Učestalost malignoma u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u Splitsko-dalmatinskoj županiji

Vuković, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:461978

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Vuković

UČESTALOST MALIGNOMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dijana Perković

Split, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Vuković

UČESTALOST MALIGNOMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Dijana Perković

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1 UVOD 1

1.1 Sistemski eritemski lupus 2

1.1.1 Epidemiologija 2

1.1.2 Etiopatogeneza 2

1.1.3 Klinička slika 3

1.1.4 Dijagnoza 7

1.1.5 Liječenje 9

1.2 Novotvorine 12

1.2.1 Epidemiologija 13

1.2.2 Etiologija 13

1.2.3 Malignomi i autoimune bolesti 13

2 CILJ ISTRAŽIVANJA 15

3 ISPITANICI I POSTUPCI 17

3.1 Ustroj istraživanja 18

3.2 Mjesto istraživanja 18

3.3 Ispitanici 18

3.4 Intervencije, mjerenja i druga opažanja 18

3.5 Statistička analiza 19

4 REZULTATI 20

5 RASPRAVA 31

6 ZAKLJUČCI 36

7 POPIS CITIRANE LITERATURE 38

8 SAŽETAK 46

9 SUMMARY 48
10 ŽIVOTOPIS 50

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dijani Perković na ukazanom povjerenju, posvećenom vremenu, strpljenju i bezrezervnoj pomoći u svakom koraku nastanka ovog diplomskog rada. Od srca zahvaljujem i svojoj obitelji, dečku Andriji i prijateljima na svoj pruženoj podršci tijekom svih godina moga studiranja.

1 UVOD

1.1 Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE) je autoimuna bolest obilježena kroničnom upalom, stvaranjem velikog broja protutijela, aktivacijom komplementa i depozitima imunokompleksa koji dovode do oštećenja tkiva i organa. Radi se o bolesti nepoznatog uzroka koja ovisi o interakciji gena i okoliša. Klinički tijek je obilježen naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama (1, 2).

1.1.1 Epidemiologija

Prevalencija se razlikuje u odnosu na dob, spol, rasu i geografsku rasprostranjenost. Bolest u 80-90% slučajeva pogađa žene. Najčešće oboljevaju žene fertilne dobi te je omjer žena naspram muškaraca 12:1. Bolest se može javiti i u djece te starijih osoba. Što se žena tiče, maksimalna incidencija je u dobi od 15-44 godine, a prevalencija 45-64 godine. Bijela rasa je nešto rijeđe pogođena nego crna i žuta. Najveću prevalenciju bolesti nalazimo na području SAD-a i Francuske (3).

1.1.2 Etiopatogeneza

Sistemski eritemski lupus je bolest nepoznate etiologije koju odlikuje široki spektar kliničkih manifestacija. Na pojavu bolesti najvjerojatnije utječe interakcija genteskih i okolišnih čimbenika (2). U prilog genetskim faktorima govori češće pojavljivanje bolesti u monozigotnih blizanaca nego u dizigotnih te činjenica da braća i sestre bolesnika koji boluju od SLE-a 30 puta češće oboljevaju nego osobe koje nemaju brata ili sestru zahvaćenog bolešću. Najčešće se radi o poligenetskom nasljeđivanju, međutim bolesnici koji su homozigoti za deficijenciju ranih komponenti komplementa razvijaju bolest. Najopsežnija istraživanja su napravljena na genima iz skupine glavnog sustava histokompatibilnosti (MHC) i do sada je pokazana povezanost između nastanaka bolesti i nekih humanih leukocitnih antigena (HLA) drugog razreda kao što su DR2 i DR3. Drugi razred HLA se također povezuje i s nekim protutijelima kao što su protutijelo na Smithov antigen (anti-Sm), protutijelo koje se povezuje uz Sjogrenov sindrom (anti-SSA/anti-Ro i anti-SSB/anti-La), protutijelo na ribonukleoproteine (anti-nRNP) i protutijelo na deoksiribonukleinsku kiselinu (anti-DNA). Spominju se i HLA trećeg razreda, primarno geni koji kodiraju komponente komplementa. Najčešći biljeg je za komponentu komplementa C4A-nula (C4AQO) koji se nalazi u 50% bolesnika (4).

Utjecaj okoliša je za sada još uvijek relativno nepoznat, ali se najčešće spominje utjecaj ultravioletnog (UV) zračenja i virusa. Više od 70% bolesnika pokazuje znakove fotosenzitivnosti, a Eppstein-Barrov virus je identificiran kao mogući čimbenik u nastanku bolesti potencirajući proizvodnju interferona α (IFN α) (5).

Pretpostavlja se da i horomoni igraju određenu ulogu u nastanku bolesti s obzirom na to da se bolest primarno pojavljuje u žena i da je pojava bolesti prije puberteta i nakon menopauze rijetka te da bolesnici koji boluju od Klinerfelterova sindroma karakterziranog hipergonadotropnim hipogonadizmom češće oboljevaju. U bolesnika koji boluju od SLE-a često uočavamo poremećaj metabolizma estrogena s povećanim stvaranjem 16alfa hidroksiestrona (4). Također dvije studije su pokazala da žene koje uzimaju oralne kontraceptive ili nadomjesnu hormonsku terapiju imaju nešto veći rizik za razvoj bolesti (6, 7).

1.1.3 Klinička slika

SLE se prezentira vrlo raznolikom kliničkom slikom te zahvaća različite organe i organske sustave. Može započeti kao bolest jednog organa ili odmah kao multisistemska bolest. Tijek i težina bolesti variraju od blage kliničke slike pa sve do teške, brzoprogresivne bolesti s letalnim ishodom. Klinički tijek bolesti je najčešće obilježen naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama (8-11).

Na početku bolesti najčešće se javljaju opći simptomi, a potom i simptomi različitih organa i organskih sustava kao što su: mišićno-koštani, koža i sluznice, bubrezi, središnji i periferni živčani, plućni, gastrointestinalni, kardiovaskularni i hematološki.

Od općih simptoma najčešće se pojavljuju umor, vrućica, artralgija te gubitak na težini (12). Umor, kao najčešći opći simptom, može biti uzrokovan aktivnom fazom bolesti, lijekovima, životnim navikama ili fibromialgijom. Kada se javlja u aktivnoj fazi tada je udružen s ostalim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima. Vrućica je najčešće je posljedica aktivne faze bolesti, infekcija i uzimanja lijekova (13).

Važnost općih simptoma se temelji na tome da su oni često incijalni simptomi, no zajednički su raznim autoimunim, infektivnim i endokrinim bolestima pa SLE može ostati neprepoznat (12).

Artritisi i artralgije, osteonekroza i miopatije su uobičajene manifestacije zahvaćenosti mišićno-koštanog sustava. Bolesnici se najčešće javljaju zbog bolova u zglobovima. Može biti zahvaćen bilo koji zglob no obično se radi o zahvaćenosti malih zglobova šaka i koljena.

Radi se o neerozivnom artirtisu no on ipak može biti deformirajući zbog toga što dolazi do zadebljanja sinovije proksimalnih interfalangealnih zglobova i tetivnih ovojnica što dovodi do subluksacija i kontraktura. Miopatije mogu biti posljedica izravne zahvaćenosti mišića bolešću, ali i posredovane lijekovima. Najrjeđa koštano-mišićna manifestacija je osteonekroza koja najčešće pogađa glavu femura. Njena patogeneza još je uvijek nedovoljno razjašnjena, a povezuje se uz visoke doze kortikosteroida (14, 15).

Zahvaćenost kože iznimno je važan simptom u SLE-u s obzirom da spada u dijagnostičke kriterije. Jedan od njih je „leptirasti“ osip kojeg prepoznajemo po eritemu obraza i nosa. Uobičajeno traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana te može biti praćen svrbežom ili biti bolan. Veliki broj bolesnika se žali na pojačanje simptoma nakon izloženosti suncu ili pojavu osipa na dijelovima tijela koji su bili izloženi. Ova pojava se naziva fotosenzitivnošću. Diskoidni osip je također česta kožna manifestacija, a javlja u obliku crvenih diskoidnih plakova prožet šupljinama na mjestima folikula dlake te zacjeljuje od središta prema periferiji ostavljajući središnji ožiljak. Diskoidni osip je važan jer može biti dio slike SLE-a, ali se može pojaviti i kao zasebni entitet bez zahvaćanja drugih organa. Postoje i nespecifični kožni simptomi koji se rjeđe pojavljuju kao što je Raynaudov fenomen, livedo retikularis, vaskulitisi, neožiljkasta alopecija te ostali (16-18).



Slika 1. Bolesnik s leptirastim osipom – eritem obraza i nosa

Preuzeto sa:

http://emedicine.medscape.com/article/332244-clinical

Bubreg je najčešće zahvaćeni visceralni organ. U gotovih svih pacijenata biopsijom bubrega se mogu dokazati depoziti imunoglobulina, ali samo 50% njih pokazuje kliničke simptome (19). Najčešće se radi o asimptomatskoj proteinuriji te hematuriji (20). Lupusna nefropatija se javlja već u prvim godinama nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Može se razviti zbog glomerulonefritisa uzrokovanog depozitima imunoglobulina, ali također i zbog ekstraglomerularne tubulointersticijske upale i vaskulopatije (16). Važno je redovito kontrolirati ove bolesnike jer su bubreženo zatajenje i sepsa jedni od najčešćih uzroka smrti, a početak bubrežne bolesti je često asimptomatski. Bolesnike koji pokazuju znakove zahvaćenosti bubrega treba bioptirati jer nam nalaz biopsije ukazuje na prognozu bolesti te ima terapijske implikacije (21, 22).

Neurološke manifestacije lupusa se javljaju u oko 25-75% bolesnika. Može zahvatiti sve dijelove neurološkog sustava i prezentirati se na različite načine što otežava postavljanje dijagnoze (16). Pretpostavlja se da bi razlog ovako čestoj zahvaćenosti živčanog sustava mogao biti u tome što se anti-DNA antitijela koja se javljaju u SLE mogu vezati i na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore za koje se inače veže glutamat te poticati apoptozu (1). Jedna druga studija je pokazala da bolesnici sa zahvaćenim neurološkim sustavom često imaju povišene razine antifosfolipidnih antitijela, a sekundarni antifosfolipidni sindrom može dovesti i do cerebrovaskularnog inzulta (16). S obzirom na širok spekatar mogućih manifestacija najčešće postoji podjela na neurološke (koje bi obuhvaćale zahvaćenost CNSa i perifernih živaca) te psihijatrijske afekcije kao što su kognitivni poremećaji, psihoze i depresija (23, 24). SLE može biti okidač i za nastanak epileptičnih napadaja i tada se češće povezuje uz antifosfolipidni sindrom nego cerebralni vaskulitis. Najčešće prijavljena neurološka manifestacija jest glavobolja, a javljuju se i transverzalni mijelitis, optička neuropatija, demijenilizirajući poremećaji, itd (1).

Plućne manifestacije se mogu javljati u aktivnom obliku SLE, ali neke od njih su potpuno neovisne o aktivnosti bolesti. Najčešće se javlja pleuritis, ali također dolazi i do pojave penumonitisa, plućne hemoragije, plućne embolije i plućne hipertenzije. Pleuritis se uobičajeno javlja kao asimpotomatska i obostrana bolest. Pneumonitis u akutnoj formi je važan zbog toga što ga treba razlikovati od infektivnog pneumonitisa (25, 26). Plućna hemoragija, plućna embolija i plućna hipertenzija često u podlozi imaju vaskulitis plućnih krvnih žila. Radi se o nešto rijeđim pojavama, ali bitnim zbog toga što mogu biti životno ugrožavajuće (16).

Promjene u gastrointestinalnom sustavu javljaju se u oko 30% pacijenata i to najčešće u obliku mučnine, dispepsije, bolova u trbuhu i proljeva (27). Oralne ulceracije su jedna od važnijih manifestacija pa se tako nalaze i među jedanaest kriterija za postavljanje dijagnoze SLE-a koju je postavilo Američko udruženje reumatologa (*American College of Rheumatology*, ACR) (1). Lupusni peritonitis se može javiti kao prvi simptom bolesti, a ako mu se pridruži vaskulitis može doći do perforacije crijeva ili pseudoopstrukcije. Jetreni enzimi povišeni su u oko 50% pacijenata. Do jetrenog oštećenja često dolazi zbog toksičnog dijelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova koje bolesnici koriste, ali moguća je i pojava lupusnog hepatitsa (28, 29).

Zahvaćanje kardiovaskularnog sustava uključuje endokarditis, miokarditis, perikarditis i koronarnu srčanu bolest (25, 30). U 10% bolesnika nađu se promjene na endokardu. Lupusni endokarditis je neinfektivne etiologije i naziva se Liebmann-Sacksov endokarditis. Smatra se da je njegova patogeneza povezana s antikardiolipinskim protutijelima koji imaju utjecaj na zgrušavanje krvi te izravnim oštećenjima valvularnog aparata. Primjećena je i pojava ubrzane ateroskleroze u bolesnika koji boluju od SLE-a, koja nije u korelaciji s uobičajenim faktorima rizika za aterosklerozu. Stoga neke studije prepozanju SLE kao zasebni faktor rizika koji zbog svojih imunoloških promjena dovodi do izravih oštećenja endotela krvnih žila (1, 16, 30, 31).

Hematološki poremećaji očituju se anemijom, leukopenijom i trombocitopenijom. Anemija se može razviti zbog različitih uzorka, ali za SLE je najvažnija ona koja se javlja u aktivnom obliku bolesti, a to je autoimuna hemolitička anemija. Ona je posredovana protutijelima usmjerenima prema antigenima na eritrocitima pa se može dokazati pozitivnim Coombsovim testom. Ostali oblici su anemija kronične bolesti, anemija u sklopu bubrežnog zatajenja i anemija uzrokovana lijekovima.

Leukopenija se najčešće pojavljuje u aktivnom periodu bolesti i očituje se povećanom sklonošću infekcijama.

Trombocitopenija se povezuje s antikardiolipinskim protutijelima, ali također je bitno spomenuti i imunu trombocitopeniju koja nastaje zbog protutijela na antigene trombocita. Razlika među njima je prvenstveno u liječenju, gdje trombocitopenija uzrokvana antikardiolipinskim protutijelima ovisi o liječenju osnovne bolesti, a za imunotrombocitopeniju su potrebne veće doze glukokortikoida ili uključenje drugih imunosupresivnih lijekova (32-36).

1.1.4 Dijagnoza

Dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa postavlja se temljem kliničke slike, laboratorijskih parametara, detaljnim pregledom svih organskih sustava, a povremeno i invazivnim metodama kao što su biopsija bubrega, punkcija ascitesa i biopsija kože.

Do nedavno u rutinskoj praksi su se najčešće koristili dijagnostički kriteriji postavljeni od strane ACR-a 1982. godine koji su revidirani 1997. godine (37). Za postavljanje dijagnoze bolesnik je trebao zadovoljiti barem 4 od sveukupno 11 kriterija (serozitis, oralne ulceracije, artritis, fotosenzitivnost, hematološki poremećaji, bubrežne promjene, antinuklearna protutijela (ANA), imunološki poremećaji, neurološki poremećaji, leptirasti i diskoidni osip). Ovi kriteriji su doneseni prema najčešće zastupljenim kliničkim i laboratorijskim manifestacijama bolesti i prvotno su služili za standardizaciju kohorti bolesnika u kliničkim ispitivanjima SLE-a. Pokazalo se da ovakav način probira bolesnika pokazuje 85% osjetljivost i 95% specifičnost (38). Internacionalna skupina liječnika (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, SLICC) donijela je 2012. godine novu reviziju ACR kriterija (Tablica 1). Identificirali su 17 kriterija, a za uključivanje bolesnika potrebno je zadovoljiti minimalno 4 kriterija pod uvjetom da jedan od njih mora biti klinički i jedan imunološki kriterij te uvode opciju dijagnosticiranja lupusnog nefirtisa ukoliko je nefritis dokazan biopsijom, a bolesnik ima pozitivne ANA ili protutijela na dvostruku uzvojnicu deoksiribonukleinske kiseline (anti-ds-DNA). Ovi novi kriteriji pokazuju veću osjetljivost nego ACR kriteriji (39).

Tablica 1. SLICC klasifikacijski kriteriji za SLE 2012. godine

Klinički kirteriji	Imunološki kriteriji
1. Akutni kožni lupus	1.ANA
2. Kronični kožni lupus	2.Anti-dsDNA
3. Oralni ulkusi	3.Anti-Sm
4. Neožiljkavajuća alopecija	4.Antifosfolipidna antitijela
5. Sinovitis koji zahvaća 2 ili više zglobova	5.Snižen komplement
6. Serozitis	6.Pozitivan direktni Coombosv test
7. Bubrežne promjene	
8. Neurološki promećaji	
9. Hemolitička anemija	
10. Leukopenija	
11. Trombocitopenija	

Uz anamnezu i klinički pregled u postavljanju dijagnoze kao i u praćenju i kontroli bolesti pomažu različite laboratorijske pretrage koje mogu biti nespecifične i specifične za SLE (40).

U nespecifične pretrage spada kompletna krvna slika s naglaskom na anemiju, leukopeniju i trombocitopeniju. Također za praćenje aktivnosti bolesti važno je kontrolirati sedimentaciju eritrocita kao i razine reaktivnog proteina C (CRP). Sedimentacija je upalni parametar koji nažalost nije specifičan za SLE pa može i ne mora biti znak egzacerbacije bolesti. CRP ne pokazuje značajnija odstupanja u aktivnoj bolesti, ali je zato koristan u identificiranju interkurentnih infekcija (41-43).

Kod sumnje na fosfolipidni sindrom koriste se testovi koagulacije uz testove na antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulans i ß2 glikoprotein 1. Analiza sedimenta urina, kreatinina i ureje u serumu, klirens kreatinina i ukupne proteinurije je potrebno kod sumnje na bubrežno oštećenje. Osim toga neophodno je određivanje jetrenih enzima zbog mogućeg toksičnog oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima te lipidograma s obzirom na dokazanu ubrzanu ateroskolerozu u bolesnika koji boluju od SLE-a (28-31, 44).

Kada govorimo o specifičnim testovima najčešće se misli na određivanje različitih antitijela. Većina antitijela koje detektiramo također nisu specifična za SLE, ali u kombinaciji s kliničkom slikom mogu biti od velike koristi u postavljanju dijagnoze (40).

Većina bolesnika koja boluju od SLE-a imaju pozitivna ANA te se ona najčešće određuju u ovih bolesnika. Ona predstavljaju antitijela na bilo koju komponentu jezgre (nukleinske kiseline, proteine i nukleoproteinske komplekse). Imaju veliku osjetljivost, ali malenu specifičnost i zato ih je nužno uvijek promatrati u sklopu kliničke slike. Za njihovo dokazivanje najčešće koristimo test indirektne imunoflorescencije te se pozitivnim nalazom smatra visina titra protutijela 1:160 (40, 45, 46).

Anti-dsDNA antitijela povezujemo uz sistemski eritemski lupus, lupus nefritis, ali ne i kožne oblike lupusa. Radi se o protutijelima na dvostrukospiriliziranu DNA. Postoji nekoliko testova za dokazivanje ovih protutijela kao što su imunoenzimski test (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA), test imunoflorescencije s *Crithidia Luciliae,* Farov imunopertipicitacijski test. Većina njih ima dobru specifičnost, ali nešto manju osjetljivost. Anti-dsDNA antitijela nisu trajno pozitivna u bolesnika koji boluju od SLE-a pa ih se tako

često ne može dokazati u remisiji bolesti. Stoga su nam korisna za praćenje aktivnosti bolesti i prevenciju relapsa (47, 48).

Ekstraktibilna nuklearna antitijela (ENA) su naziv za sedam različitih antijela: SS-A (anti-Ro), SS-B (anti-La), nRNP (U1-nRNP), Smith (Sm), antitijelo na DNA topoizomerazu 1 (Scl 70) i antitijelo na histidil-tRNA sintetazu (Jo-1).

Anti-Ro i anti-La mogu biti pozitivna kod SLE, ali također i u Sjogrenovu sindromu. Mogu se detektirati pomoću različitih testova, ali u uporabi je najčešće ELISA test. Ova antitijela nisu korisna u praćenju aktivnosti bolesti, ali su često pozitivna kod subakutnih kožnih oblika lupusa i kongenitalnih srčanih blokova(49, 50).

Anti-Sm i anti-RNP antitijela se najčešće pojavljuju skupa jer su oba proteina sastavni dio malih nuklearnih ribonukleoproteina (sn-RNP). Anti-Sm antitijelo je visko specifično i povezuje se gotovo isključivo uz SLE. Ova antitijela dokazujemo ELISA testom, imunoblotingom i imunodifuzijom. Porast titra protutijela povezuje se uz aktivnost bolesti te egzacerbaciju. Anti U1-nRNP je najčešće pozitivno u miješanoj bolesti vezivnog tkiva(51, 52).

Antifosfolipidna antitijela kao što su antikardiolipinska antitijela (aCL), lupusni antikoagulans (LAC) i anti ß2-glikoprotein 1 su faktori rizika za tromboembolijske incidente. Njihova pojava ne znači da bolesnik nužno boluje od antifosfolipidnog sindroma. Također postoje i slučajevi kada se SLE komplicira trombozama iako su antifosfolipidna antitijela negativna. Oko 25% pacijenata koju boluju od SLE-a su pozitivni na anti ß2-glikoprotein 1. Titar antifosfolipidnih protutijela varira ovisno o aktivnosti bolesti (40, 53-55).

Deficit ranih komponenti komplementa povezan je s nastankom SLE-a. Njihove snižene vrijednosti govore i u prilog aktivnosti bolesti. Rutinski se prate razine C3 i C4, ipak komponenta C3 nešto vjerodostojnije korelira s aktivnošću bolesti. Snižene vrijednosti C3 se povezuju i uz bubrežna oštećenja (56).

1.1.5 Liječenje

Liječenje SLE-a je veoma kompleksno i uključuje lijekove kao što su steroidni i nesteroidni protuupalni lijekovi i imunomodulatori s obzirom da je u podlozi bolesti prvenstveno upala.

Cilj liječenja SLE-a jest omogućiti što dugotrajnije preživljenje, držati aktivnost bolesti na minimumu, spriječiti oštećenje ciljnih organa i poboljšati kvalitetu života (57). Način liječenja i odabir terapije ovisi o aktivnosti bolesti i zahvaćanju ciljnih organa. Posebni naglasak je na preventivnim mjerama kao što su fotoprotekcija, prestanak pušenja, pravilna prehrana i fizička aktivnost (2).

Nesteoroidni protuupalni lijekovi (NSAID) imaju blagi protuupalni i analgetski učinak i većinom se daju bolesnicima s blažom kliničkom slikom SLE-a prije nego im se uvede glukokortikoid (58).

Antimalaraci kao što su klorokin i hirdoklorokin se koriste u terpaiji blažih oblika SLE-a kao i nestroidni antireumatici. Antimalaraci djeluju na način da inhibiraju djelovanje fagosoma i aktivaciju Toll-like receptora (TLR) što dovodi do smanjene aktivnosti IFN-alfa i smanjene proizvodnje protutijela na vlastite antigene (59). Također imaju povoljan učinak na lipidni profil bolesnika, smanjujući razine ukupnog kolesterola i triglicerida. Neke studije su dokazale i smanjenu pojavu tromboembolijskih incidenata u bolesnika koji su bili na terapiji antimalaricima. Sveukupno gledajući antimalaraci djeluju pozitivno na smanjenje aktivnosti bolesti (60).

Glukokortikoidi igraju važnu ulogu u liječenju SLE-a. U uporabi su dugi niz godina i koriste se kod gotovih svih manifestacija bolesti (61).

Imaju jak antiupalni učinak, djelujući na stečenu i prirođenu imunost. Inhibiraju B i T stanične odgovore kao i funkcije monocita i neutrofila djelujući prvenstveno na aktivnost nuklearnog faktora kapaB (59). Iako SLE pokazuje dobar odgovor na primjenu glukokortikoida, zbog njihovih brojnih nuspojava ove lijekove treba koristiti oprezno. Najčešće se preporučuje njihova primjena u akutnim egzacerbacijama bolesti uz davanje što nižih doza, a uz pozitivan terapijski odgovor (61).

Imunosupresivni lijekovi su u upotrebi zadnjih tridesetak godina i prvenstveno se koriste za teže oblike bolesti sa zahvaćanjem bubrega ili CNS-a (58).

Pulsna terapija ciklofosfamidom uz primjenu kortikosteroida je jedna od najčešće upotrebljivanih terapijskih shema za lupusni nefritis. Pokazuju dobre učinke na postizanje remisije, ali se ne preporučuju za terapiju održavanja s obzirom na nuspojave u koje spadaju neplodnost, hemoragijski cistitis te pojava infekcija i malignoma.

Mofetil mikofenolat se metabolizira u mikofenoličnu kiselinu koja inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu, enzim koji sudjeluje u sintezi purina i najčešće se koristi u bolesnika s transplantiranim organima. U terapiji SLE-a ga prvenstveno koristimo za liječenje nefritisa koji ne odgovaraju na liječenje ciklofosfamidom i kortikosteroidima (62).

Azatioprin, purinski analog, ima važnu ulogu u liječenju SLE-a. Koristi se u liječenju lupusnog nefritisa, ali također i u bolesnika s čestim relapsima bolesti.

Intravenski imunoglobulini su još jedna terapijska opcija u liječenju SLE-a. Radi se o krvnom pripravku s visokom dozom imunoglobulina pripravljenog od plazme većeg broja donora krvi. Točan mehanizam djelovanja još nije u potpunosti jasan, ali se smatra da suprimiraju aktivnost B limfocita. Intravenski imunoglobulini ne spadaju u prvu liniju liječenja, ali se mogu koristiti u liječenju teške trombocitopenije, vaskulitisa i neuroloških manifestacija bolesti (59, 63).

Biološka terapija je novi pristup u liječenju SLE-a. S obzirom da B limfociti imaju središnju ulogu u patogenezi bolesti idealno bi bilo djelovati na one limfocite koji reagiraju na autoantigene i prezentiraju ih T limfocitima. Za sada razvijeni lijekovi djeluju prvenstveno na površinske antigene limfocita B kao što je CD 20 (rituximab, ofatumumab) i CD 22 (epratuzumab). Posebni naglasak se stavlja na rituximab, kimerično monoklonsko protutijelo. Primjenjuje se u liječenju SLE-a refrakternog na uobičajenu terapiju, neuropsihijatrijskim manifestacijama te lupusnog nefritisa. Problem nastaje u bolesnika koji stvaraju humana antikimerična protutijela pa lijek postaje nedjelotvoran (59, 62).

LJP 394 (Abetimus) je lijek dizajniran da prevenira renalne komplikacije u bolesnika s nefritisom, no zbog neučinkovitosti istraživanja su prekinuta.(62)

Belimumab je humano monoklonsko antitijelo koje smanjuje broj B limfocita i imunoglobulina na način da inhibira djelovanje aktivatora B stanica (BAFF). BAFF omogućava aktiviranim autoreaktivnim B stanicama da izbjegnu mehanizme imunosnog sustava i povećava im izglede za preživljavanje te smanjuje toleranciju na vlastite antigene što vodi do pojave SLE-a. Pretklinička ispitivanja su pokazala da bolesnici imaju povišene razine BAFF-a te da on korelira s razinama anti-dsDNA. On je jedini biološki lijek odobren od Američke agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) i Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA) za liječenje SLE-a. Pokazao je dobar učinak na kožne i zglobne manifestacije, ali ne i na lupus nefritis te zahvećenost centralnog živčanog sustava (64).

Atacicept je još jedno monoklonsko protutijelo koje ima učinak na BAFF put, ali također i na ligand koji inducira proliferaciju B stanica (APRIL). Studije su pokazivale dobre rezultate, ali zbog njegovog specifičnog djelovanja na plazma stanice kojima je potreban APRIL dolazi do značajnog smanjenja imunoglobulina pa se kao nuspojava javljaju učestale infekcije. (59)

Jedna od ideja je bila i pokušati prekid komunikacije među B i T limfocitima. U toj komunikaciju najvažniju ulogu igra CD 40 ligand pa je razvijeno humano monoklonsko protutijelo usmjereno na ovaj ligand. No, istraživanja nisu polučila veći uspjeh.

Postoje i lijekovi koji izravno djeluju na citokine koji djeluju kao posrednici među imunim stanicama. Rađene su studije na lijekovima koji bi inhibirali interferon gama, interleukin 6, interleukin 18, TNF te mnoge druge. Neki od njih su pokazali dobre rezulate, ali se povezuju s razvojem antinuklearnih protutijela i lupusom izazvnog lijekovima (62).

Pokušalo se i s hormonskom terapijom s obzirom na predominatno oboljevanje žena fertilne dobi, ali nisu polučeni značajniji uspjesi (62).

Transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica spada u eksperimentalni oblik liječenje pacijenata s refrakternom bolešću (65).

1.2 Novotvorine

Novotovrine su patološke tvorbe koje nastaju kao posljedica prekomjerne proliferacije maligno transformiranih stanica. Nazivaju se još i neoplazama ili tumorima, a kada se radi o zloćudnim tumorima rabi se i nazivi rak te malignom (66). Svim vrstama raka zajedničko je da nastaju od zdravih stanica organizma procesom koji nazivamo zloćudnom pretvorbom (67).

Maligni tumori rastu mnogo brže od benignih tumora, a rast im je inflitrativan što znači da razaraju tkivo organa u kojem su nastali. Šire se u okolna tkiva, a mogu se proširiti i krvlju ili limfom u druge dijelove tijela što se naziva metastaziranjem (66).

1.2.1 Epidemiologija

Rak je značajan javnozdravstveni problem zbog toga što je drugi najvažniji uzrok smrti iza bolesti srca i krvnih žila. Incidencija i mortalitet raka u porastu su gotovo u cijelom svijetu (67). Tako je prema podacima Udruge za istraživanje raka u Velikoj Britaniji 2012. godine zabilježeno 14.1 milijun novootrkivenih rakova u svijetu, a 8.2 milijuna ljudi je umrlo od raka te iste godine.

Stopa incidencije u Hrvatskoj za 2014. godinu je iznosila 500,2/100 000. S tim da nešto češće oboljevaju muškarci nego žene (53:47). Te iste godine od raka je umrlo 13 939 osoba u Hrvatskoj, a stopa mortaliteta je iznosila 325,3/100 000 (68). Najčešća sijela u muškaraca redom su traheja, bronh i pluća, prostata i kolon, a u žena dojka, traheja, bronh i pluća te kolon (68).

1.2.2 Etiologija

Smatra se da zloćudna stanica nastaje akumulacijom brojnih oštećenja koja su zbog nekog razloga izbjegla stanične mehanizme popravka oštećenja te dovela do zloćudne pretvorbe. Najčešće se radi o oštećenju dviju velikih skupina gena: gena supresora tumora i antionkogena. Ti geni su odgovorni za regulaciju staničnog ciklusa, programiranu staničnu smrt i stabilnost genoma. Oštećenja mogu nastati tijekom života pod utjecajem različitih okolišnih čimbenika ili mogu biti prisutna već u zametnim stanicama i prenositi se na potomke.

Uzroci nastanka tumora najčešće nisu poznati, ali se njihova pojava povezuje uz različite čimbenike rizika koji mogu biti povezani sa stilom života kao što su pušenje i konzumacija alkohola, okolišne čimbenike kao što su Sunčevo zračenje i aflatoksin. Osim toga nastanak malignih bolesti može biti povezano s profesionalnom izloženošću kao što su azbest i etilvinil-klorid te biološkim čimbenicima kao što su Epstein-Barrov virus i humani papilomavirus (HPV) (67).

1.2.3 Malignomi i autoimune bolesti

Autoimune bolesti su posljedica disfunkcije imunog sustava koja vodi do pojave kronične upale i oštećenja različitih organa. Postoji nekoliko razloga zbog kojih bi autoimune bolesti pogodovale nastanku malignih tumora. Poremećaj u radu imunog sustava povećava mogućnost da abnormalne stanice izbjegnu mehanizme nadzora te nastave razvijati maligne

klonove i u konačnici dovedu do kliničke pojave raka. Razvoju malignoma pogoduje i kronična upala zbog povećanog stvaranja citokina i faktora rasta koji ubrzavaju tumorski rast (69, 70).

Također, imunomodulacijski lijekovi koji se koriste u terapiji autoimunih bolesti dovode do slabljenja imunog odgovora i povećane mogućnosti za nastanak malignih tumora (71).

Ne pojavljuju se sva maligna oboljenja s jednako povećanom učestalošću u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, a neka maligna oboljenja se mogu točno povezati uz određene autoimune bolesti.

U bolesika koji boluju od reumatskog artritisa se prvenstveno primijetila povećana učestalost limfoma, posebice Non-Hodgkinovog (NHL), dok je u bolesnika sa sistemskom sklerozom primjećena povećana učestalost raka pluća.

Bolesnice koje boluju od dermatomiozitisa i poliomiozitisa imaju nešto veću incidenciju karcinoma jajnika i grlića maternice (70).

Jednako kao i uz reumtaski artritisi, uz SLE se najčešće povezuje povećana učestalost NHL-a i to difuznog B velikostaničnog. U općoj populaciji taj podtip čini oko 30% svih NHL-a, a u bolesnika sa SLE-om 50% (72). Nadalje, bolesnici sa SLE-om češće imaju ekstranodalan oblik bolesti, što je samo po sebi loš prognostički znak, te se limfomi javljaju u naprednijim stadijima bolesti (73). Još uvijek se ne zna zbog čega točno bolesnici sa SLE-om češće oboljevaju od NHL-a. Postoji mnogo hipoteza od kojih su najčešće: zajednička genteska predispozicija, kronična stimulacija imunog sustava te poremećaj u radu imunog sustava (74). Karcinom pluća se također dovodi u vezu sa SLE-om, posebice adenokarcinom. Kao glavni čimbenik rizika se spominje pušenje s obzirom da je kod bolesnika sa SLE-om koji puše primjećena četverostruko veća pojavnost ovog karcinoma nego kod bolesnika sa SLE-om koji su nepušači. Također, kronična upala koja je sastavni dio SLE-a, ponavljanim oštećenjem DNA može dovesti do plućne fibroze, a potom i do nastanka karcinoma.

Povećana učestalost cervikalne displazije kod žena koje boluju od SLE-a je također predmet istraživanja. Nije do kraja razjašnjeno radi li se o posljedici imunosupresivne terapije, s obzirom da je uočeno da bolesnice koje su isključivo na kortikosteroidnoj i terapiji antimalaricima rjeđe oboljevaju nego bolesnice koje su primale ciklofosfamid (75). Postoji i mogućnost da su ove bolesnice zbog svog slabijeg imunog odgovora podložnije infekciji HPV-om (76).

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

U bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti uključujući i SLE je primjećena povećana učestalost malignih oboljenja. Stoga je cilj ovog istraživanja bio utvrditi učestalost i klinička obilježja malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om koji su liječeni i kontrolirani na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split u desetogodišnjem periodu te ih usporediti s podatcima iz literature.

3 ISPITANICI I POSTUPCI

3.1 Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje se ubraja u temeljna istraživanja, a s obzirom na nepostojanje intervencije istraživača, radi se o opažajnom istraživanju. Nadalje, s obzirom na vremensku orijentaciju spada u retrospektivna istraživanja.

3.2 Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.3 Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici koji se liječe i kontroliraju u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju. Kriterij uključenja u istraživanje je bila jasna dijagnoza SLE-a prema revidiranim ACR kriterijima i dob iznad 18 godina. Ukupno je uključen 271 bolesnik koji su zadovoljili navedene kriterije.

Korištena je medicinska dokumentacija iz ambulanti, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016.

3.4 Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Iz povijesti bolesti prikupljeni su različiti podaci kao što su: dob i spol za bolesnike bez malignoma te uz to, vrijeme dijagnoze SLE-a i trajanje bolesti, vrijeme pojave malignoma, lokalizacija malignoma, pH nalaz malignoma, pušenje, vrijednosti ANA, dsDNA, ENA i jesu li u terapiji korišteni kortikosteroidi i imunosupresivi za skupinu pacijenata koja uz SLE ima i malignom.

Za vrijeme prikupljanja podataka oni su unošeni u programski paket Microsoft Office odnosno Microsoft Excel, program za izradu tabličnih proračuna.

3.5 Statistička analiza

U analizi je korišten Hi kvadrat test, Fisher egzaktni test, T-test, te testiranje razlika u proporcijama. Hi kvadrat testom kao i Fisherovim egzaktnim testom testira se zavisnost obilježja, odnosno testira se povezanost među nenumeričkim vrijednostima (npr. spol i SLE). T-testom testira se razlika u numeričkoj vrijednosti s obzirom na kategorijsku varijablu koja se pojavljuje u dva oblika (npr. SLE i maligni tumor uz SLE). Testom razlike u proporciji testira se zastupljenost odabranog obilježja. Analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12. Zaključci su doneseni pri razini pouzdanosti od 95%.

4 REZULTATI

U ovo opažajno istraživanje uključen je 271 bolesnik s dijagnozom SLE-a od kojih je 26 bilo muškog spola (9,59%), a 245 ženskog spola (90,41%). Prosječna dob bolesnika bila je 49,45 ± 14,56 godina. Od 271 bolesnika, njih 24 je imalo maligni tumor, 3 je bilo muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). Tablica 2 prikazuje pojavnost tumora u tih bolesnika.

Tablica 2. Pojavnost tumora u bolesnika sa SLE-om

Vrsta i pojavnost tumora		
	Broj bolesnika s tumorom/ukupan broj bolesnika sa SLE-om	Postotak bolesnika sa tumorom
Benigni tumori	16/271	5,90%
Maligni tumori	24/271	8,85%

SLE-sistemski eritemski lupus

U 16 bolesnika nađeno je 18 dobroćudnih novotvorina, a u 24 bolesnika je nađeno 27 malignih novotovorina.

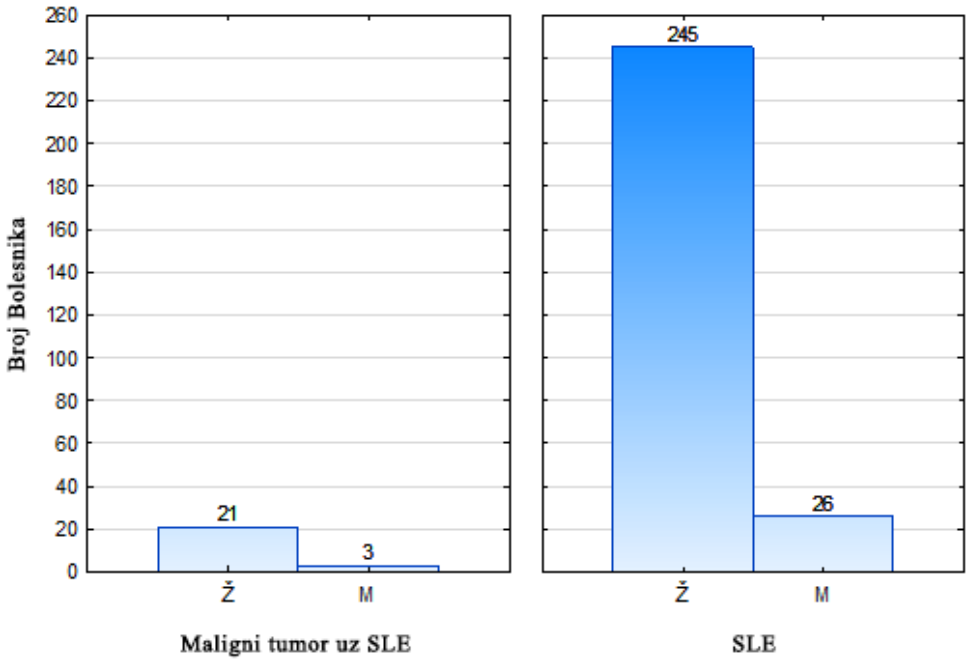
Tablica 3 i Slika 2 prikazuju razlike u spolu bolesnika koji boluju samo od SLE-a i onih koji uz SLE imaju i malignom.

Tablica 3. Raspodjela prema spolu bolesnika sa SLE-om te SLE/malignom

	Spol - Ž	**Spol - M**	**Ukupno**
maligni tumor i SLE	21	3	24
Postotak (%)	87,50%	12,50%	
SLE	224	23	247
Postotak (%)	90,69%	9,31%	
Ukupno	245	26	271

SLE-sistemski eritemski lupus

Maligni tumori su češći u žena sa SLE-om (87,50%) u odnosu na muškarce (12,50%) što je odraz odnosa žena (90,69%) i muškaraca (9,21) općenito među 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).

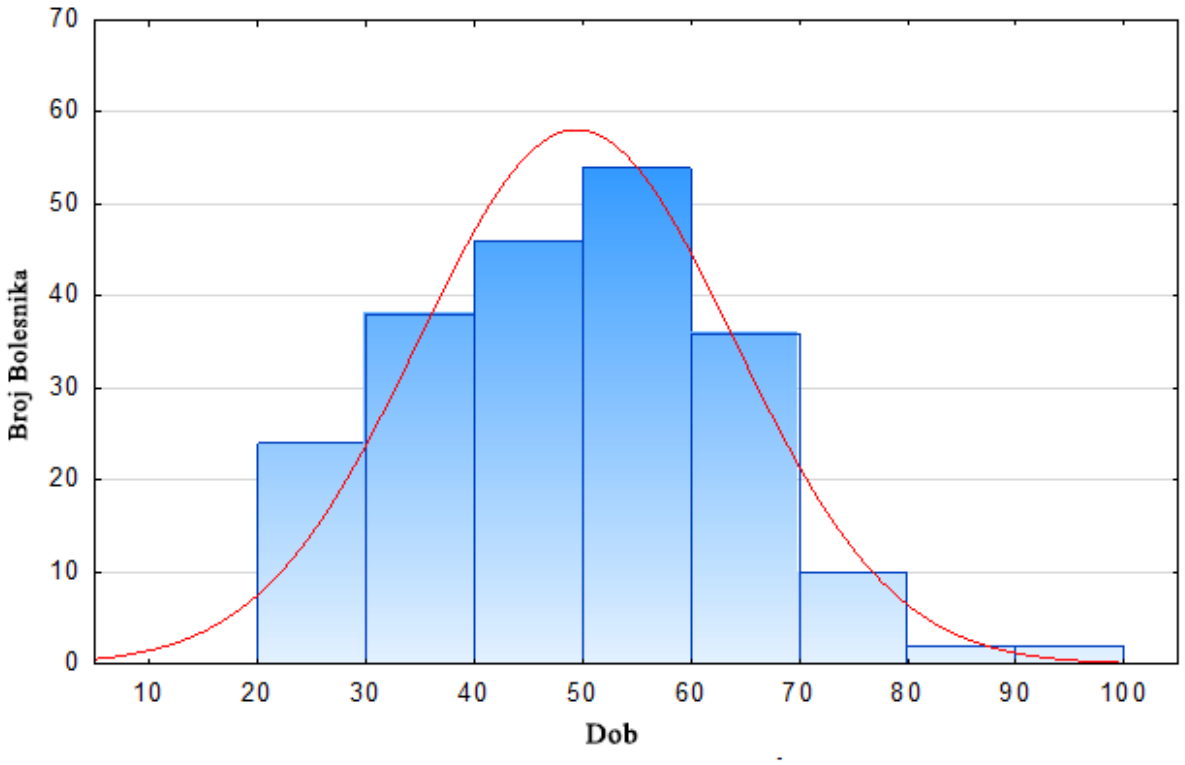


Slika 2. Raspodjela prema spolu bolesnika sa SLE-om i bolesnika koji uz SLE imaju malignom.

Prosječna dob bolesnika sa SLE-om je bila 50 godina (Tablica 4), a najveći broj bolesnika je bio u dobi između 40 i 60 godina (Slika 3).

Tablica 4. Dob bolesnika koji boluju od SLE-a.

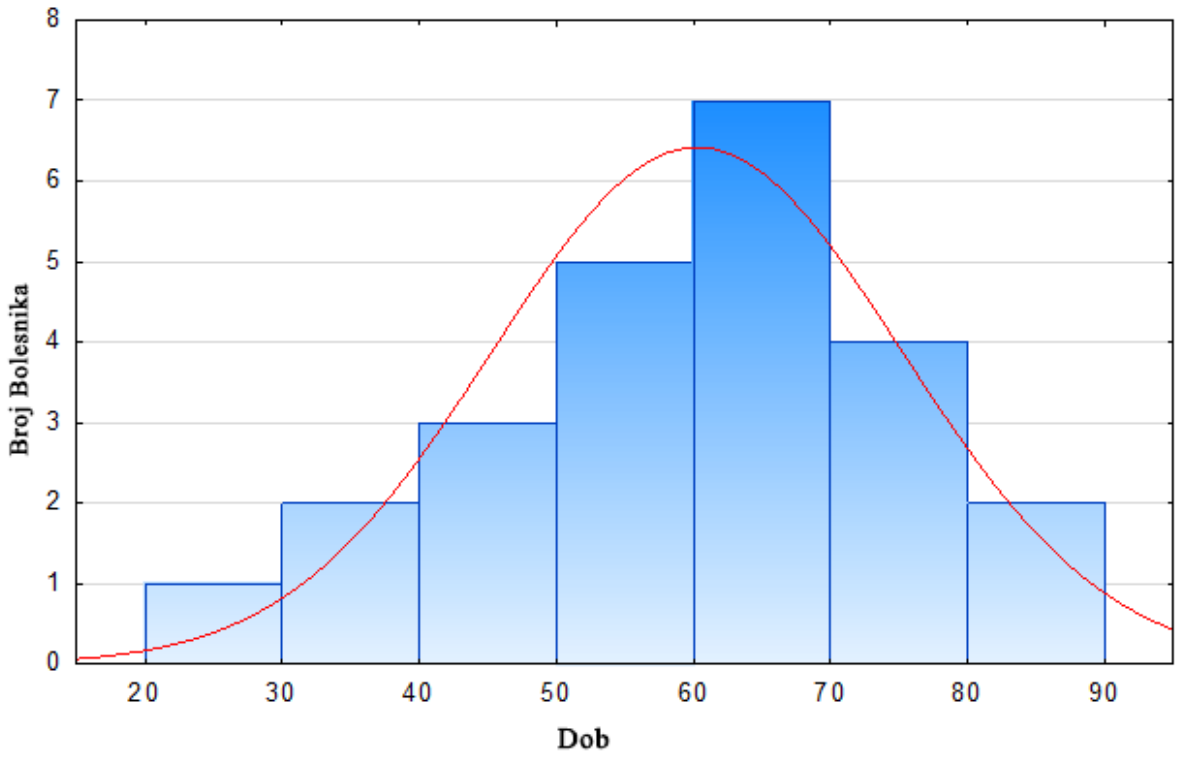
	N	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Coef.Var.
Starosna dob	247,00	49,45	50,00	51,00	21,00	93,00	14,56	29,44



Slika 3. Dob bolesnika koji boluju od SLE-a

Tablica 5. Dob bolesnika koji boluju od SLE-a i malignoma.

	N	Mean	Median	Mode	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Coef.Var.
Dob	24,00	60,25	63,00	59,00	30,00	89,00	14,92	24,76



Slika 4. Raspodjela prema dobi bolesnika koji boluju od SLE-a i malignoma.

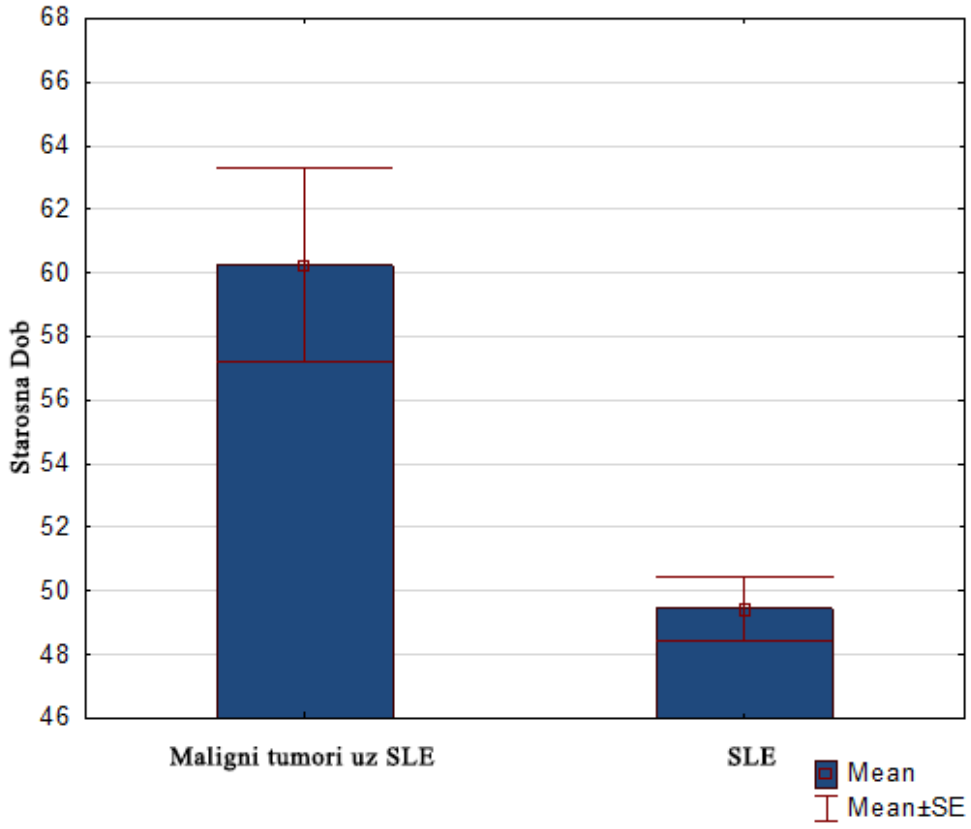
Prosječna dob bolesnika koji uz SLE imaju malignu bolest je 60 godina, a raspon dobi ovih bolesnika je od 30 do 89 godina. Najzastupljeniji su bili bolesnici između 60 i 70 godina. Uspoređujući starosnu dob pacijenata sa malignim tumorima uz SLE i onima koji imaju samo SLE može se uočiti da maligne tumore uz SLE u prosjeku imaju starije osobe.

Tablica 6. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i malignomima u SLE

	Mean –SLE+ maligni tumori	**Mean – SLE**	**t-value**	**df**	**P**	**N – SLE+maligni tumori uz**	**N – SLE**
Dob	60,25	49,45	3,43	234	0,00*	24	247

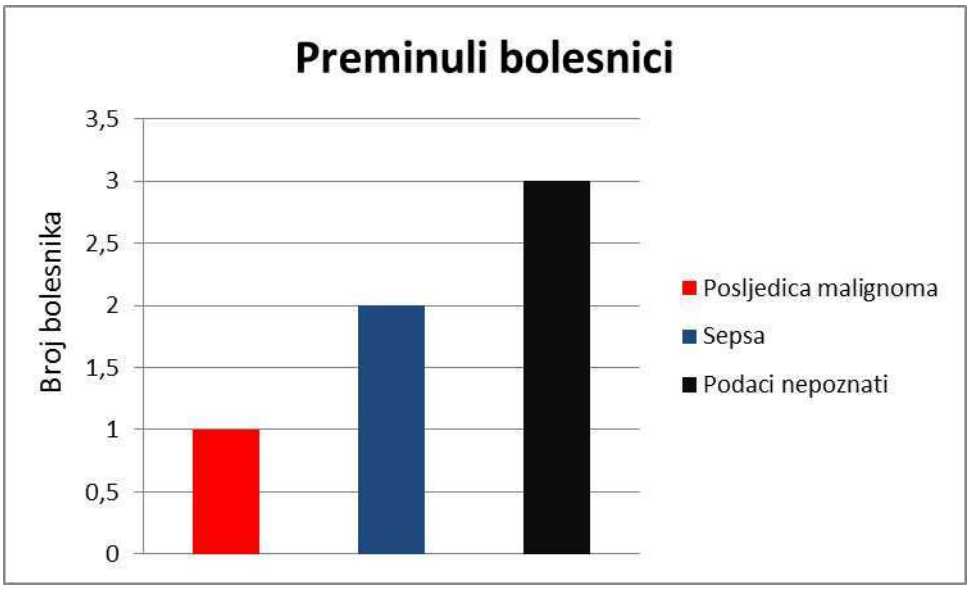
T-test; SLE: sistemski eritemski lupus

Bolesnici koji imaju malignu bolest uz SLE su značajno stariji od bolesnika koji boluju samo od SLE-a (t=3,43; p<0,001) (Tablica 6). Rezultat je prikazan i grafički (Slika 5).



Slika 5. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i bolesnika sa malignomom u SLE-u

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



Slika 6. Preminuli bolesnici u skupini sa SLE-om i malignomom

U četiri bolesnika (16,67%) je dijagnoza malignoma postavljena prije oboljevanja od SLE-a, a u preostalih 19 bolesnika (79,19) nakon postavljanja dijagnoze SLE-a (Tablica 7).

Tablica 7. Distribucija frekvencije postavljanja dijagnoze malignoma prije SLE-a.

Dijagnoza malignoma prije SLE-a	broj bolesnika	%
DA	4	16,67
NE	19	79,17
Nedostaje podatak	1	4,17
Ukupno	24	100,00

SLE: sistemski eritemski lupus

Dakle, najveći broj bolesnika je malignom dobilo nakon postavljanja dijagnoze lupusa. O jednom promatranom pacijentu nemamo valjanje podatke o vremenu dobivanja SLE-a i malignoma uz SLE.

Prema lokalizaciji maligna bolest najčešće zahvaća grlić maternice (25%), potom štitnjaču (12,50 %), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojku (8,33%). Prema organskim sustavim najčešće su zahvaćeni spolni organi, ukupno 9 bolesnica i 1 bolesnik, potom probavni sustav s 4 bolesnice (Tablica 8).

Tablica 8. Lokalizacija malignoma

Lokalizacija malignoma	broj bolesnika	%
melanom kože	1	4,17
grlić 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
non Hodgkinov limfom	1	4,17
valuvla Bauchini	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

Tri bolesnice su imale dva maligna oboljenja. Jedna bolesnica je imala karcinom bubrega, a potom je razvila karcinom mokraćnog mjehura, druga je imala karcinom grlića maternice, a zatim i karcinom jajovoda, a treća je istodobno imala intraepitelnu neoplaziju vulve i grlića maternice.

Tablica 9. Učestalost pojedinih patohistoloških nalaza.

Patohistološki nalaz	**broj bolesnika**	**%**
karcinom	20	83,33
melanom	1	4,17
limfom	1	4,17
intraepitelna neoplazija	4	16,67

Prema patohistološkom nalazu može se uočiti da najveći broj bolesnika ima karcinom (83,33%; p<0,001) (Tablica 9).

Tablica 10. Zastupljenost pušača.

Pušenje	**broj bolesnika**	**%**
DA	9	37,50
NE	13	54,17
nedostaje podatak	2	8,33
Ukupno	24	100,00

Većina bolesnika sa SLE-om i malignomima su bili nepušači (54,17%), no razlika nije statistički značajna (p>0,1). Rezultati su prikazani u Tablici 10.

Promatrani su i određeni laboratorijski parametri kao što su ANA, dsDNA i ENA antitijela prikazani u Tablicama 11, 12 i 13.

Tablica 11. Prisutnost ANA antitijela u bolesnika sa SLE-om i malignomima.

	broj bolesnika	**%**
Pozitivna ANA	19	79,17
Negativna ANA	4	16,67
Nedostaje podatak	1	4,17
Ukupno	24	100,00

ANA-antinuklearna antitijela

Najveći broj bolesnika sa SLE-om i malignomima su ANA pozitivni (79,17%; p>0,01). Rezultati su prikazani u Tablici 11.

Tablica 12. Prisutnost ds-DNA antitijela u bolesnika sa SLE-om i malignomima.

	broj bolesnika	**%**
Pozitivna anti ds-DNA	11	45,83
Negativna anti ds-DNA	12	50,00
Nedostaje podatak	1	4,17
Ukupno	24	100,00

ds-DNA-dvostruko spirilizirana deoksiribonukleinska kiselina

Negativna ds-DNA protutijela je imalo 50% bolesnika sa SLE-om i malignomima.

Tablica 14. Prisutnost ENA antitijela u bolesnika sa SLE-om i malignomom.

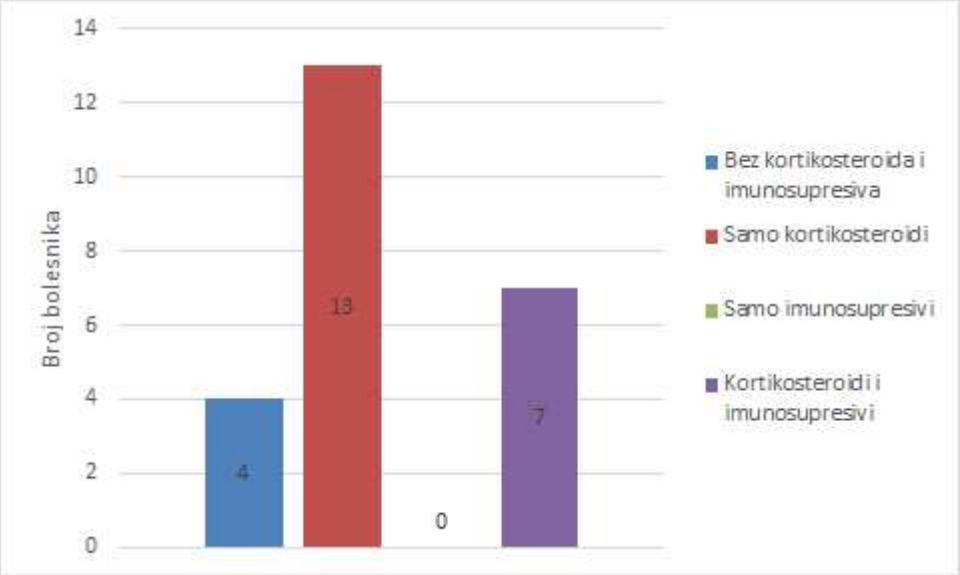
	broj bolesnika	**%**
Negativna ENA protutijela	4	16,67
Pozitivna ENA protutijela	19	79,17
Nedostaje podatak	1	4,17
Ukupno	24	100,00

ENA-ekstraktibilna nuklearna antitijela

Pozitivna ENA protutijela je imalo 19 bolesnika sa SLE-om i malignomima (79,17%). Dakle, značajna većina bolesnika koji imaju malignom uz SLE ima pozitivnu ENA vrijednost (p>0,01)

Tablica 16. Uporaba kortikosteroidne i imunosupresvine terapije u bolesnika sa SLE-om i malignomima.

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%



Slika 15. Uporaba kortikosteroidne i imunosupresvine terapije u bolesnika sa SLE-om i malignomima.

Većina bolesnika je bila na terapiji kortikosteroida bez uporabe imunosupresiva (54,16%), ali se ne radi o statistički značajnoj većini u odnosu na bolesnike s drugim terapijskim opcijama.

5 RASPRAVA

Povećana učestalost pojave malignih tumora u bolesnika s autoimunim bolestima je primjećena prije više desetaka godina i brojna su istraživanja objavljena na tu temu. Također je poznato da je pojavnost i smrtnost od zloćudnih bolesti u svijetu i kod nas u uzlaznoj putanji. Stoga je cilj ovog istraživanja bio utvrditi učestalost i klinička obilježja malignih tumora u bolesnika koji boluju od SLE-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji, a kontroliraju se i liječe u KBC-u Split. S obzirom da se inače radi o rijetkim bolestima istraživan je desetogodišnji period.

U skupini od 271 pacijenta nađeno je 18 dobroćudnih novotvorina u 16 bolesnika i 27 zloćudnih novotvorina u 24 bolesnika. Omjer dobroćudnih naspram malignim novotvorinama se ne podudara s našim očekivanjima i rezultatima jedne španjolske studije iz 2013. godine (Hidalgo-Condea i suradnici). Naime oni su u skupini od 175 bolesnika pronašli 35 tumora u 28 bolesnika, a svega 9 tumora je bilo maligno, 4 otkrivena prije postavljanja dijagnoze SLE-a, a 5 nakon (77). To bi se moglo objasniti nepotpunim povijestima bolesti iz kojih su vađeni podaci te činjenicom da bolesnici dobroćudne tumore smatraju manje bitnima pa ih rjeđe prijavljuju svojim liječnicima reumatolozima.

Maligni tumori su pronađeni u 24 bolesnika sa SLE-om (8,85%) ali ne možemo sa sigurnošću reći radi li se o povećanoj incidenciji oboljenja nego u općoj populaciji s obzirom da se rezultati ne mogu standardizirati zbog nedostatka podataka. Dvije studije koje su najsličnije našoj po broju bolesnika i broju utvrđenih malignoma; Hidalgo-Condea i suradnici iz 2013. te Sultan i suradnici iz 2000. nakon standardizacije rezultata gube značajnu razliku te ne dokazuju povećanu incidenciju malignoma u bolesnika sa SLE-om. U istraživanju Hidalgo-Condea i suradnika omjer izgleda za malignome iznosi 3.5 [95% *confidence interval* (CI) 1.5–7.9], odnosno rizik za oboljevanje od malignoma u bolesnika sa SLE-om je četiri puta veći nego što se bilježi u njihovoj populaciji dok se rezultati nisu standardizirali i pri čemu se izgubila statistička važnost. Sultan i suradnici su u skupini od 276 bolesnika sa SLE-om pronašli 16 malignoma u 15 bolesnika. Pet malignoma je otkriveno prije postavljanja dijagnoze SLE-a pa su ih isključili iz statističke analize za izračun rizika od obolijevanja. U konačnici standardizirani omjer incidencija (SIR) je iznosio 1.16 (95% CI 0.56–2.13, $p < 0.05$) pa rezultati nisu dokazali povećan rizik od oblijevanja u bolesnika sa SLE-om. (77, 78). No za razliku od njih velike multicentrične studije kao što je ona Bernatskya i suradnika iz 2005. koja je obuhvatila 9,547 bolesnika iz 23 centra i zabilježila pojavu 431 malignoma, dokazuju povećanu učestalost pojave malignoma u bolesnika sa SLE-om [(SIR) za sve malignome 1.15 (95% CI 1.05–1.27)], a posebice za hematološke novotvorine i NHL (79). Također i meta analiza Caoa i suradnika iz 2014. koja je obuhvatila 59,662 bolesnika,

pokazuje povećanu učestalost pojave malignoma [omjer rizika (*risk ratio*, RR) 1.28 (95% CI, 1.17–1.41)] i to ne samo hematoloških novotvorina već i karcinoma kao što su karcinom grkljana, pluća, jetre, vagine/vulve te štitnjače (80).

U našem istraživanju je među bolesnicima koji su uz SLE imali utvrđen i malignom 21 ženskog spola (87,50%), a 3 muškog spola (12,50%). Ovi rezultati su očekivani i u skladu su sa znatno većom učestalošću SLE-a u žena. Naime, bolest u 80-90% slučajeva zahvaća žene (3). U našoj studiji je u skupini bolesnika sa SLE-om bez malignoma 90,69% žena. Raspodjela bolesnika prema spolu je istovjetna onoj u španjolskom istraživanju iz 2013. godine gdje je od 175 bolesnika 158 ženskog spola (90%) te veoma slična istraživanju Sultana i suradnika gdje žene čine 93,5% bolesnika (77-79).

Rezultati ove studije su pokazali da od malignoma značajno oboljevaju stariji bolesnici sa SLE-om ($p<0,001$). Za razliku od drugih sličnih studija, naši su ispitanici nešto stariji u objema promatranim skupinama što može biti samo odraz stanja dobne razdiobe populacije u Hrvatskoj, ali možda i dužeg preživljavanja naših bolesnika. Prosječna dob bolesnika u istraživanju Hidalgo-Condea i suradnika je 39±21 godina (77, 78).

U skupini bolesnika s malignomom ukupno je umrlo 6 bolesnika. Jedna je bolesnica preminula od posljedica malignoma, dvoje ih je preminulo nevezano za malignom, a za troje bolesnika podaci nisu dostupni. U istraživanju Sultana i suradnika 6 bolesnika je umrlo od posljedica malignoma, odnosno u 22,6% slučajeva uzrok smrti je bio malignom. Što se španjolskog istraživanja tiče, oni su zabilježili 14 smrtnih slučajeva u skupini od 175 bolesnika sa SLE-om, ali nitko nije preminuo od posljedica malignoma.

Od 24 bolesnika s malignomom njih 4 je malignom dobilo prije postavljanja dijagnoze SLE-a, a 19 nakon postavljanja dijagnoze. Za jednog pacijenta nemamo podatake o vremenu pojave malignoma i postavljanja dijagnoze SLE-a.

Što se tiče vrste i lokalizacije malignih tumora naše je istraživanje pokazalo širok spektar pojavnosti uključujući: melanom kože, karcinome grlića maternice, jajovoda, vulve, maternice, dojke, štitnjače, pluća, bubrega, mokraćnog mjehura, prostate, valvule Bauchini, debelog crijeva, rektuma i kože te kroničnu mijeloičnu leukemiju i non Hodgkinov limfom. Najučestalijom lokalizacijom malignoma se pokazao grlić maternice sa sveukupno 6 zahvaćenih bolesnica (25%). Neke od njih su imale razvijene karcinome grlića dok su druge bile konizirane već zbog intraepitelne neoplazije. U istraživanju Hidalgo-Condea i suradnika karcinom grlića maternice je bio najučestaliji u bolesnika koji su malignom imali prije postavaljanja dijagnoze SLE-a, no u skupini bolesnika kojima je malignom otkriven nakon SLE-a najučestaliji malignom je karcinom dojke. Sultan i suradnici su također zabilježili

najveći broj karcinoma dojke, ali kada su standardizirali rezultate i usporedili rizike za oboljevanje opće populacije sa bolesnicima sa SLE-om, jedini malignom za koji su dokazali povećan rizik od obolijevanja je bio NHL. Njihovi podatci se podudaraju s onima metaanalize Bernatskya i suradnika u kojoj je SIR za obolijevanje od NHL-a iznosio 3.64 (95% CI 2.63–4.93).

Naši podatci se razlikuju od podataka Registra za rak u Hrvatskoj za opću populaciju u 2014. godini. Prema tim podatcima je karcinom grlića maternice na četvrtom mjestu zastupljenosti kod žena, a najčešći je karcinom dojke. Razlog tome bi mogao biti nacionalni program ranog otkrivanja tumora koji se provodi za ovaj karcinom u Hrvatskoj, ali također i povećana sklonost infekciji HPV-om u žena koje boluju od SLE-a (81). Idući po zastupljenosti malignoma u naših bolesnika čine karcinomi štitnjače (12,5%), potom karcinomi pluća (8,33%) i karcinomi kolona (8,33%). Do sada rađena istraživanja u svijetu najčešće povezuju SLE uz hematološke novotvorine, posebice NHL. Primjerice Bernatsky i suradnici opisuju hematološke novotvorine kao najzastupljenije u bolesnika sa SLE-om [SIR 2,75]. Slični rezultati su u istraživanju Abu-Shakra i suradnika iz 1996. godine (SIR 5.38 za hematološke malignome) kao i meta analize Caoa i suradnika (RR 5.40 (95% CI, 3.75–7.77) za NHL) (79, 80, 82). U našem istraživanju su nađena dva hematološka malignoma, jedan slučaj kronične mijeloične leukmije i jedan slučaj non Hodgkinovog limfoma. Dakle, po učestalosti su na mjestu zajedno s malignomima mokraćnih putova i pluća. Moguće je da je to posljedica malog broja ispitanika s obzirom da ni španjolska studija sa sličnim brojem uključenih bolesnika nije dokazala povezanost između hematoloških novotvorina i SLE-a (77).

Promatrane su još neke značajke u bolesnika s malignomima i SLE-om kao što je pušenje, različiti laboratorijski parametri: ANA, dsDNA, ENA te terapija.

Većina bolesnika su bili nepušači (54,17%), no zbog malog broja bolesnika se ne može utvrditi povezanost pušenja s nastankom malignoma u bolesnika sa SLE-om. Ovi podatci su slični rezultatima istraživanja Hidalgo-Condea koji su zabilježili 68% nepušača.

Što se laboratorijskih parametara tiče većina bolesnika (79,17%) je bila ANA pozitivno što je očekivano s obzirom da su ANA najzastupljenija protutijela u bolesnika sa SLE-om. S druge strane većina bolesnika (50%) nije imala prisutna anti-dsDNA protutijela. Poznato je da su razine anti dsDNA protutijela u serumu bolesnika sa SLE-om promjenjiva i često su odraz aktivnosti bolesti, te se može spekulirati da su ova protutijela bila negativna zbog niskog stupnja aktivnosti bolesti. Naime bolesnici sa SLE-om i malignomima su značajno stariji u odnosu na bolesnika sa SLE-om, a aktivnost bolesti se obično smanjuje s

dobi zbog nastanka menopauze odnosno hormonskih promjena (4). ENA protutijela su pozitivna u 79,17% bolesnika. Ovi rezultati se djelomično podudaraju s rezultatima španjolske studije, gdje su ANA 100%, dsDNA 65% pozitivna, a ENA nešto rjeđe pozitivna nego u našem istraživanju (22-44%) ovisno o protutijelu (77).

Kod prikupljanja podataka o terapiji usredotočili smo se na podatke o primjeni kortikosteroida i imunosupresivne terapije s obzirom da se ovi oblici terapije spominju kao rizični faktori za oboljevanje od maligne bolesti. Bez terapije kortikosteroida i imunosupresiva su bila 4 bolesnika (16,66%), na terapiji isključivo kortikosteroidima (54,16%), nitko nije bio na terapiji isključivo imunosupresivima, a bolesnika koji su u određenom periodu primali i kortikosteroidnu i imunosupresivnu terapiju je bilo 7 (29,16%). Budući da nije nađena statistički značajna razlika između primjenjenih terapijskih postupaka na temlju ovih rezultata se ne mogu donijeti zaključci o utjecaju terapije na nastanak malignoma. Što se tiče podataka drugih studija, istraživanje Smedbyja i suradnika iz 2006. godine, stavlja ipak veći naglasak na aktivnost i težinu SLE-a nego na primjenu imunosupresivnih lijekova kada govorimo o nastanku maligne bolesti (73, 76)

S obzirom da se rezultati našeg istraživanja razlikuju od velikih meta analiza iako su donekle sukladni manjim studijama koje su provedene na sličnom broju bolesnika potrebno je provesti daljnja istraživanja uz prospektivno praćenje razvoja malignoma u bolesnika sa SLE-om.

6 ZAKLJUČCI

U desetogodišnjem razdoblju ovog istraživanja koje je uključivalo analizu podataka od siječnja 2007. godine do prosinca 2016. godine, praćena je pojavnost malignih tumora u bolesnika koji boluju od SLE-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Analizom rezultata možemo donijeti sljedeće zaključke:

1. Od 271 promatranog bolesnika sa SLE-om njih 24 je razvilo maligni tumor odnosno 8,85% bolesnika.
2. Osobe koje imaju malignu bolest uz SLE su starije od osoba koje samo imaju SLE ($p<0,001$).
3. Većini bolesnika je postavljena dijagnoza malignoma nakon postavljanja dijagnoze SLE-a (79,17%).
4. Najčešća lokalizacija malignog tumora u našem istraživanju je grlić maternice (25%).
5. Većina bolesnika s malignom bolešću su nepušači (54,17%), ali se ne radi o statistički značajnoj većini.
6. Većina bolesnika s malignomom je ANA (79,17%) i ENA (79,17%) pozitivno. Također većina bolesnika s malignomom je dsDNA negativno (50%), ali se ne radi o statistički značajnoj većini.
7. Najveći broj bolesnika s malignom bolešću je bio na terapiji kortikosteroidima (54,16%) zatim po učestalosti slijedi terapija kortikosteroida i imunosupresiva (29,16%). U oba slučaja se ne radi o statistički značajnoj većini.

7 POPIS CITIRANE LITERATURE

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. The Lancet. 2007;369(9561):587-96.
2. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, editors. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1386-90.
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308-18.
4. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Journal of Clinical Pathology. 2003;56(7):481-90.
5. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. EULAR textbook on rheumatic diseases, Geneva, Switzerland: European League Against Rheumatism. 2012:476-505.
6. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. Annals of internal medicine. 1995;122(6):430-3.
7. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 1997;40(5):804-8.
8. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1990;16:617-39.
9. Domsic RT R-GR, Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME,Weisman MH, editor. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008. str. 1211-6.
10. Wallace DJ. The clinical presenatation of SLE. U: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. str. 317-21.
11. R Carvera MAK, J Font i sur. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. Medicine. 1993;72:223-4.
12. Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. U: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004. str. 435-48.
13. Petri M. Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21:887-97.
14. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004;13:851-3.

15. Cronin M. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatic diseases clinics of North America. 1988;14(1):99-116.
16. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Mædica. 2011;6(4):330-6.
17. Luger TA, Bonsmann G, Kuhn A, Böhm M. Cutaneous Lupus Erythematosus. U: Tsokos G, Gordon C, Smolen J, editors. Systemic lupus erythematosus. 1 izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007. str. 351-60.
18. Daniel Mimouni D, Nousari CH. Lupus erythematosus and the skin. U: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Walley and sons; 2004.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine. 2003;82(5):299-308.
20. Balow J. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. Lupus. 2005;14(1):25-30.
21. Illei GG, Balow JE. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, editors. Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology. 1 izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007. str. 336-50.
22. Mittal B, Rennke H, Singh A. The role of kidney biopsy in the managment of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;13:1-8.
23. Čikeš N. Neuropsihijatrijska očitovanja sistemskog eritemskog lupusa. Reumatizam. 2009;56(2):29-33.
24. Anić B, Bosnić D, Sentić M, Markeljević J, Čikeš N. Neurološki poremećaji u sistemskom eritemskom lupusu. Reumatizam. 1994;41:46.
25. Gladman DD, Urowitz MB. Clinical features of systemic lupus erythematosus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008. str. 1277-97.
26. Mediwake R, du Bois RM. The Lung in Systemic lupus erythematosus. U: Tsokos GC, C G, J S, editors. Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology. 1 izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007. str. 374-81.
27. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:379-85.
28. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologicaly-proved cases and review of literature. Ann J Medicine. 1980;69:187-94.

29. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue disease and liver. J Clin Gastroenterol. 2002;35:345-9.
30. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Salamunić I. Sistemski eritemski lupus. Reumatizam. 2009;56:16-21.
31. Urowitz MB, Gladman D. Atherosclerosis and lupus: the SLICC Study. Lupus. 2007;16(12):925-8.
32. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, i s. Anaemia in systemic lupus erythematosus: Aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis. 2000;59:217-22.
33. Miller MH, Urowitz MB, Gladmann DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erytematosus. Arthritis Rheum. 1983;26:1181-6.
34. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus response to mycophenolate mofetil. Lupus. 2003;12:630-2.
35. Harris EN, Wilson WA, Pierangeli SS. Hematologic and Coagulation Abnormalities of systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, editors. Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology. 1 izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007. str. 408-13.
36. Gilliland WR, Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus and Infections. U: Tsokos GC, Gordon C, Smolen J, editors. Systemic lupus erythematosus: a companion to rheumatology. 1 izd. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2007. str. 393-407.
37. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 1997;40(9):1725-.
38. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 2012;64(8):2677-86.
39. Jelušić M, Frković M. Novi klasifikacijski kriteriji sistemskog eritemskog lupusa, sindroma aktivacije makrofaga i vaskulitisa. Paediatr Croat. 2017;61:25-32.
40. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. Journal of clinical pathology. 2000;53(6):424-32.
41. Liang MH, Socher SA, N RW, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. Arthritis Rheum. 1988;31:817-25.
42. Becker G, Waldburger M, Hughes GRV. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in SLE. Ann Rheum Dis. 1980;39:50-2.

43. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CGM. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: A prospective, longitudinal study. J Rheumatol. 1990;17:1642-8.
44. Morović-Vergles J. Lupus nefritis. Reumatizam. 2009;56:34-40.
45. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:434-540.
46. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, i s. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. Arthritis Rheum. 1997;40:1601-11.
47. Smeenk R, Van den Brink H, Brinkman K, Termaat R, Berden J, Swaak A. Anti-dsDNA: choice of assay in relation to clinical value. Rheumatology international. 1991;11(3):101-7.
48. Takeuchi Y, Ishikawa O, Miyachi Y. The Comparative Study of Anti-Double Stranded DNA Antibody Levels Measured by Radioimmunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Systemic Lupus Erythematosus. The Journal of dermatology. 1997;24(5):297-300.
49. Lopez-Longo F, Monteagudo I, Gonzalez C, Grau R, Carreno L. Systemic lupus erythematosus: clinical expression and anti-Ro/SS—a response in patients with and without lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus. Lupus. 1997;6(1):32-9.
50. Buyon JP, Winchester R. Congenital complete heart block. Arthritis & Rheumatology. 1990;33(5):609-14.
51. Maddison P, Skinner R, Vlachoyiannopoulos P, Brennand D, Hough D. Antibodies to nRNP, Sm, Ro (SSA) and La (SSB) detected by ELISA: their specificity and inter-relations in connective tissue disease sera. Clinical and experimental immunology. 1985;62(2):337.
52. Pan L, Tin S, Boey M, Fong K. The sensitivity and specificity of autoantibodies to the Sm antigen in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1998;27(1):21-3.
53. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, i s. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost. 2005;93:1147-52.
54. Abo SM, Debari VA. Laboratory evaluation of the antiphospholipid syndrome. Ann Clin Lab Sci. 2007;37(1):3-14.
55. Martinović-Kaliterna D, Radić M, Fabijanić D, Fabijanić A. Antifosfolipidni sindrom: od dijagnoze do liječenja. Liječ Vjesn. 2007;129:281-5.
56. Gatenby PA. The role of complement in the aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 1991;11(1):61-6.

57. Wallace DJ. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. U: Pisetsky DS, Schur PH, Curtis Ramirez M, editors. Up to Date. Up to Date, Waltham, MA, (Pristupljeno 23.7.2017.) Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults

58. Aranow C, Ginzler EM. Treatment of non-renal lupus. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2008. str. 1309-18.

59. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):303-12; quiz 13-4.

60. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):20-8.

61. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1):47-62, viii.

62. Ginzler EM, Dvorkina O. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31(2):315-28.

63. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. U: S FA, E B, sur KDLi, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. New York: Mc Grwa-Hill Co; 2008. str. 2027-83.

64. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(4):317-9.

65. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2010;22:504-9.

66. Jukić S, Nola M, Damjanov I. Novotvorine. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, editors. Patologija. 3. Zagreb: Medicinska Naklada; 2011. str. 167-219.

67. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička Onkologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2013.

68. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.

69. Kinlen L. Malignancy in autoimmune diseases. Journal of autoimmunity. 1992;5:363-71.

70. Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, i sur. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. Arthritis research & therapy. 2014;16(4):428.
71. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer research. 2012;32(4):1119-36.
72. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin J, Joseph L, Lachance S, i sur. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(10):1507-9.
73. 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. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(1):51-60.
74. Knight JS, Blayney DW, Somers EC. Patients with systemic lupus erythematosus and haematological malignancy at a tertiary care centre: timing, histopathology and therapy. Lupus science & medicine. 2014;1(1):e000051.
75. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, i sur. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Care & Research. 2007;57(4):619-25.
76. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2009;23(4):539-47.
77. Hidalgo-Conde A, de Haro Liger M, Abarca-Costalago M, Pérez MÁ, Valdivielso-Felices P, González-Santos P, i sur. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Reumatologia clinica. 2013;9(6):359-64.
78. Sultan S, Ioannou Y, Isenberg D. 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.
79. Bernatsky S, Boivin J, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 2005;52(5):1481-90.
80. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, i sur. Systemic lupus erythematous and malignancy risk: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0122964.

81. 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 & Rheumatology. 2004;50(11):3619-25.
82. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 1996;39(6):1050-4.

8 SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost i klinička obilježja malignih oboljenja u bolesnika sa SLE-om u Splitsko-dalmatinskoj županiji u desetogodišnjem periodu.

MATERIJALI I METODE: Istraživanje je obuhvatilo 271 bolesnika sa SLE-om liječenih u KBC-u Split u razdobolju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016. godine. Za dobivanje podataka korištena je medicinska dokumentacija iz ambulante, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju. Bolesnici su uključeni u istraživanje na temlju jasne dijagnoze SLE-a prema revidiranim ACR kriterijima.

REZULTATI: U skupini od 271 bolesnika maligno oboljenje se javilo kod njih 24 (8,85%). Sveukupno je pronađeno 27 malignih tumora jer su neki bolesnici imali više od jednog tumora. Od ukupnog broja bolesnika 26 je bilo muškog spola (9,59%) i 245 ženskog spola (90,41%), a od bolesnika s malignim oboljenjem 3 su bila muškarca (12,50%) i 21 žena (87,50%). Prosječna dob bolesnika sa SLE-om je 49,45 godina, a bolesnika sa SLE-om i malignim oboljenjem 60,2 godine. Šestoro bolesnika iz skupine s malignim oboljenjima je preminulo, jedno od posljedica malignoma, a dvoje nevezano za malignom, a za troje je uzrok nepoznat. Većina bolesnika (79,17%) je oboljela od malignog tumora nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Najčešća lokalizacija malignoma bio je grlić maternice (25%). Većina bolesnika s malignim oboljenjem je ANA (79,17%) i ENA (79,17%) pozitivno. Bolesnici s malignomom su najčešće bili na terapiji kortikosteroidima (54,16%), potom kombinaciji kortikosteroida i imunosupresiva (29,16%), zatim bez kortikosteroida i imunosupresiva (16,66%), a ni jedan bolesnik nije bio isključivo na terapiji imunosupresivima.

ZAKLJUČAK: Maligno oboljenje se javilo u 8,85% bolesnika s dijagnozom SLE-a. Bolesnici s malignim oboljenjem u sklopu SLE-a su statistički značajno stariji od bolesnika bez malignog oboljenja. Najčešća lokalizacija malignoma bio je grlić maternice (25%). Statistički značajna većina bolesnika s malignim oboljenjem i SLE-om je ANA i ENA pozitivna.

9 SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Incidence of malignoma in patients with systemic lupus erythematosus in Split-Dalmatia county during a ten-year period

OBJECTIVES: The aim of this study was to determine the incidence of malignant neoplasms in patients with systemic lupus erythematosus and their clinical features in Split-Dalmatia county during a ten-year period.

METHODS: 271 patients with SLE were included in this study, all of them being treated in University Hospital Split during the period from January 1, 2007. to December 31, 2016. The data was collected from the archives of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology. All patients were evaluated by the revised ACR criteria for SLE.

RESULTS: In the group of 271 patients, 24 of them developed a malignant neoplasm (8,85%). We found 27 malignant neoplasms due to the fact that some patients had had more than one tumor. Looking at the total number of 271 patients, 26 of them were male (9,59%) and 245 were women (90,41%) and when we focus on the group with malignomas there were 3 male patients (12,50%) and 21 female patients (87,50%). The average age for patients with SLE and without malignoma was 49,45 years and for the group with malignoma 60,2 years. Three patients from the malignoma group died during this period, one due to malignancy and two because of other medical conditions not connected to malignancy. Most patients developed malignoma after the diagnosis of SLE (79,17%). The most common localisation for malignant neoplasms was the cervix (25%). Most of the patients in the malignoma group were ANA (79,17%) and ENA (79,17%) positive. Those patients were most commonly on a corticosteroid therapy (54,16%), followed by combination of corticosteroids and immunosuppressive therapy (29,16%) and no use of corticosteroid or immunosuppressive therapy (16,66%). None of the patients were taking only immunosuppressive therapy.

CONCLUSION: Malignancy occured in 8,85% of the patients with SLE. Patients suffering from SLE and a malignant neoplasms were statistically significantly older than the patients suffering only from SLE. The most common localisation of malignoma was the cervix (25%). Statistically significant majority of patients with malignoma and SLE were ANA and ENA positive.

10 ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Antonija Vuković

Datum i mjesto rođenja: 26. lipnja 1992. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Petra Krešimira IV 31, 21210 Solin

Elektronička pošta: vukovic.ant@gmail.com

ŠKOLOVANJE:

1999. - 2007. Osnovna škola „Blatine-Škrape“, Split

2007. – 2011. II. Gimnazija Split

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje njemačkog jezika

OSTALE AKTIVNOSTI:

Demonstratorica pri katedri za Histologiju i embriologiju 2012. – 2013.

Članica Međunarodne udruge liječnika i studenata medicine IPPNW

2016. Studentska razmjena Bridges of Understanding (IPPNW), odsjek Interne medicine i odsjek Pedijatrije, Missionsärztliche Klinik Würzburg, Njemačka