

# Otoimmün Romatolojik Hastalıklar ve Kanser

## AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES AND CANCER: MEDICAL EDUCATION

Dr. Semiha ELMACI,<sup>a</sup> Dr. Nurşen DÜZGÜN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları ABD, <sup>b</sup>İç Hastalıkları ABD, Klinik İmmünoloji ve Romatoloji BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Otoimmün romatizmal hastalık semptom ve bulguları ile malignite arasında iki yönlü ilişki varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı otoimmün romatizmal hastalıkların artmış sıklıkta spesifik malignitelerle birlikteliği bilindiği gibi, birçok malignite çeşitli mekanizmalarla romatizmal hastalığın klinik ve laboratuvar belirti ve bulgularına yol açabilir veya benzer tablolarla ortaya çıkabilir. Bu belirtiler, otoantikör üretimi, paraneoplastik sendromlar, tümör hücrelerinin direkt veya indirekt olarak kemik, eklem ve kasları infiltre etmesi veya kombine kemoterapi sonucu gelişebilir.

Pratisyen hekimlerin ve uzmanların, romatolojik şikayetlerle gelen hastada maligniteden şüphe etmesi veya önceden sistemik otoimmün romatolojik hastalığı olan hastada paraneoplastik bulguları tanınması önemlidir. Kanseri ile ilişkili romatizmal sendromların varlığını fark etmekle erken kanser tanısı mümkün olabilir.

Bu yazıda otoimmün romatizmal hastalıklar ile malign hastalıklar arasındaki ilişki ve klinik bulgu ve belirtiler gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatolojik hastalıklar; paraneoplastik sendromlar

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:601-609**

### Abstract

A variety of clinically significant bi-directional interactions occurs between neoplastic and autoimmune and rheumatic diseases. Some autoimmune and rheumatic diseases are associated with an increased incidence of specific neoplasms. Conversely, many neoplasms by a variety of mechanisms can cause or simulate many autoimmune and rheumatic manifestations/clinical pictures. These features may be the result of generation of autoantibodies, paraneoplastic syndromes, direct infiltration of the bone, joint and muscles or indirect infiltration by the tumor cells or combination chemotherapy.

A high index of suspicion by both the primary care physicians and specialists will enhance the probability of detecting cancer in patients who present with rheumatologic complaints or with systemic autoimmune disorders occurring as paraneoplastic manifestations. Early diagnoses of cancer may be possible through enhanced awareness of cancer-associated rheumatic syndromes.

This paper reviews the types of interactions between autoimmune and rheumatic conditions and neoplastic diseases and their clinical manifestations.

**Key Words:** Rheumatic diseases; paraneoplastic syndromes

**R**omatolojik hastalık semptomları ile karşımıza çıkan kanser olguları olduğu gibi, romatizmal hastalıkların seyri sırasında da kanser gelişmektedir. Otoimmün romatizmal hastalıkların kanser gelişimine bir zemin oluşturabileceği bilgisi, hekimin erken tanı konusunda dikkatli olmasını sağlar. Diğer yandan altta yatan bir malignitenin kas

iskelet semptomları üretebileceği konusunda da bilgilendirilmesi önemli ve gereklidir. Burada kanser ve otoimmün romatolojik hastalıklar ilişkisinde patogenez ve klinik tablolar gözden geçirilmektedir.

### Patogenez

Kanser ve otoimmün romatolojik hastalıklar ilişkisinde bilgiler çok kesin olmamakla birlikte ortak olan bazı öncelikli faktörlerin varlığı dikkati çekmiştir. Bunların başında genetik faktörler ve tetikleyici dış faktörler gelmektedir. İmmün sistemin regülasyon bozukluğu ve bu bozukluğa katkısı olan immün sistemi baskılayıcı tedavi ajanları diğer nedenler arasında sayılabilir.<sup>1,2</sup>

**Geliş Tarihi/Received:** 27.04.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.11.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Nurşen DÜZGÜN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları ABD, Klinik İmmünoloji ve Romatoloji BD,  
ANKARA  
duzgun@medicine.ankara.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

## Genetik Yatkınlık ve Tetikleyici Dış Faktörler

Aslında hem otoimmün hastalıkların hem de malignitelerin etiyolojileri net olarak bilinmemektedir. Bu patolojilerin, genetik yatkınlığı ve immün sistemde fonksiyonel bozukluğu olan bireylerde tetikleyici ajan veya ajanlar sonucu gelişen hastalıklar olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu yazıda genetik yatkınlık başlı başına geniş bir konu olduğundan detaya girmeden başlık olarak verilmiştir. Tetikleyici dış faktörler (virüsler, ultraviyole) hakkında özet bilgiler aşağıdadır.

**-Virüsler:** Birkaç farklı virüsün kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar:

Human T Hücreli Lösemi Virüsü-1: Lenfoblastik lösemi,

Human T Hücreli Lösemi Virüsü-2: Hairy-cell lösemi,

Human Papilloma Virüs: Serviks kanseri,

Ebstein Barr Virüs: Lenfoma.

Sistemik otoimmün hastalıkların patogenezinde virüsler suçlanmıştır, ancak bugüne kadar kesin olarak bir virüs belirlenmemiştir. Cytomegalovirüs ile Sjögren sendromu ve Coxsackie virüs ile polimiyozit/dermatomiyozit arasında muhtemel bir ilişkiden söz edilmektedir. Sjögren sendromu otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklar arasında bir halka olarak kabul edilmekte olup hastalığın başlangıcında bulunan poliklonal gamapati, kronik aşırı B hücre stimülasyonu sonucu klonal malign oluşuma geçebilir. Bu geçişte özellikle EBV ile ilgili viral transformasyonun rolü olduğu ileri sürülmekte ise de, son çalışmalarda EBV'nin romatizmal hastalık seyrinde lenfoma gelişimindeki rolünün sınırlı olduğu savunulmaktadır.<sup>3</sup>

**- Ultraviyole-B:** Ultraviyole-B, deri hücrelerinde DNA hasarına yol açarak melanoma, skuamöz veya bazal hücreli deri kanseri riskini arttırır. Ultraviyole ışınlarının, deri hücrelerinde sitokin üretimini (IL-1, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF gibi) arttırarak sistemik lupus eritematozusu (SLE) tetiklediği bilinmektedir.<sup>4</sup>

## İmmünsüpresif Ajanlar

Romatolojik hastalıklarda kullanılan bazı immünsüpresif ajanlar malignite gelişiminde rol oynayabilir. Azathioprin tedavisinin lenfoma ve yassı hücreli kanser gelişiminde etkisi olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan malignitelerde uygulanan immünoterapi romatizmal hastalık benzeri klinik tablolara da neden olabilir. İnterferon-alfa tedavisi sırasında veya sonrasında antinükleer antikor ve otoimmün hepatit ilişkili otoantikor oluşumu veya otoimmün sendromlar gelişebilir. Mesane malignitelerinde intravezikal olarak uygulanan "bacillus Calmette-Guerin (BCG)"nin, inflamatuvar poliartrite yol açtığı saptanmıştır.<sup>5</sup>

Bu ortak dış faktörlerin hangi bireyde romatizmal otoimmün hastalık, hangilerinde malignite oluşturacağı bireyin genetik yatkınlığına ve immün sistemin dengesine bağlıdır.<sup>6</sup> Sjögren sendromunda B lenfosit hiperaktivitesinin zaman içinde benign poliklonal immünglobulin üretiminden maligniteye dönüşümüyle birlikte lenfoma gelişimi, immün regülasyon bozukluğunun bir örneğidir. Sistemik sklerozisli hastalarda artmış kromozomal kırık oranları, delesyonlar ve fragmanlar gibi genetik hasar kanıtları hem sistemik sklerozise hem maligniteye eğilim yaratabilir.<sup>7</sup>

Otoimmün hastalıklarda bireylerin kalıtsal olarak erken yaşlanan hücre odaklarına sahip oldukları, bu hücrelerin kanser hücrelerine dönüşebildiği, immün sistemin 'gizli-sessiz' maligniteye cevabının, tümör yüküne ve bireyin direncine göre değiştiği ileri sürülmektedir.<sup>8</sup> Bu veriler otoimmünite ve malignite ilişkisine ışık tutarken, romatizmal hastalıklarda bulunan otoantikor pozitifliğinin kanserli hastalarda da artmış sıklıkta saptanması, immün regülasyon bozukluğuna işaret etmektedir.

## İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna ait belirtiler:

### - Malignitelerde otoantikor pozitifliği

Malignitelerde romatolojik hastalıklarla ilgili otoantikorların varlığı pek çok çalışmada bildirilmiştir. Bu otoantikorların çoğu ss-DNA ve histonlara karşı gelişmiştir. Melanoma, akciğer ve serviks kanserlerinde düz kasa karşı antikorlar artmış sıklıkta bulunmuştur. Nükleus proteinlerine

karşı gelişen antinükleer antikor pozitifliği sıklıkla meme, kolon, akciğerin solid tümörleri ve lenfoproliferatif hastalıklarda saptanmıştır.<sup>9</sup> Antinükleer antikor ve anti düz kas antikorlarının meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu, bu antikorların pozitif olduğu hastalarda lokal nükslerin ve metastazların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Malignite ilişkili trombozlu olgularda anti-fosfolipid antikor düzeylerinde artış da dikkati çekmiştir. Bu antikorumun pozitif olduğu 360 hastanın 5'inde (5 yıllık izlem) kanser geliştiği ve bunların 4'ünde Hodgkin dışı lenfoma olduğu rapor edilmiştir. Bu antikorumun pozitif ve negatif olduğu kanserli hastalar karşılaştırıldığında, pozitif olan grupta tromboz riski 2 katı artmıştır.<sup>10</sup> Multiple myeloma, makroglobulinemi ve kronik lenfositik lenfomalı bazı hastalarda saptanan romatoid faktör pozitifliğinin B hücrelerinin malign dönüşümünden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>1</sup>

Malignitede otoantikor gelişme mekanizmasını açıklayabilecek bazı görüşler aşağıda belirtilmiştir:<sup>11</sup>

- Malign bir dokuda artmış lizis (spontan ya da kemoterapiye bağlı) tümör bağımlı antijen salınımına yol açar. Bu antijenlere karşı gelişen antikorların normal doku elemanları ile reaksiyona girmesi otoimmün reaksiyonu başlatabilir.

- Malignitenin kendisi veya kullanılan sitotoksik-immünmodülatör ajanlar, immün sistemde dengelerin değişimine neden olarak (T yardımcı hücre aktivitesinde artma, sitotoksik T hücrelerin baskılayıcı etkisinde azalma gibi) otoimmün reaksiyona zemin hazırlayabilir.

- Malign doku otoantikor üretebilir (B-hücreli lenfomada olduğu gibi). Oтореaktif CD5+ B hücrelerinden kaynaklanan otoantikorlar, Fas/Fas ligand anormallikleri, immün tolerans kaybı veya kronik antijenik uyarı gibi etkenler otoimmün işaretlerin fizyopatolojisinde rol oynayabilir.<sup>12</sup>

Kanserli hastalarda otoantikor sıklığını etkileyen bir diğer faktör yaştır. Kanserlin ileri yaş hastalığı olması ve artan yaşla birlikte, otoantikor titrelerinde yükselme olması otoimmün serolojik belirtiler ile kanser arasındaki ilişkide "yaş" faktörünün önemli olduğunu düşündürmüştür.<sup>11</sup>

## **Malignite İlişkili Romatolojik Tablolar**

Malignite ilişkili romatolojik tablolar geniş bir spekturum oluşturur. Bunun bir ucunda hipertrofik osteoartropati, dermatomyozit gibi sık görülen hastalıklar diğer ucunda eozinofilik fasiit, inklüzyon cisimcikli miyozit gibi daha seyrek görülen hastalıklar bulunur.

Malignite ilişkili romatolojik belirti ve bulgular:

### **1-Romatolojik Hastalıklarda Gizli-Sessiz (=occult) Neoplaziyi Düşündüren Bulgular**

- Hastanın daha önce kanser tanısı olması,
- Ailede kanser hikayesi,
- Karsinojenlere maruziyet (radyasyon, aspest gibi)
- Karsinojen ilaçlarla tedavi: Romatoid artritli hastalarda siklofosamid tedavisi ile kanser riskinin 1.5 katı arttığı ve immünsüpresif tedavi (azathioprin, siklosporin ve anti-lenfosit globulin) alan transplant alıcılarında, lenfoproliferatif hastalık sıklığının arttığı saptanmıştır.

- Romatizmal hastalığın atipik prezentasyonu
- Bazı romatizmal hastalıklarda artmış kanser riski (Sjögren sendromu, romatoid artrit, dermatomyozit, sistemik sklerozis ve SLE gibi)
- Paraneoplastik sendrom bulgularının varlığı
- Malignitenin serolojik belirteçlerinin ve monoklonal hipergamaglobulineminin saptanması.

Bu bilgiler hekimin tanı koymasını kolaylaştıran önemli ipuçlarıdır. Maligniteyi düşündürecek yukarıdaki veriler ve spesifik bulgular olmadıkça, çoğu romatizmal hastalıklarda yoğun bir şekilde kanser araştırılması önerilmemektedir.<sup>13</sup>

### **2-Malign Hastalıklarda Kas-İskelet Sistemi Semptomları (Artrit/Artralji, Miyalji, Yaygın Kemik Ağrıları)**

**Lösemi:** Çocukluk çağı akut ve kronik lösemilerde, özellikle lenfoblastik lösemide kas-iskelet sistemi semptomları siktir.<sup>14</sup> Kemikte ağrı, hassasiyet (metafizlere yakın), artralji ve artrit başlıca semptomlardır. Çocukların %25'inde kemik ağrısı vardır. Hastaların çoğunda asimetrik, zamanla ilerleyici, gezici artrit görülür. Bir kısım olguda

romatoid artrite benzer şekilde küçük ve büyük eklemlerde simetrik tutulum görülebilir. Artrit, lösemi tanısından aylar önce bulunabilir veya hematolojik bozukluklarla birlikte ortaya çıkabilir. Kronik lösemının akut ataklarında da benzer tablo görülür. Sinovyumun lösemik hücre ile direkt infiltrasyonu, periost veya kapsüller infiltrasyona karşı sinoviyal reaksiyon, intra ve periartiküler kemikte periost reaksiyonu, eklem içi kanama ve nadiren kristallere bağlı inflamasyon eklem semptomlarına neden olur. Eklem sıvısında bazen blastik hücreler veya sinovyumda lösemik hücre infiltrasyonu bulunur.

Lösemik artrit, anti-lösemik tedaviye cevap verir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar tek başına yeterli olamaz. Eklem bulgularının kaybolduktan sonra tekrar ortaya çıkması lösemının alevlendiğini düşündürür.

**Lenfoma:** Lenfomada sık görülen eklem semptomu kemik ağrısıdır, kemik tutulumuna işaret eder. Bu durum, ekstra-nodüler yerleşim gösteren lenfomaların %10'ununda bulunur. Seronegatif mono veya poliartiküler artrit, sakroiliit, sinovyumun direkt invazyonu ile gelişen sinoviyal reaksiyonlardır ve az sıklıkta görülür.<sup>15</sup>

**Tümör metastazlarına bağlı gelişen artrit:** Genellikle monoartikülerdir ve en sık diz eklemine tutar. Hastaların çoğundaki primer malignite akciğer ve meme kanseridir. Metastatik iskelet invazyonuna bağlı poliartrit asimetriktir. Romatoid benzeri simetrik, küçük eklem artritleri de görülür. Bu tip hastaların %20'inde romatoid faktör pozitifliği bulunur.<sup>16</sup>

### 3-Malign Hastalıklar ile Romatolojik Hastalıklar Arasında İndirekt İlişkiler (Paraneoplastik Sendromlar)

Kanserli hastalarda direkt tümör invazyonuna bağlı semptomlar gelişebileceği gibi, primer tümör veya metastazdan uzak bir bölgede tümör dokusundan salınan hormonlar, peptidler, otokrin veya parakrin mediyatörler, antikörler ve sitotoksik lenfositler aracılığı ile de semptomlar oluşabilir (= paraneoplastik sendromlar). Bu semptomlar genelde tümör gelişimine paralel seyrederek. Malign neoplazmlarla ilişkili paraneoplastik romatolojik sendromlar arasında inflamatuvar poliartrit, hiper-

trofik osteoartropati, dermatomyozit/ polimiyozit ve paraneoplastik vaskülit en sık olanlardır. Az sayıda görülen paraneoplastik romatolojik tablolar arasında fasiit, pannikülit, eritema nodozum, Raynaud sendromu, dijital gangren, eritromelalji, lupus-benzeri sendrom ve refleks sempatik distrofi sayılabilir. Kas-iskelet sistemi semptomları malignite ile birlikte görülebildiği gibi, önce veya sonra da ortaya çıkabilir. Altta yatan malignitenin tedavisi ile gerileme gösterir. Elli yaş ve üstündeki hastalarda hızlı gelişen inflamatuvar artrit, parmak uçlarında çomaklaşma, yaygın kemik ağrıları, izah edilemeyen vaskülit, kortikosteroid tedavisine dirençli fasiit, vazodilatatör tedaviye yanıt vermeyen Raynaud sendromu, hızlı seyirli dijital gangren veya 'Lambert-Eaton myasthenic syndrome' kanser olasılığını düşündürür.<sup>1,5,13,16,17</sup>

#### Malignite İlişkili Poliartrit

Akut başlangıçlı asimetrik yerleşimli ve alt ekstremite eklemlerinin tutulumu ile kendini gösteren ve ileri yaşlarda ortaya çıkan poliartrit olgularında, romatoid faktörün negatif olması ve histopatolojik olarak non-spesifik sinovit bulgularının varlığı maligniteyi hatırlatmalıdır. Etiyopatogenezde tümör antijenleri ile sinoviyal hücrelerin çapraz reaksiyonu, dolaşan immün komplekslerin sinovyumda depolanması ve hücrel immün sistemde bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Meme kanserinde (%80), solid tümörlerde ve bazı hematolojik malignitelerde inflamatuvar poliartrit görülür.<sup>18,19</sup> Malignite tedavisi ile semptomlar hızla geriler, malignitenin alevlenmesi ve metastaz oluşumu ile tekrar ortaya çıkar.

#### Hipertrofik Osteoartropati

Uzun kemiklerin kronik proliferatif periostiti, el ve ayak parmaklarında çomaklaşma ve oligoartiküler veya poliartiküler sinovitle karakterizedir. Periostit nedeniyle distal eklemlerde şiddetli yanma ve ağrı mevcuttur. Etiyopatogenez belli değildir. Primer tipi herediterdir. Sekonder tipi enfeksiyon (tüberküloz, akciğer apsesi gibi), inflamasyon veya maligniteye bağlı gelişebilir. Semptomlar altta yatan hastalık başlangıcından çok önce ortaya çıkabilir. En sık bronkoalveolar karsinom ile birlikte. Primer akciğer kanserinde

%20 başlangıç bulgusu olup, metastaz gelişimi ve kötü prognozla ilişkilidir. Gastrointestinal, hepatobilyer ve kardiyovasküler sistem malignitelerinde de görülebilir.<sup>20</sup>

### **Kutanöz Lökoklastik Vaskülit**

Palpabl purpura, peteşi, nodül gibi cilt lezyonları ile kendini gösteren kutanöz vaskülitler, cilt belirtileri dışında iç organ vaskülitleri ile de birlikte olup özellikle hematolojik malignitelerde paraneoplastik sendrom olarak ortaya çıkabilir. Kutanöz vaskülit ve lupus-benzeri belirtiler miyelodisplastik sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda görülebilir. Benzer tablo solid malignitelerde de olgu raporları şeklinde belirtilmiştir. Bu olgularda tümör rezeksiyonu sonrası, steroid ile tedaviye gerek kalmadan düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

### **Diğer Neoplastik Bulgular**

#### **Eritema nodozum**

Altı aydan uzun sürmesi sıklıkla kanser ile ilişkili olduğuna işaret edebilir. En sık Hodgkin dışı lenfoma gelişimi ile birlikte dir.

#### **Raynaud sendromu**

Elli yaş üstünde başlaması, ülser ve nekroz ile birlikteliği, malignite habercisi olabilir. Paraproteinemiye sekonder hiperviskozite (Waldenstrom makroglobulinemisi gibi) bu semptomu yol açabilir ve bu grup hastalıkların başlangıç bulgusu olabilir.

#### **Paraneoplastik skleroderma sendromu**

Sklerodermalı hastalarda kanser riski artmış olup özellikle akciğer ve meme kanseri sık görülür. Skleroderma +akciğer kanseri olan tüm olgularda kanser öncesi akciğer fibrozisi gösterilmiştir. Meme kanseri genellikle skleroderma ile eş zamanlı saptanırken akciğer kanseri skleroderma tanısı ile veya tanıdan sonra (2 yıl içinde) gösterilmiştir. Skleroderma öntanısı ile izlenen hastaların bir kısmında, takip sırasında malignite geliştiği ve bu durumun paraneoplastik sendrom olduğu anlaşılmıştır.<sup>22</sup> Skleroderma ile ilişkili paraneoplastik mekanizma henüz tanımlanmamış olmakla birlikte, bu yakın ilişkide ortak genetik zemin veya ortak bir etiyolojik ajan olabileceği düşünülmektedir.

### **Palmar fasiit ve artrit**

Progresif bilateral parmak kontraktürleri, palmar fasya fibrozisi ve artrit ile başlayabilir. En sık over, meme ve gastrik kanserlerde görülür. Bu klinik tablo tüberküloz, tiroid hastalığı, benign over kisti gibi durumlarda da gelişebilir.

### **Kortikosteroid tedavisine dirençli eozinofilik fasiit**

Eozinofilik fasiit; cilt, cilt altı ve derin fasya tabakasında inflamasyonu takiben gelişen fibrozis ile karakterize nedeni bilinmeyen skleroderma benzeri bir tablodur. Hematolojik malignitelerde görülebilir. Steroid tedavisi semptomları giderebilir ve eozinofilide azalma sağlayabilir.

### **Eritromelalji**

Ayak ve ellerde şiddetli ağrı, eritem ve sıcaklıkla karakterizedir. Primer (%59) veya sekonder (%41) eritromelalji tipi olabilir. Sekonder tip, miyeloproliferatif hastalıklarla birlikte bulunabilir (%20).

### **POEMS sendromu**

IgA tipi plazmositomada polinöropati, osteolitik lezyonlar, hepato-splenomegali, lenfadenopati ve skleroderma benzeri özellikler görülür.

### **Lambert-Eaton miyastenik sendromu**

Alt ekstremiteler ve proksimal kaslarda daha belirgin olmak üzere miyalji, kuvvetsizlik, yorgunluk ile karakterizedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde görülebilir.

### **Paraproteinemi**

Romatoid artritli olgularda paraproteinemi ortaya çıkabilir ve lenfoproliferatif malignite gelişimi yönünden risk oluşturur. Lenfoma riski yüksek olan Sjögren sendromunda aralıklı olarak serum protein elektroforez incelemesi monoklonaliteyi saptamak açısından anlamlı olabilir. Bu hastalarda serum IgM düzeyinde azalma, RF pozitifliğinin kaybolması lenfoma gelişmesinin işaretleridir.

### **Sweet sendromu**

Ateş, nötrofili, baş-boyun ve kollarda eritemli ve hassas kutanöz plaklarla kendini gösteren bu sendromda kas-iskelet semptomları görülebilir, özellikle akut miyelositer lösemi ile ilişkilidir.<sup>23</sup>

### Paraneoplastik sendromlarda otoimmün hematolojik bulgular

Genellikle kronik lenfosit lösemi ve B hücreli lenfomada, eritrosit ve trombositlere karşı sıcak-soğuk antikor üretimi sonucu otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni gelişebilir.<sup>24</sup>

#### İdiyopatik membranöz nefropati

En sık akciğer, kolon, mide kanseri ve lenfoproliferatif hastalıklar, özellikle de Hodgkin lenfoma ile ilişkilidir.<sup>25</sup> Hodgkin'li hastalarda %50'ye ulaşan oranda minimal değişiklik gösteren nefropati gelişebilir. Plazma hücre malignitelerinde hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve T hücreli lenfomada fokal segmental glomerülonefrit oluşumuna rastlanmıştır.

### 4. Kemoterapi Sonrası Romatolojik Semptomlar

İlk olarak meme kanserinde kemoterapi sonrası (2-16 ay) artralji, artrit, tenosinovit, miyalji semptomları geliştiği farkedilmiştir. Benzer semptomlar over kanseri ve Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda da gözlenmiştir. Nedeni bilinmemekle birlikte steroid kesilmesi, erken menapoz, siklofosamid ve immün tolerans mekanizmalarındaki bozukluklar olası etkenler olarak öne sürülmüştür.<sup>26</sup>

Kemoterapi/immünoterapi ajanları ile tedavi sonrası görülebilen diğer otoimmün bulgular:

- Raynaud fenomeni: Bleomisin, vinblastin, sisplatin ile tedavi sonrası gelişebilir.
- Dijital iskemi ve nekroz: 5-fluorourasil kullanımına bağlı bildirilmiştir.
- Skleroderma benzeri hastalık: Bleomisin sonrası görülebilir.
- İnterferon-alfa tedavisi: Otoimmün hastalık ve otoantikor gelişimini (tiroid otoantikorları, antinükleer antikor ve otoimmün hepatit ilişkili antikorlar gibi) tetikleyebilir.
- BCG ile immünoterapi uygulananlarda inflamatuvar poliartrit gelişebilir.<sup>15</sup>

### Romatizmal Hastalıklarda Kanser Gelişme Sıklığı

#### Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu primer olarak ekzokrin glandları tutan, kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Lenfoma ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Lenfoid neoplazi, "low-grade marginal zone" lenfoma sık olarak görülür. Başlangıçta otoimmün lenfoproliferasyon ile poliklonal antikor üretiminde artışı takiben dokularda normal görünümüne lenfosit infiltrasyonu gözlenir.<sup>27</sup> Daha sonra atipik özellikte yaygın lenfadenopati (psödolenfoma) gelişir ve serumda monoklonal gamaglobulin artışı saptanır. Sıklıkla psödolenfoma yıllarca devam eder ve sonra malign değişiklikler gelişebilir.<sup>28</sup> On yıldan uzun süredir izlenen Sjögren sendromlu hastalarda lenfoproliferatif hastalıklar, özellikle Hodgkin dışı lenfoma prevalansı %4-10 arasında artmış olup, bu risk normal popülasyona göre 44 kat daha fazladır. Lenfomanın en sık lokalizasyonu lenf nodları, tükürük ve göz yaşı bezleri ve akciğerdir.<sup>29</sup> Lenfoma, Sjögren sendromu tanısından birkaç yıl sonra gelişmekle birlikte herhangi bir zamanda da görülebilir. Bu hastalarda büyümüş tükürük bezleri, splenomegali, lenfadenopati, renal yetmezlik, pulmoner infiltratlar, önceden pozitif olan romatoid faktör, SS-A (La) ve SS-B (Ro) gibi otoantikorların kaybolması, lökopeni, paraproteinemi, artmış serum B<sub>2</sub> mikroglobulin düzeyleri, azalmış serum IgM düzeyi ve idrarda Bence-Jones proteinüri lenfoma gelişimi için haberci olabilirler.<sup>29</sup>

#### Dermatomiyoit/Polimiyoit

Polimiyoit ve özellikle dermatomiyoit yüksek malignite riski taşır. Dermatomiyoitli hastalarda kanser için relatif risk, 2.4-4.4 arasında değişirken, bu oran polimiyoit için 1.7-2.1 olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup> Polimiyoit ve dermatomiyoitli hasta serilerinde kanser görülme oranları %7-28 arasında değişmektedir. Çeşitli malignite tipleri görülmekle birlikte kadınlarda meme, uterus ve over kanseri; erkeklerde akciğer, prostat ve gastrointestinal kanserler ve her iki cinstede de hematolojik maligniteler daha sık görülür.<sup>31</sup> Bu hastalarda kanser riski tanıyı takibeden ilk yılda en yüksektir. Polimiyoitte risk

tanıdan 5 yıl sonra beklenen değerlere gerilerken dermatomyozitte yüksek kalmıştır. Kansere ilişkili dermatomyozitli hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK) çoğunlukla normal sınırlarda, dijital vaskülit ve çok az bir kısmında miyozit-spesifik antikorlar pozitifdir.<sup>31</sup> Artmış kanser riskinin yaşlı popülasyonda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Sitotoksik ajanlarla tedavinin kanser insidansını arttırdığı bu hastalarda henüz gösterilmemiştir. Çocuk olguların hiçbirinde kanser gelişmemiştir.<sup>32</sup> Overlap sendromu olanlarda kanser riski daha az saptanmıştır.<sup>28</sup>

### Sistemik Sklerozis

Bu hastalarda malignite prevalansı %2.6-8.7 arasında değişmekte olup akciğer, meme ve hematopoetik-lenfoproliferatif maligniteler artan oranda görülmektedir.<sup>33</sup> Akciğer kanserinin uzun yıllar skleroderma tanısı olan ve pulmoner fibrozis gelişen hastalarda görülmesi, kanserin hastalığın kendisinden ziyade pulmoner fibrozis ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Pulmoner fibroziste atipik veya displastik değişiklikler kanser gelişmesine yol açabilir. Bu hastalarda yassı hücreli cilt kanseri riskinde de artış görülmüştür.<sup>6</sup>

### Romatoid Artrit

Romatoid artritli hastalarda Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma için artmış risk saptanmıştır. Genel popülasyonla kıyaslandığında lenfositik malignitelerin riski 1.5-8.7 kat artmıştır. Romatoid artrit ve Felty sendromlu erkeklerde lenfoma relatif riski kadınlardan fazladır.<sup>7</sup> Sekonder Sjögren sendromu ve paraproteinemi varlığı riski artırır. Yüksek hastalık aktivitesi, düşük hastalık aktivitesine göre artmış malignite ile birlikte dir. Hastalık süresinden ziyade hastalık şiddeti lenfoma gelişimini daha güçlü etkiler. İlaç yan etkilerini değerlendirmek zorluk gösterir. Romatoid artritte uzun süreli ve yüksek doz azathioprin tedavisi hematopoietik malignite riskini arttırmıştır.<sup>8</sup> Oral siklofosamid tedavisi özellikle cilt ve mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>34</sup> Metotreksatin lenfoma gelişimindeki rolü tartışılmakta olup, destekleyen ve karşı çıkan çalışmalar vardır.<sup>35</sup> Konvansiyonel tedavi alan 800 romatoid artritli hasta grubu ile 757 tümör nekrozis faktör

(TNF)-blokeri kullanan hastalar karşılaştırıldığında, 2. hasta grubunda lenfoma gelişiminde relatif risk artışı olduğu gözlenmiştir (RR:11.5-1.5).<sup>36</sup> Bir başka çalışmada anti-TNF tedavisi alanlarda malignite gelişmediği görülmüştür.<sup>37</sup>

### SLE

SLE'de kanser gelişimi ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. İntravenöz siklofosamid tedavisi alan SLE'li hastalarda servikal intraepitelyal kanser sıklığının arttığı bildirilmişse de, özellikle sitotoksik tedavi ile ilişkili kanser gelişme riskinin açıklığa kavuşması için ileri epidemiyolojik çalışmalar gereklidir.<sup>38</sup> Büyük hasta gruplarını içeren çalışmalarda kanser gelişimi %3.2-11.4 arasında bildirilmiştir, diğerlerinde %1.3-2.6'dır. Bir çalışmada, 21 yıl takip edilen 276 hastanın 15'inde 16 kanser saptanmış ve risk artışı olmadığı bildirilmiştir.<sup>39,40</sup> Bir başka çalışmada 5715 olgunun 31 yıllık takibinde, 443 kanser saptanmış (Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin lenfoma, akciğer ve melanom-dışı cilt kanseri) ve riskte %25 artış rapor edilmiştir.<sup>41,42</sup>

### Polimiyalji Romatika ile Birlikte Görülen Maligniteler

Multiple miyeloma, lenfoma, lösemi, miyelodisplazi gibi hematolojik malignitelerde, böbrek mide, pankreas, prostat, uterus ve over gibi solid tümörlerde polimiyalji romatika bildirilmiştir. Kanserinin kendisinin de polimiyalji semptomları ile başlayabileceği unutulmamalıdır.<sup>41</sup> Malignite ile başlangıç gösteren polimiyalji romatika olguları, sıkça bildirilmiş olup, genç yaş, eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artış ve kortikosteroid tedaviye cevapsızlık durumlarında, özellikle klinik semptomlar da varsa malignite araştırılmalıdır.<sup>43</sup>

### Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler

ANCA ilişkili vaskülitlerden Wegener granülomatozis ve mikroskopik polianjiitis olan 200 hastada sağlıklı bireylere, SLE ve Henoch Schönlein purpuralı hastalara kıyas ile malignite relötif riskinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve malignitenin vaskülit öncesi veya vaskülit ile birlikte saptandığı bildirilmiştir.<sup>44</sup> Diğer bir çalışmada bu grup hastalarda solunum sistemi ve üriner sis-

tem malignitelerin geliştiği ve malignitenin otoantikör yapımını veya vaskülit oluşumunu tetiklediği görüşü benimsenmektedir.<sup>45</sup>

#### KAYNAKLAR

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;60:433-41.
2. Lowitz BB, Casiato DA. Principal of cancer medicine. In: Casiato DA, ed. *Manuel of Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.5 and p.24.
3. Kojima M, Itoh H, Shimizu K, Saruki N, Murayama K, Higuchi K, et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): A clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *Int J Surg Pathol* 2006;14:43-8.
4. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-30.
5. Schwarzer AC, Schrieber L. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:145-54.
6. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: With a review of literature. *Rheumatol Int* 2001;21:106-11.
7. 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.
8. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:750-6.
9. Solans-Laquer R, Perez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Pla V, Rodrigo MJ, Armadans L, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus* 2004;13:159-64.
10. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:447-51.
11. Jardin F, Levesque H, Tilly H. Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne* 2005;26:557-71.
12. Swissa M, Amital-Teplizki H, Haim N, Cohen Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies in neoplasia. An unresolved enigma. *Cancer* 1990;65:2554-8.
13. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
14. Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilario MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J* 2005;123:21-3.
15. Conaghan PG, Brooks PM. Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:105-10.
16. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:90-3.
17. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-33.
18. Düzgün N, Aydınтуğ O, Gül Ü. Paraneoplastik sendromlu bir olgu-Vaka takdimi. *SSK Tıp Bülteni* 1990;8:87-9.
19. Düzgün N, Gürman G, Tokgöz G. Poliartrit ile birlikte giden immünoblastik lenfoma (Bir olgu nedeniyle). *Ankara Üniv Tıp Fak Mec* 1989;42:647-56.
20. Silva L, Andreu JL, Munoz P, Isasi C, Lopez A. Hypertrophic osteoarthropathy associated with gastrointestinal stromal tumour. *Ann Rheum Dis* 2006;65:681-2.
21. Gogia A, Kakar A, Bhalla S, Byotra SP. Leucocytoclastic vasculitis as a presentation of adenocarcinoma rectum. *J Postgrad Med* 2005;51:215-7.
22. Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N, Tamaki K. Pseudo-scleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:381-3.
23. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000;24:83-6.
24. Kaden BR, Rosse WF, Hauch TW. Immune thrombocytopenia in lymphoproliferative diseases. *Blood* 1979;53:545-51.
25. Norris SH. Paraneoplastic glomerulopathies. *Semin Nephrol* 1993;13:258-72.
26. Rezende MC, Maia ADM, Horimoto AMC. Post-chemotherapy rheumatism: An immunological tolerance dysfunction? *Rev Bras Reumatol* 2005;45:43-6.
27. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:317-23.
28. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360-72.
29. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy--is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001;30:185-8.
30. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855-9.
31. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
32. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001;85:41-5.
33. Abu-Shakra M, Guillemain F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460-4.
34. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120-7.



35. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
36. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
37. Thong BYH, Vasoo S, Koh ET. The use of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapies for rheumatoid arthritis in Singapore. *APLAR J Rheumatol* 2006;9:157-60.
38. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004;31:1763-7.
39. 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;61:409-13.
40. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1147-52.
41. Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002;31:66-71.
42. Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-9.
43. Keith MP, Gilliland WR. Polymyalgia rheumatica and breast cancer. *J Clin Rheumatol* 2006;12:199-200.
44. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1532-5.
45. Edgar JD, Rooney DP, McNamee P, McNeill TA. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 1993;40:22-5.