelişme riskinin artmış olduğunu bildiren bazı çalışmalar olsa da, genel görüş anti-TNF-alfa tedavisi alan veya sadece biyolojik dışı DMARD'ları kullananlarda lenfoma görülme sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı yönündedir. Anti-TNF-alfa tedavileri alan hastaların genelde tedaviye dirençli ve daha ağır hastalık aktiviteli RA olguları olduğu ve lenfoma gelişimini belirlemede anti-TNF-alfa tedavisinden ziyade, RA aktivitesinin daha önemli olduğu da unutulmamalıdır (31). Ayrıca melanom dışı deri kanserleri (bazal hücreli kanser ve skuamoz hücreli deri kanseri) sıklığında artış da bildirilmiştir ve ciltteki lezyonların takibi bu hastalar için oldukça önemlidir (32). Son 5 yıl içinde solid organ tümörü, melanom dışı deri kanseri, malign melanom ya da lenfoproliferatif hastalık tanı ve tedavisi olan hastalarda Anti-TNF-alfa tedavisi önerilmemektedir (33). Rituximab, tosilizumab, tofasitinib tedavileri için kanser riskinde artış bildirilmemiştir.

Siklosporin: Siklosporin tedavisi sonrası melanom dışı cilt kanserleri, lösemi ve lenfoma sıklığında normal popülasyona göre artış bildirilmiştir (34).

Siklofosfamid: Romatolojik hastalıklarda kullanılan siklofosfamid tedavisi sonrası mesane kanseri riskinde artış mevcuttur, özellikle hemorajik sistit gelişen vakalarda bu riskin daha da artmış olduğu görülmektedir (35).

KAYNAKLAR

1. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(3):692-701.

2. Hashefi M. The Relationship Between Rheumatologic Disorders and Malignancies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018.
3. Mellemkjaer L, Linet M, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen J. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of Cancer*. 1996;32(10):1753-7.
4. Wilton KM, Matteson EL. Malignancy incidence, management, and prevention in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology and therapy*. 2017;4(2):333-47.
5. Huang W-K, Chiou M-J, Kuo C-F, Lin Y-C, Yu K-H, See L-C. No overall increased risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide dynamic cohort study in Taiwan. *Rheumatology international*. 2014;34(10):1379-86.
6. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(6):1740-51.
7. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(5):1433-9.
8. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3):373-96.
9. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen JE, Bernatsky S. Systemic lupus erythematosus and malignancies: a review article. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;40(3):497-506.
10. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau CA. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(1):45-9.
11. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy? is there an association? *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(4):185-8.
12. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine*. 2009;88(5):284-93.
13. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(6):796-803.
14. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *Southern medical journal*. 2008;101(1):59-62.
15. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(12):852-5.
16. Kaşifoğlu T, Bilge ŞY, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clinical rheumatology*. 2016;35(6):1529-33.
17. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94128.
18. Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda M, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(6):449-53.
19. ELMACI S, DÜZGÜN N. Otoimmün Romatolojik Hastalıklar ve Kanser. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2007;27(4):601-9.

20. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(2):282-91.
21. Manzo C, Natale M. Polymyalgia rheumatica and cancer risk: the importance of the diagnostic set. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2016;8:93.
22. Keith MP, Gilliland WR. Polymyalgia rheumatica and breast cancer. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2006;12(4):199-200.
23. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2015;10(5):e0126016.
24. Silva F, Seo P, Schroeder DR, Stone JH, Merkel PA, Hoffman GS, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(8):2495-503.
25. Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(4):595-8.
26. Conaghan PG, Brooks PM. Rheumatic manifestations of malignancy. *Current opinion in rheumatology*. 1994;6(1):105-10.
27. Bataille R, Manolagas SC, Berenson JR. Pathogenesis and management of bone lesions in multiple myeloma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1997;11(2):349-61.
28. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Current opinion in rheumatology*. 1992;4(1):90-3.
29. Usman A, Yunus M. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(6):1095-7.
30. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(10):1049-57.
31. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. *RAED Journal/RAED Dergisi*. 2017;9.
32. Clark DA. Do anti-TNF- α drugs increase cancer risk in rheumatoid arthritis patients? *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):125-7.
33. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
34. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(2):211-6.
35. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2010;62(1):9-21.