

РИСК ОТ РАЗВИТИЕ НА СОЛИДНИ ТУМОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

Мария Костуркова¹, Галя Михайлова², Богдан Русев², Десислава Иванова², Илиян Колев³, Камелия Братоева⁴, Иван Щерев^{1,5}, Мария Раданова^{2,6}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Медицински университет - Варна

²Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика,
Медицински университет - Варна

³Катедра по фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт,
Медицински университет - Варна

⁴Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет - Варна

⁵Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна

⁶Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна

RISK OF DEVELOPMENT OF SOLID TUMORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mariya Kosturkova¹, Galya Mihaylova², Bogdan Rousev², Desislava Ivanova², Iliyan Kolev³, Kameliya Bratoeva⁴, Ivan Shterev^{1,5}, Maria Radanova^{2,6}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical University of Varna

²Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics,
Medical University of Varna

³Department of pharmaceutical sciences and pharmaceutical management,
Medical University of Varna

⁴Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University of Varna

⁵Clinic of Medical Oncology, St. Marina University Hospital, Varna

⁶Laboratory of Molecular Pathology, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е аутоимунно заболяване, характеризиращо се с продуциране на различни автоантитела, активирани на комплемента и отлагане на имунни комплекси. Връзката между СЛЕ и рака отдавна е установена. При пациенти със СЛЕ честотата и рискът от злокачествено заболяване се увеличава за белодробен карцином, рак на шийката на матката, хепатоцелуларен карцином и др. В същото време честотата на карцином на гърдата, на простатната жлеза и яйчиците е ниска в редица проучвания на СЛЕ пациенти.

Известни са редица фактори, които могат да допринесат за развитието на злокачествени заболявания при СЛЕ. В този преглед ние представяме някои по-често срещани солидни тумори и

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, characterized by production of different autoantibodies, complement activation, and immune complex deposition. An association between SLE and cancer has long been known. In patients with SLE, the incidence and risk of overall malignancy is increased for lung cancer, cervical cancer, liver cancer, and etc. Conversely, the incidences of prostate, breast and ovarian cancers are decreased in a number of studies of SLE patients.

There are many factors, which can contribute to the development of malignancies in SLE. In this review we present some more common solid tumors and their incidence in SLE patients as well as the factors that affect tumorigenesis in conditions of autoimmune disease.

тяхната честота при пациенти със СЛЕ, както и факторите, които влияят на туморогенезата в условията на аутоимунно заболяване.

Ключови думи: системен лупус еритематодес, стандартизираното съотношение на честотата (SIR), солидни тумори

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е системно аутоимунно заболяване, характеризиращо се с комплексни органични прояви, множество аутоантитела и многофакторна имунологична патогенеза. СЛЕ се развива на фона и при участието на различни, но взаимно свързани фактори – генетични, хормонални, имунологични и фактори на околната среда. Заболяването е сравнително рядко, боледуват от 51 до 91 пациенти на 100 000 души, като най-често се среща сред афроамериканци и азиатци. Засяга предимно жени, като отношението жени към мъже възлиза на 9-10:1 и протича по-тежко при деца и мъже. Пиковата заболеваемост е между 20 и 40-годишна възраст (17, 41). Значителното преобладаване сред жените след пубертета и преди менопаузата показва участие на естрогените в патогенезата на заболяването.

Връзката между СЛЕ и рака отдавна е установена (52). Пациентите със СЛЕ имат като цяло повишен риск от развитие на злокачествено заболяване (10). Известно е, че заболяването се асоциира с повишен риск от развитие на карциноми на белите дробове (10, 13, 19, 34, 43, 50, 57), на глава и шия (13, 19), на черен дроб (16, 19, 26, 43, 50), на щитовидна жлеза (10, 19, 50), на панкреас (19, 24), на пикочен мехур или бъбреци (19, 26, 36, 40, 50), на маточна шийка (14, 18, 19, 21, 24, 26, 27, 28, 37, 48, 49, 64), на кожа (13, 19, 26, 55) и др. (Табл. 1). В същото време при СЛЕ пациентите е доказан понижен риск от развитието на хормонално зависими тумори, в това число карцином на гърдата (10, 13, 24, 50), на простатната жлеза (19, 50), ендометриума (10) и яйчниците (13, 19).

В настоящия обзор ще разгледаме някои по-често срещани солидни тумори и честотата им на развитие при пациенти със СЛЕ, както и факторите, които оказват влияние на туморогенезата в условията на аутоимунно заболяване.

СОЛИДНИ ТУМОРИ ПРИ СЛЕ

Карцином на белите дробове

Тютюнопушенето е доказан основен рисков фактор за рак на белия дроб. Известно е също

Keywords: *systemic lupus erythematosus, standardized incidence rate (SIR), solid tumors*

така, че тютюнопушенето е рисково и за развитие на СЛЕ и се асоциира с активността на заболяването (29, 45). При изследване на множество форми на различни аутоимунни заболявания е установено, че само болестите с белодробни прояви се асоциират с повишен риск от злокачествено засягане на белия дроб (42). Повишената заболеваемост се свързва с наличие на локално възпаление и съответно на оксидативни лезии.

Според Bin et al. 2007 при пациентите със СЛЕ най-често срещаният хистологичен тип белодробен карцином е аденокарцином (26.7%). Това е най-често срещаният хистологичен вариант сред жените, болни от рак на белия дроб (12). Ако отбележим, че СЛЕ засяга предимно жени, намерената от Bin et al. 2007 честота е логична. Hemminki et al. 2012 обаче в кохорта от 7 624 лупусни пациенти установят най-висока честотата на срещане на дребноклетъчния рак (SIR=3,38; 95% CI: 1,89-5,59), следван от плоскоклетъчния карцином (SIR=2,97; 95% CI: 1,86-4,50), едроклетъчния карцином (SIR=2,55, 95% CI: 1,53-3,99) и аденокарцинома (SIR=2,12; 95% CI: 1,34-3,18) (34).

Хепатоцелуларен карцином, карцином на жлъчен мехур и жлъчни пътища

Високата честота на развитие на хепатоцелуларен карцином сред СЛЕ пациентите (SIR=2,70; 95% CI: 1,83-3,83) се свързва и повишена смъртност (HR=1,54; 95% CI: 1,07-2,22) (16). Установено е, че СЛЕ се характеризира с повишен риск от развитие на карцином на жлъчния мехур (SIR=3,01; 95% CI: 1,08-6,59) и интрахепатален холангиокарцином (SIR=3,25; 95% CI: 1,85-5,29), но не с риск от развитие на екстрахепатален холангиокарцином.

Карцином на глава и шия

Злокачествените новообразувания на глава и шия при пациенти със СЛЕ възникват обикновено след четвъртата година от поставянето на диагнозата на заболяването. Това позволява ранно откриване на тумора по време на дългосрочния период на проследяване на СЛЕ. Най-висока е честотата на развитие на тумори на назофаринкса при пациентите със СЛЕ (SIR=4,18; 95% CI: 3,93-4,45) (19).

Таблица 1. Повишен или понижен риск от развитие на солидни тумори при пациенти със СЛЕ

Локализация на злокачественото заболяване	Общ брой изследвани СЛЕ пациенти	SIR* CI 95%**	Източници
Глава и шия	5 715 11 763 205	3,42 (1,26-7,54) 4,18 (3,93-4,45) 13,5 (0,34-75,3)	Bjornadal et al., 2002 Chen et al., 2010 Tallbacka et al., 2018
Стомах	30 478 11 763 16 409 205	1,23 (0,73-1,95) 2,08 (1,97-2,19) 1,19 (0,65- 2,00) 1,20 (0,03-6,70)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Bernatsky et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
Дебело черво и анус	576 595 205	26,9 (8,7-83,4) 1,80 (1,48-2,12) 1,59 (0,19-5,73)	Dreyer et al., 2011 Dey et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
Панкреас	30 478 11 763 595 205	1,13 (0,73-1,67) 2,00 (1,81-2,21) 1,43 (1,32-1,54) 3,91 (0,81-11,4)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Dey et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
Черен дроб, жлъчен мехур и жлъчни пътища	30 478 11 763 576 16 409 34 102 205	2,70 (1,54-4,24) 1,83 (1,76-1,90) 9,9 (2,5-39,8) 1,87 (0,97-3,27) 3,25 (1,85-5,29) 4,42 (0,11-24,6)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Dreyer et al., 2011 Bernatsky et al., 2013 Castro et al., 2014 Tallbacka et al., 2018
Бели дробове	616 5 715 30 478 11 763 914 7 624 16 409 595 205	3,1 (1,3-7,9) 1,73 (1,25-2,32) 1,66 (1,45-1,90) 1,23 (1,17-1,29) 1,85 (0,00-7,26) 2,47 (1,97-3,05) 1,30 (1,04-1,60) 1,72 (0,97-2,47) 2,20 (0,45-6,42)	Ramsey-Goldman et al., 1998 Bjornadal et al., 2002 Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Kang et al., 2010 Hemminki et al., 2012 Bernatsky et al., 2013 Dey et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
Щитовидна жлеза	30 478 11 763 16 409	1,83 (1,24-2,62) 2,24 (2,12-2,36) 1,76 (1,13-2,61)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Bernatsky et al., 2013
Гърди	30 478 5 715 16 409 595	0,76 (0,67-0,86) 0,72 (0,54-0,95) 0,73 (0,61-0,88) 0,48 (0,35-0,64)	Parikh-Patel et al., 2008 Bjornadal et al., 2002 Bernatsky et al., 2013 Dey et al., 2013
Яйчници	5 715 11 763	0,48 (0,19-0,99) 0,72 (0,64-0,80)	Bjornadal et al., 2002 Chen et al., 2010
Маточна шийка	297 11 763 914 576 595 1 052 205	8,15 (1,63-23,81) 1,39 (1,33-1,45) 3,42 (0,00-7,26) 1,80 (1,2-2,7) 4,00 (3,50-4,50) 4,28 (1,722-8,824) 2,42 (0,06-13,47)	Cibere et al., 2001 Chen et al., 2010 Kang et al., 2010 Dreyer et al., 2011 Dey et al., 2013 Chang et al., 2014 Tallbacka et al., 2018
Матка, Ендометриум	11 763 914 16 409	1,28 (1,17-1,40) 3,94 (0,00-15,44) 0,44 (0,23-0,77)	Chen et al., 2010 Kang et al., 2010 Bernatsky et al., 2013

Вагина/вулва	30 478	3,27 (2,41-4,31)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Dreyer et al., 2011 Bernatsky et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
	11 763	4,76 (4,24-5,33)	
	576	9,10 (2,3-36,5)	
	16 409	3,78 (1,52-7,78)	
	205	4,23 (0,11-23,54)	
Бъбреци	30 478	2,15 (1,52-2,94)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010 Tallbacka et al., 2018
	11 763	3,99 (3,74-4,27)	
	205	7,79 (2,53-18,2)	
Пикочен мехур	30 478	1,11(0,75-1,57)	Parikh-Patel et al., 2008 Kang et al., 2010 Dreyer et al., 2011 Liu et al., 2013 Tallbacka et al., 2018
	914	43,55 (8,21-106,78)	
	576	3,6 (1,4-9,7)	
	7 624	2,28 (1,62-3,12)	
	205	4,33 (0,52-15,6)	
Простата	30 478	0,69 (0,50-0,93)	Parikh-Patel et al., 2008 Chen et al., 2010
	11 763	0,79 (0,68-0,90)	
Мозък	11 763	3,30 (3,00-3,59)	Chen et al., 2010
Кожа	5 715	3,08 (1,41-5,85)	Bjornadal et al., 2002 Chen et al., 2010 Dreyer et al., 2011 Tallbacka et al., 2018
	11 763	1,67 (1,55-1,80)	
	576	2,0 (1,2-3,6)	
	205	2,70 (0,33-9,75)	
Меки тъкани	205	12,1 (1,47-43,7)	Tallbacka et al., 2018
Други (слюнни жлези, тънки черва, кости, хрущял, съединителна тъкан)	11 763	3,56 (3,34-3,79)	Chen et al., 2010 Tallbacka et al., 2018
	205	1,96 (0,05-10,9)	

*SIR (standardized incidence ratio) – стандартизирано съотношение за честота. Дефинира се като брой ново регистрирани солидни тумори, към очаквания брой случаи.

**CI (confidence interval) – доверителен интервал.

Вагинален, вулварен и цервикален карцином

Известно е, че HPV е причинител на много карциноми в гениталния тракт. Затова повишеният риск от вагинални / вулварни и цервикални злокачествени заболявания при СЛЕ може да бъде асоцииран с нарушен клирънс на човешкия папиломен вирус (HPV) (26, 66).

Съществуват редица проучвания, доказващи наличие на повишена честота на карциноми на вагина и вулва при СЛЕ (10, 19, 26, 34, 43, 50), като стандартизираното съотношение на честотата (SIR) се движи в границите от 3,27 (95% CI: 2,41-4,31) за кохорта от 30 478 пациенти и 9,10 (95% CI: 2,3-36,5) за кохорта от 576 пациенти (Табл. 1).

За карцинома на маточната шийка съобщенията относно честотата на развитие при пациенти със СЛЕ е противоречива. Наред с проучванията, доказващи висока честота на цервикален карцином сред СЛЕ пациенти (Табл. 1), през последните години зачестяват публикациите за снижаване на процента регистрирани случаи, което вероятно се дължи на по-добрия и ранен скрининг за заболяването. Напр. в шведско проучване сред СЛЕ кохорта от 2017 г. се установява повишен риск за цервикалната интраепителна неоплазия (ЦИН) (HR=2,33; 95% CI: 1,58-3,44), но не и за ин-

вазивен карцином на маточната шийка (HR=1,64; 95% CI: 0,54-5,02) (64). В систематичен преглед на Santana et al. 2011 авторите не откриват по-висока честота на рак на маточната шийка при 14 от 15 проследени проучвания (59). Едно от тези кохортни проучвания с 30 478 СЛЕ пациенти, дори съобщава за редукция на SIR за рак на маточната шийка (SIR=0,55; 95% CI: 0,39-0,75) (50).

Злокачествени тумори на кожата

Повишена SIR за рак на кожата при СЛЕ пациенти се докладва главно за немеланомен рак и варира между 1,67 (95% CI: 1,55-1,80) за кохорта от 11 763 пациенти и 3,08 (95% CI: 1,41-5,85) за кохорта от 5 715 пациенти (Табл. 1). Само едно изследване съобщава за повишена честота на малигнен меланом при СЛЕ (SIR=2,70; 95% CI: 0,33-9,75) (61). То се противопоставя на метаанализ (15), докладващ за установен понижен относителен риск от развитие на меланом сред СЛЕ пациентите.

Карцином на пикочния мехур и бъбреците

Кохортните проучвания, показали повишена честота на развитие на рак на пикочния мехур при СЛЕ пациенти, коментират ролята на имunosупресивната терапия за високите стойности на SIR (26, 36).

SIR за бъбречно злокачествено заболяване варира между 2,15 (95% CI: 1,52-2,94) в кохорта от 30 478 пациенти и 7,79 (95% CI: 2,53-18,2) в кохорта от 205 пациенти (Табл. 1). Съществуват обаче макар и единични съобщения за протективен ефект на СЛЕ по отношение на рак на пикочния мехур (SIR=0,6; 95% CI: 0,57-0,75) (19, 35).

Простатен карцином

СЛЕ е автоимунно заболяване, преобладаващо при жените, затова за оценка на честотата на развитие на простатен карцином сред пациентите мъже е необходимо да се коментират обединени данни.

Намаляване на риска от злокачествено заболяване на простатата се потвърждава от няколко метаанализа (8, 35, 45) при СЛЕ пациенти, като SIR варира между 0,69 (95% CI: 0,50-0,93) в кохорта от 30 478 пациенти и 0,79 (95% CI: 0,68-0,90) (19, 50) в кохорта от 11 763 пациенти. За разлика от тези проучвания по-малки кохортни изследвания (39, 46) отчитат увеличение на риска от простатен карцином.

Карцином на гърда и други хормон-чувствителни карциноми при жените

В западните страни карциномът на млечната жлеза е с най-висока честота от всички некожни карциноми (23). Карциномът на ендометриума е най-честият такъв на женската репродуктивна система и е един от петте най-чести сред жените в развитите страни (23). Както рискът за карцином на гърдата, така и за карцином на ендометриума се повишава при повишена експозиция на естрогени, без значение дали ендогенна или резултат на хормон-заместителна терапия (53). Освен това експозиция на естрогени може да причини и карцином на яйчника (5, 65). В общата популация късната менопауза може да повиши риска и за рак на гърдата, и за ендометриален карцином (38, 51). Жените със СЛЕ доказано навлизат по-рано в менопауза (дори и когато не са изложени на цитотоксични медикаменти) в сравнение с останалите (22). Този хормонален фактор може би е една от причините за наблюдавания намален риск за карциноми на гърдата, ендометриума, а вероятно и на яйчника при СЛЕ.

Установено е, че SIR за рак на гърдата в СЛЕ пациентки спрямо общата популация е 0,76 (95% CI: 0,69-0,85), което е почти 25% по-ниска честота на случаите на рака при жени със СЛЕ спрямо общото население (7).

В популационни проучвания е установено, че тройнонегативният карцином на гърда (ТНKG), характеризиращ се с липса на експресия на естрогенни рецептори (ER), прогестеронови рецеп-

тори (PR) и липса на свръхекспресия на рецептора на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER-2), се развиват по-рядко при пациенти със СЛЕ, отколкото сред общото население (10, 13, 50). Също така Gadalla et al, 2009 в епидемиологично проучване докладва, че жени със СЛЕ развиват по-рядко ER-негативен карцином на гърдата (OR=0,49, 95% CI: 0,26-0,94) (30). Като цяло ER-негативният и тройнонегативният са по-слабо разпространени сред карциномите на гърдата в изследвана група от 16 409 пациенти със СЛЕ (66%), отколкото в общата популация (80%) (63).

ФАКТОРИ, ПРЕДСТАВЛЯВАЩИ ПОТЕНЦИАЛНИ ПРИЧИНИ ЗА РАЗВИТИЕ НА СОЛИДНИ ТУМОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЛЕ

Имуносупресивна терапия

Имуносупресивната терапия при СЛЕ може да компрометира резистентността на организма спрямо инфекции и да позволи развитието на злокачествени заболявания. Смята се, че е причина за директна мутагенеза и цитотоксичност от една страна и намален клирънс на онкогенни вируси от друга (20).

Тъй като употребата на имуносупресори силно корелира с активността на СЛЕ, трудно е да се изследва независимо ефектът им върху риска от злокачествено заболяване. Съществуват главно доказателства за връзка между цервикална неоплазия и експозиция на имуносупресори (64). Wadstrom et al, 2017 правят проучване за оценка на риска (общо и стратифицирано) от развитие на рак на шийката на матката при 4 976 жени със СЛЕ, подложени на имуносупресивно лечение (64). От изследваните пациентки 1 942 са били третирани с антималярни, а 2 175 – с други имуносупресори, включително азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил или ритуксимаб. Авторите установяват при сравнение на двете групи пациентки, че терапията с посочената по-горе субгрупа имуносупресори е свързана с 1,8-кратно по-висок риск от развитие на цервикална неоплазия (HR=1,83; 95% CI: 1,15-2,91) в сравнение с антималярните средства.

В друго проучване Kim et al, 2015 изследват риска от развитие на високостепенна цервикална дисплазия и рак на шийката на матката при жени с хронични възпалителни заболявания, включително СЛЕ, в сравнение с такива без хронично възпалително заболяване (37). Авторите сравняват 14 513 пациентки със СЛЕ с 533 332 здрави контроли, като установяват, че заболяването

се свързва с повишен риск от цервикална неоплазия (HR=1,53; 95% CI: 1,07-2,19), но няма статистически значимо повишаване на риска от заболяване в групата пациентки на имunosупресивна терапия. Същите автори по-късно получават подобни резултати при сравнение на СЛЕ пациентки на имunosупресори и такива на хидроксихлорохин по отношение на риск от развитие на високостепенна цервикална дисплазия и рак на шийката на матката.

В корейско кохортно проучване, включващо 914 пациенти със СЛЕ, са идентифицирани 13 случая на солидни тумори (36). Осем от пациентите, развили рак, са лекувани с имunosупресивни препарати (азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат мофетил). Авторите твърдят, че терапията с кумулативна доза, над 6 g циклофосфамид, води до повишен риск от рак ($p=0,017$). Ognenovski et al, 2004 също установяват дозозависим риск от цервикалната интраепителна неоплазия (ЦИН) при интравенозно приложение на циклофосфамид (49). Авторите твърдят, че на всеки грам увеличение на кумулативната експозиция на циклофосфамид рискът от развитие на ЦИН нараства с 13%.

От направения кратък преглед може да обобщим, че са налице данни за връзка между имunosупресивната терапия при СЛЕ и повишен риск от развитие на цервикална неоплазия. Трябва обаче да отбележим, че някои от тези проучвания се базират на административни данни и не позволяват да се проучи независимо ефектът от активността и тежестта на заболяването от една страна и имunosупресивната терапия от друга върху риска от развитие на злокачествено заболяване.

От друга страна, хидроксихлороквинът – антималяриен препарат, често прилаган при СЛЕ, се приема като способен да инхибира растежа на клетките при рака на гърдата (56). Също, въпреки дългогодишните опасения за карциногенния потенциал на имunosупресивните лекарства, резултатите от някои проучвания не намират независима асоциация между тях и риска от нехематологични злокачествени заболявания при СЛЕ (6). Всъщност налице е тенденция, макар и не твърде изразена към по-малко нехематологични малигнитети при пациентите, лекувани с имunosупресори (HR=0,82; 95% CI 0,50-1,36). Този парадоксален на пръв поглед резултат може да се свърже с ефективното потискане на имуномедираните възпалителни процеси в организма на лупусно болните от страна на имunosупресорите.

Съотношението риск / полза при използването на имunosупресори следва да се оценява на индивидуална основа, като се отчита, че относителният риск от злокачествени заболявания се увеличава слабо, а абсолютният риск се променя незначително и засега доказано само за цервикална неоплазия.

Апоптоза

Grzegorzolka et al, 2012 установяват, че 92% от случаите с инвазивен дуктален карцином на гърдата експресират heat shock protein 27 (HSP-27), като повишените нива на HSP-27 корелират с по-висок грейд на карцинома и с HER-2 носителство (32). Според други проучвания потискането на антиапоптотичния медиатор HSP-27 при карцином на гърдата води до спиране на растежа на тумора (60) и повишава податливостта към лечение (25). Така че може да се обсъжда, че намалените нива на HSP-27 при пациенти със СЛЕ са причина за по-намален риск от агресивен инвазивен дуктален карцином на гърдата.

Автоантитела

Съществуват данни, според които автоантитела, характерни за заболяването, могат да нарушат процесите на репарация на ДНК, така да доведат до натрупване на увреждания в ДНК и до развитие на рак при пациенти със СЛЕ (47). Пример в това отношение е 3E10 – анти-ДНК автоантитяло, изолирано от миши модел на СЛЕ. Първоначално възлаганите надежди на 3E10 като средство за прицелна молекулярна терапия при СЛЕ и рак не се оправдават поради намерените доказателства, че се свързва с натрупване на увреждания в ДНК (33). От друга страна автоантителата при СЛЕ се свързват с намаляване на риска от някои хормон-чувствителни злокачествени заболявания като карцином на гърдата, яйчниците и простатата. Този факт може да намери обяснение в експериментите на Hansen et al, 2012 и Noble et al, 2014, които установяват, че растежът на BRCA2 дефицитна (-) DLD1 клетъчна линия на рак на дебелото черво се потиска селективно от нуклеолитичните лупусни автоантитела 3E10 и 5C6 (33, 47). BRCA2 белтъкът участва в регулацията на поправката на ДНК двойно-верижни разкъсвания чрез хомоложна рекомбинация или чрез участие в стабилизирането на репликационната вилка. BRCA2 също играе важна роля в клетъчната пролиферация, регулирането на клетъчния цикъл и експресията на различни гени. Това обяснява защо ракови клетки с предварително съществуващи дефекти в репарацията на ДНК, в случая клетки с дефицит на

BRCA2, са по-податливи на щети, причинени от автоантителата.

Ако честотата на BRCA1/2-герминативни и соматични мутации при неселектирани пациенти с ТНКС е относително висока 20% (1), то обяснимо е по-слабото му разпространение сред пациентки със СЛЕ, отколкото в общата популация (63).

Генетично предразположение

По-ниската честота на срещане на карцинома на гърдата сред пациенти със СЛЕ предполага наличие и на вероятен протективен генетичен фактор. Такъв е намерен през 2012 г. от Bernatsky et al (9). Авторите установяват, че носителството на С алела при rs9888739 SNP (единичен нуклеотиден полиморфизъм, single nucleotide polymorphism, SNP) е свързан със слабо изразен протективен ефект по отношение на карцинома на гърдата (OR=0,91; p=0,0499) при СЛЕ пациентите в сравнение с контролите.

Също така протективен по отношение на карцином на гърдата може да се счита G алелът на rs172378 SNP в *CIQA* гена, който при СЛЕ пациенти с биопсично доказана лупусна нефропатия се асоциира с повишен риск от развитие на дифузен пролиферативен гломерулонефрит (клас IV) (OR=1,80; 95% CI: 1,06-3,06; p=0,029) (54). Установено е, че А алелът на rs172378 SNP се експресира в туморните клетки при рак на гърдата (4).

Rosenberger et al, 2017 докладват за два, свързани със СЛЕ полиморфизма – rs13194781 в *HIST1-2BN* гена и rs1270942, локализиран между *C2* и *C4*, които силно кореспондират с висок риск от карцином на бял дроб (58). Тези асоциации са характерни главно за аденокарциноми (p=0,003), за жени (p=0,011) и за по-стари случаи на заболяването (p=0,0002).

Фактори на околната среда

Развитието на солидни тумори при пациенти със СЛЕ може да се обясни и с влиянието на факторите на средата (радиация, електромагнитни лъчения, химични вещества, активни кислородни форми, канцерогенни микроорганизми, мобилни генетични елементи и др.) и начина на живот (хранителен режим, тютюнопушене, физическа активност и др.), които са причина за отключване на туморогенеза и при здрави индивиди.

Bernatsky et al, 2018 изследват връзката между някои рискови фактори за карцином на белия дроб (пол, възраст, тютюнопушене и др.) и активността на СЛЕ. По-голяма част (84.2%) от наблюдаваните 49 пациенти със СЛЕ, развили карцином на бял дроб, са пушачи. Авторите намират, че основният рисков фактор за развитие на кар-

цинома при СЛЕ пациентите е цигареният дим (HR=6,35; 95% CI: 2,4-16,6). Нитрозамините и ароматните въглеводороди при интензивно пушене са карценогени, които обуславят висок риск от развитие на белодробен карцином и при здрави индивиди (11).

Hemminki et al, 2012 предполагат, че по-често срещаните случаи на белодробен карцином при СЛЕ пациенти се дължат по-скоро на възпалителни процеси и повишен оксидативен стрес (34). Повишените нива на IL-6 при пациенти със СЛЕ също се определят като рисков фактор за белодробен карцином (31).

Относително niskият риск от развитие на карциноми на гърдата и простатата при пациенти със СЛЕ би могъл да се обясни и с по-слабата им експозиция на ендогенни и/или екзогенни хормони. Според някои изследвания пациентките със СЛЕ навлизат по-рано в менопауза (22), също така по-рядко им се изписват орални контрацептиви или хормонално заместваща терапия поради опасения от тромбози и изостряне на заболяването. Мъжете пък със СЛЕ са хипоандрогенни (44), очаква се намалената пролиферация и растеж в простатната жлеза.

Онкогенните вируси като канцерогенни агенти също се отразяват на злокачествената трансформация при СЛЕ пациентите. Повечето вирус индуцирани типове рак се развиват след дълъг период на персистираща инфекция. Това може да обясни данните за значимо увеличение на честотата на хепатоцелуларен карцином при болни със СЛЕ (10), тъй като често съпътстващи при тях са инфекциозните хепатити (26). Dreyer et al., 2011 при изследване на 576 пациенти със СЛЕ установяват, че заболяването се характеризира с 2,9 пъти по-голям риск (95% CI: 2,00-4,10) от развитие на солиден тумор в резултат от заразяване с онковируси (26). Доказателство в това отношение са честите случаи на HCV вирусна инфекция при пациенти със СЛЕ (2).

Пациентки със СЛЕ развиват по-често инфекции, причинени както от нискорискови вирусни субтипове човешки папилома вирус – HPV, така и от високорискови вирусни субтипове HPV (62). Това може да обясни високата честота на цервикална дисплазия при жени със СЛЕ.

Развитието на онкологичните и автоимунните заболявания се асоциира с процеси на временна или постоянна дисрегулация на имунната система. Парадоксална закономерност е, че ефективният антитуморен имунитет изисква индуциране на имуноен отговор, който е в основата на автоимунитета, а контролът на автоимунния от-

говор от своя страна изисква инхибирането на редица защитни механизми, в това число и имунологичния надзор.

Изучаването на взаимовръзката между онкологичните и автоимунните заболявания стои в основата на търсенето на по-ефективни терапевтици и за двата типа заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Койнов К. Оптимизиране на цитотоксична терапия при метастатичен тройно-негативен карцином на гърда. Клинично поведение при карцином на гърдата. Текстове за продължаващо обучение. 2013;177-186.
2. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, Hearth-Holmes M, Hayat S, Mubashir E. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2006;331:252-5.
3. Antonelli A, Mosca M, Fallahi P, Neri R, Ferrari SM, D'Ascanio A, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010;95(1):314-318.
4. Azzato EM, Lee AJ, Teschendorff A, Ponder BA, Pharoah P, Caldas C et al. Common germ-line polymorphism of CIQA and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2010;102(8):1294-9.
5. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-10.
6. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):74-9.
7. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Foulkes WD, Gordon C, Clarke AE. Breast, ovarian, and endometrial malignancies in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 104: 1478-81.
8. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke A. Prostate cancer in systemic lupus erythematosus. *Int J Cancer* 2011;129(12):2966-9.
9. Bernatsky S, Easton DF, Dunning A, Michailidou K, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE, Foulkes W. Decreased breast cancer risk in systemic lupus erythematosus: the search for a genetic basis continues. *Lupus* 2012;21(8):896-9.
10. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multicentre cohort study. *J Autoimmun* 2013;42:130-5.
11. Bernatsky SR, Ramsey-Goldman R, Petri M, Urowitz MB, Fortin PR, Yelin, E. et al. Smoking is the most significant modifiable lung cancer risk factor in SLE. *J Rheum* 2018;45(3):393-6.
12. Bin J, Bernatsky S, Gordon C, Boivin JF, Ginzler E, Gladman D, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer* 2007;56(3):303-6.
13. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheum* 2002;31(2):66-71.
14. Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N, Scharf Y. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus* 1994;3(1):59-61.
15. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0122964.
16. Castro FA, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K et al. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(6). 1038-45.
17. Cervera R, Tincani A. European Working Party on systemic lupus erythematosus and European Forum on Antiphospholipid Antibodies: two networks promoting European research on autoimmunity. *Lupus* 2009;18(10):863-68
18. Chang SH, Park JK, Lee EB. Cancer incidence and type of malignancy in rheumatologic diseases in Korea: head-to-head comparison. *Arthritis Rheum* 2012;64:S44-5.
19. Chen Y-J, Chang Y-T, Wang C-B, Wu C-Y. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. *Amer J Med* 2010;123(12):1150.e1-6.

20. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 31(3):373-96.
21. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10(6):394-400.
22. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2002;46(7):1830-9.
23. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al. Cancer incidence in five continents, Vol. IX In IARC Scientific Publications No. 160 2007Lyon: IARC.
24. Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemic lupus erythematosus – a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus* 2013;22:919-27.
25. Díaz-Chávez J, Fonseca-Sánchez MA, Arechaga-Ocampo E, Flores-Pérez A, Palacios-Rodríguez Y, Domínguez-Gómez G et al. Proteomic profiling reveals that resveratrol inhibits HSP27 expression and sensitizes breast cancer cells to doxorubicin therapy. *PLoS One* 2013;8(5):e64378.
26. Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3032-7.
27. Dugue P-A, Lynge E, Rebolj M. Increased risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: additional data from Denmark. *Autoimmun Rev* 2014;12(13):1241-52.
28. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer* 2015;136(6):E711-9.
29. Ekblom-kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-repo M, Julkunen H. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013;32(8):1219-22.
30. Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson WF, Schairer C. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009;100(5):817-21.
31. Goobie GC, Bernatsky S, MD, Ramsey-Goldman R, MD, Clarke AE. Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus – a 2015 Update. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(5): 454-60.
32. Grzegorzolka J, Kurnol K, Piotrow P, Pula B, Kobierzycki C, Piotrowska A et al. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histo Cytobio* 2012;50(4):527-533.
33. Hansen JE, Chan G, Liu Y, Hegan DC, Dalal S, Dray E. Targeting cancer with a lupus autoantibody. *Sci Transl Med* 2012;4(157):157ra142.
34. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in histology-specific lung cancer. *Eur Resp J* 2012;40:1489–95.
35. Huang HB, Jiang SC, Han J, Cheng QS, Dong CB, Pan CM. A systematic review of the epidemiological literature on the risk of urological cancers in systemic lupus erythematosus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(7):1067-73.
36. Kang KY, Kim HO, Yoon HS, Lee J, Lee WC, Ko HJ, et al. Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol* 2010;29:381-8.
37. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1360-7.
38. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(3):667-71.
39. Liang J-A, Sun L-M, Yeh J-J, Lin W-Y, Chang S-N, Sung H-C. Malignancies associated with systemic lupus erythematosus in Taiwan: a

- nationwide population-based cohort study. *Rheumatol Int* 2012;32(3):773-8.
40. Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Autoimmune disease and subsequent urological cancer. *J Urol* 2013;189(6):2262-8.
 41. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:6.
 42. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):253-62.
 43. Mellekjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthrit Rheum* 1997; 40:761-768.
 44. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine* 1983;62(5):327.
 45. Ni J, Qiu LJ, Hu LF, Cen H, Zhang M, Wen PF, et al. Lung, liver, prostate, bladder malignancies risk in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2014;23:284-92.
 46. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001;10(7):500-4.
 47. Noble PW, Bernatsky S, Clarke AE, Isenberg DA, Ramsey-Goldman R, Hansen JE. DNA-damaging autoantibodies and cancer: the lupus butterfly theory. *Nat Rev Rheumatol* 2016 Jul;12(7):429-34.
 48. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981;24(5):648-50.
 49. 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(9):1763-7.
 50. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control* 2008;19(8):887-94.
 51. Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, Matthyssen MM, de Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33(1):55-61.
 52. Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann RhFeum Dis* 1992;51:437-9.
 53. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(15):1110-6.
 54. Radanova M, Vasilev V, Dimitrov T, Deliyska B, Ikonov V, Ivanova D. Association of rs172378 C1q gene cluster polymorphism with lupus nephritis in Bulgarian patients. *Lupus* 2015;24:280-9.
 55. Ragnarsson O, Gröndal G, Steinsson K. Risk of malignancy in an unselected cohort of Icelandic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12(9):687-91.
 56. Rahim R, Strobl JS. Hydroxychloroquine, chloroquine, and all-trans retinoic acid regulate growth, survival, and histone acetylation in breast cancer cells. *Anticancer Drugs*. 2009;20(8):736-45.
 57. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 1998;46(5):217-22.
 58. Rosenberger A, Sohns M, Friedrichs S, Hung RJ, Fehringer G, McLaughlin J et al. Gene-set meta-analysis of lung cancer identifies pathway related to systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2017;12(3):e0173339.
 59. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical premalignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011;30(5):665-72.

60. Straume O, Shimamura T, Lampa MJ, Carretero J, Øyan AM, Jia D. Suppression of heat shock protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(22):8699-8704.
61. Tallbacka KR, Pettersson T, Pukkala E. Increased incidence of cancer in systemic lupus erythematosus: a Finnish cohort study with more than 25 years of follow-up. *Scand J Rheumatol* 2018;00:1-4.
62. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004 Nov;50(11):3619-25.
63. Tessier Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Wang Y, Foulkes W, Gordon C. Breast cancer in systemic lupus erythematosus. *Oncology* 2013;85(2):117-21.
64. Wadström H, Arkema EV, Sjöwall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(4):613-9.
65. Xu WH, Zheng W, Xiang YB, Ruan ZX, Cheng JR, Dai Q, et al. Soya food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *BMJ* 2004;328(7451):1285.
66. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):730-5.

Адрес за кореспонденция:

*Мария Раданова
Катедра по биохимия, молекулна медицина и
нутригеномика
Факултет по фармация
Медицински университет – Варна,
Ул. „Цар Освободител“ 84б, ет. 5, стая 514
Тел. 0886 449 948
e-mail: maria.radanova@gmail.com*