

# STUDIUL NEOPLAZIILOR LA PACIENȚII CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

*Study of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis*

Lorin-Iulian Adam, Marius Trandafir, Claudiu Popescu, Magdalena Negru, Denisa Predețeanu  
Clinica de Medicină Internă și Reumatologie, Centrul de Cercetare în Patogenia și Tratamentul Bolilor  
Reumatice, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, UMF „Carol Davila”, București

## Rezumat

Poliartrita reumatoidă (PR), o patologie în care se utilizează pe termen lung un tratament cu medicamente ce influențează funcția imună, a fost dintotdeauna subiectul unor preocupări asupra unei posibile creșteri a riscului de a dezvolta o neoplazie, datorată fie tratamentului sau a bolii în sine. În articolul de față este prezentat un studiu retrospectiv efectuat pe un grup de pacienți cu poliartrită reumatoidă împărțit în două subgrupuri: unul în care aceștia au utilizat agenți biologici și altul în care pacienții nu au fost tratați cu acest tip de terapie. A existat, de asemenea, și un grup de control. S-a propus evidențierea diferenței în ceea ce privește frecvența neoplaziilor, între populația generală și cea cu poliartrită reumatoidă, precum și în cadrul celor cu poliartrită reumatoidă ce utilizau terapie biologică față de cei care nu utilizau această terapie. Terapia biologică nu pare să crească riscul de cancer la pacienții cu PR. Există o prevalență mai mare a neoplaziilor la pacienții cu anumite caracteristici ale bolii (debut precoce, durată crescută, activitate mai înaltă a bolii).

**Cuvinte cheie:** poliartrită reumatoidă, cancer, neoplazie, agenți anti-TNF- $\alpha$

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA), a disease in which there are used drugs for a long time that modify the immune function was always the subject of a concern upon a possible increase of the risk of developing a neoplasm, due to either the treatment or the inflammatory disease itself. This article presents a retrospective study made on a group of patients with rheumatoid arthritis divided in two subgroups: one in which biological agents were used and another in which the patients didn't received this kind of therapy. There was also a control group. The purpose was to identify the difference regarding the neoplasm frequency between the general population and the one with rheumatoid arthritis as well as within the patients with rheumatoid arthritis, between the ones with biological agents and those who didn't used this kind of therapy. The biological therapy doesn't seem to increase the risk of neoplasia in patients with RA. There is a higher prevalence of neoplasia in the patients with certain characteristics of the disease (early onset, increase duration, higher activity of the disease).

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cancer, neoplasia, anti-TNF- $\alpha$  agents

Încă din anii 1970, numeroase studii au evidențiat faptul că poliartrita reumatoidă (PR) are un risc de două sau de trei ori mai mare de a dezvolta o boală limfoproliferativă. (1,6,7) Mai mulți factori trebuie să fie luați în considerare, printre care inflamația cronică, dereglările imune și proprietățile imunosupresoare ale terapiei, pentru a evalua riscul de apariție a unei neoplazii hematologice la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Este dificil să se separe severitatea inflamației din boală de efectele terapiei imunosupresoare, ce este indicată tocmai pentru această severitate a inflamației. Asocierea între malignitate și PR a fost

remarcată ulterior prin utilizarea din ce în ce mai mult a inhibitorilor de factor de necroză tumorală la pacienții cu boală refractară, aceste medicamente având potențialul de a interfera cu supravegherea tumorală. (1)

## NOȚIUNI TEORETICE

Au fost emise mai multe ipoteze asupra diferențelor de risc pentru anumite malignități la pacienții cu PR comparativ cu cei fără boală. Mecanismele posibile pentru un risc crescut de limfom la pacienții

Adresă de corespondență:

Lorin-Iulian Adam, Spitalul Clinic „Sfânta Maria”, Bulevardul Ion Mihalache nr. 37-39, București

cu PR includ faptul că PR presupune o stimulare imunologică persistentă (ce poate duce la o selecție clonală și predispon la transformarea malignă a limfocitelor CD5+), scade numărul și funcția limfocitelor T-supresoare (inclusiv cele împotriva virusului Epstein-Barr pro-oncogen) și scad activitatea celulelor natural killer în lichidul sinovial, țesuturi, sânge și limfă. Se crede că inflamația joacă un rol cheie în riscul pentru limfom. Studii epidemiologice au sugerat că, printre pacienții cu PR, activitatea inflamatorie crescută este un factor determinant major pentru limfoame. Pe de altă parte, rolul tratamentului din PR rămâne oarecum necunoscut; studii pe cohorte mari nu au confirmat niciun efect legat de tratament; totuși, este prematur să se emită concluzii asupra riscului asociat cu agenții anti-TNF cu datele existente. S-a sugerat că o mică parte dintre pacienții cu PR (cei cu boala cea mai severă) poartă o mare parte din riscul crescut de limfom, datorată mai degrabă bolii decât tratamentului. (2)

O altă explicație ar fi reprezentată de îmbătrânirea sistemului imunitar pe măsură ce perioada de timp în care această inflamație cronică suprasolicită sistemul imunitar, fapt ce poate duce la scăderea capacității de eliminare a celulelor premaligne sau maligne și a celulelor infectate cu virusuri oncogene. (3)

Majoritatea studiilor au sugerat faptul că riscul de a dezvolta limfom este legat de gradul de inflamație. Terapia imunosupresivă nu a părut să modifice riscul de limfom în acest studiu. (1)

Deși neconcludente, datele din studiile ce au avut în vedere influența terapiei de tip remisiv clasic asupra neoplaziilor sugerează un posibil risc crescut de dezvoltare de boli limfoproliferative în PR. Cu toate acestea, acest risc poate fi crescut mai degrabă din cauza duratei și severității bolii, decât de utilizarea specifică a medicației. (1)

Legat de terapia biologică, un studiu american efectuat de Wolfe și Michaud pe 18.752 de pacienți cu PR a urmărit efectul agenților anti-TNF și metotrexat asupra neoplaziilor. Rezultatele au risc relativ de 1,9 ori mai mare la pacienții cu PR față de populația generală. Rata standardizată a incidenței pentru limfoame a fost de 2,9 la pacienții cu terapie biologică, iar la MTX 1,7, comparativ cu 1,0 la persoanele ce nu au primit niciuna dintre aceste terapii. Chiar dacă au existat aceste deosebiri a fost greu să se demonstreze diferențe semnificative între grupuri datorită frecvenței reduse a limfoamelor (doar 29 de cazuri). Concluzia studiului a fost că datele sunt insuficiente pentru a stabili o relație causală între terapia din PR și limfoame. (4)

La o concluzie similară a ajuns și Mariette și colaboratorii, riscul relativ găsit fiind de 1,11 (0,70-

1,51) la populația de pacienți cu PR tratați cu agenți anti-TNF față de populația de PR fără acest tratament care este de 1,0 (0,60-1,80). (8)

Un singur studiu, realizat de Askling, a cercetat impactul duratei terapiei cu agenți anti-TNF, însă acesta nu a găsit un risc crescut de neoplazii la pacienții cu o durată mai mare de expunere la terapia biologică. (5)

Per ansamblu, aceste date ridică posibilitatea ca inhibiția TNF să crească și mai mult riscul de boli limfoproliferative la pacienții cu PR. Câțiva factori fac ca aceste asociații să fie departe de a fi concludente: pacienții cu PR deja par să aibă un risc crescut de dezvoltare de boli limfoproliferative; pacienții cu activitatea bolii cea mai ridicată au probabil cel mai mare risc; și acești pacienți sunt mai susceptibili să fi primit agenți imunomodulatori înainte, să fie tratați cu mai mulți agenți în combinații și să primească terapie anti-TNF. Separând impactul activității bolii, medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD), inclusiv terapia anterioară sau concomitentă cu metotrexat, și rolul inhibării TNF pentru riscul de limfom este imposibil; aceste lucruri contradictorii vor fi mereu prezente într-un anumit grad în studiile malignităților în relație cu PR și tratamentul ei. (1)

În ciuda dovezilor clare a riscului crescut de boli limfoproliferative asociate cu PR, ratele generale ale malignității nu par să fie mai mari comparativ cu populația generală. Rezultatul general este „nul“ pentru malignități din cauza unei combinații dintre riscul crescut de boli limfoproliferative și riscul aparent scăzut pentru cancer colorectal. Acest risc scăzut pentru cancer colorectal a fost atribuit utilizării îndelungate de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții cu PR. (1,9-12)

## OBIECTIVE

Obiectivele studiului au fost:

- Compararea riscului de asociere a neoplaziilor la pacienții cu PR cu populația generală.
- Compararea riscului de a dezvolta o neoplazie la pacienții cu PR tratați cu agenți biologici cu cei care nu au fost tratați cu agenți biologici.
- Identificarea unor caracteristici comune ale pacienților care au dezvoltat o neoplazie.
- Stabilirea unor factori de risc pentru dezvoltarea unei neoplazii.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost realizat pe un lot de 244 de pacienți diagnosticați cu PR, reprezentând lotul principal și 98

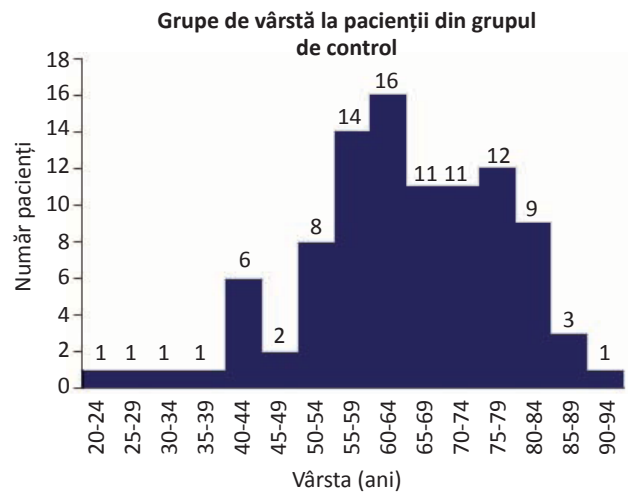
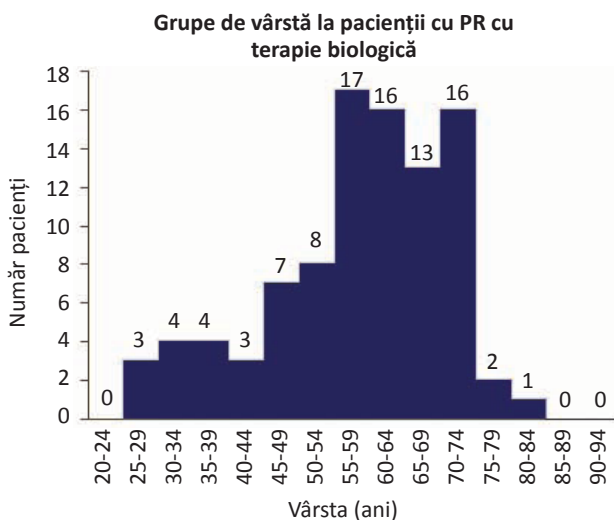
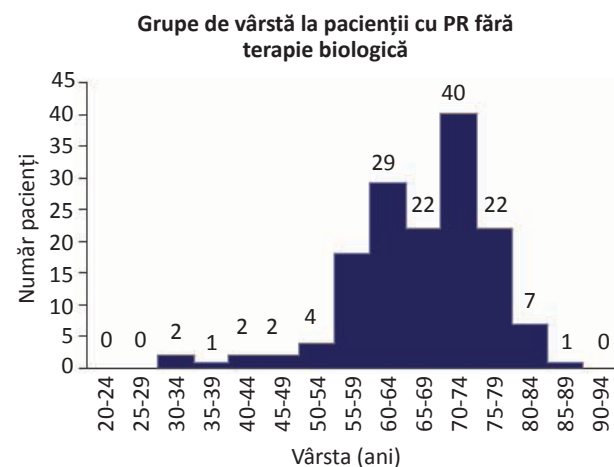
de pacienți cu hipertensiune arterială esențială reprezentând grupul de control. Pacienții au fost internați între 1 ianuarie 2011 și 31 decembrie 2011 în cadrul Clinicii de Medicină Internă și Reumatologie a Spitalului Clinic „Sf. Maria“, UMF „Carol Davila“, București.

Datele urmărite au fost:

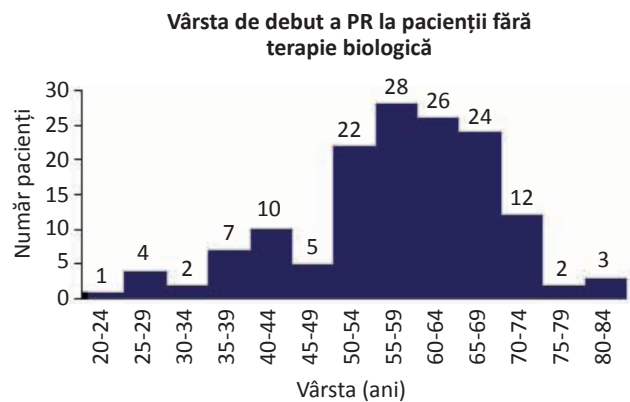
- Sex;
- Vârsta;
- Analize biologice: mediatori ai inflamației, factor reumatoid și anticorpi anti-peptide citrulinatice;
- Date legate de PR: anul de diagnostic, stadiu clinic, scor DAS 28;
- Date legate de tratament: DMARDs și terapie biologică;
- Date legate de o eventuală neoplazie: anul de debut, tip.

Analiza statistică a inclus testarea diferențelor variabilelor continue cu teste t sau Mann Whitney, după normalitatea distribuției datelor și testarea diferențelor frecvențelor cu teste  $\chi^2$  (IBM SPSS v.20), ambele fiind considerate semnificative dacă  $p < 0,05$ .

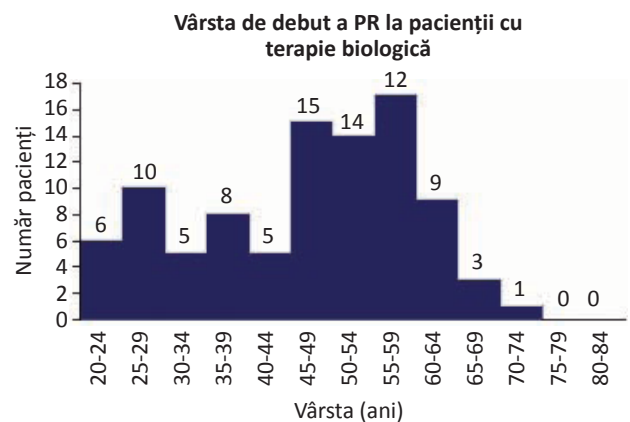
## REZULTATE



Vârsta medie a pacienților cu PR nu a diferit semnificativ de vârsta medie a lotului control (62 de ani comparativ cu 64 de ani,  $p = 0,896$ ), însă pacienții cu PR care primeau tratament cu biologic erau mai tineri în medie decât cei care nu primeau biologic (58 de ani comparativ cu 67 de ani;  $p < 0,001$ ).



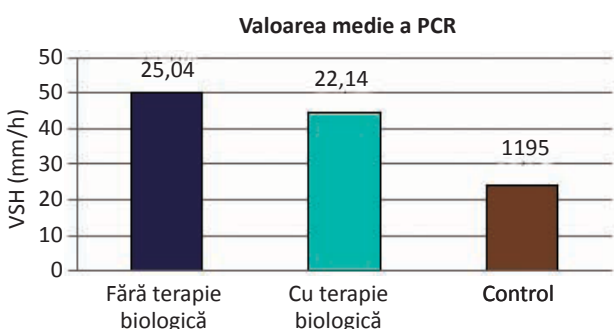
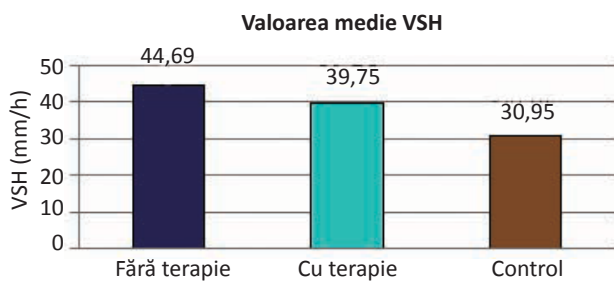
La persoanele care nu au primit terapie biologică, PR a fost diagnosticată cel mai frecvent între 50 și 70 de ani, boala debutând la aproximativ 70% dintre pacienți în acest interval.



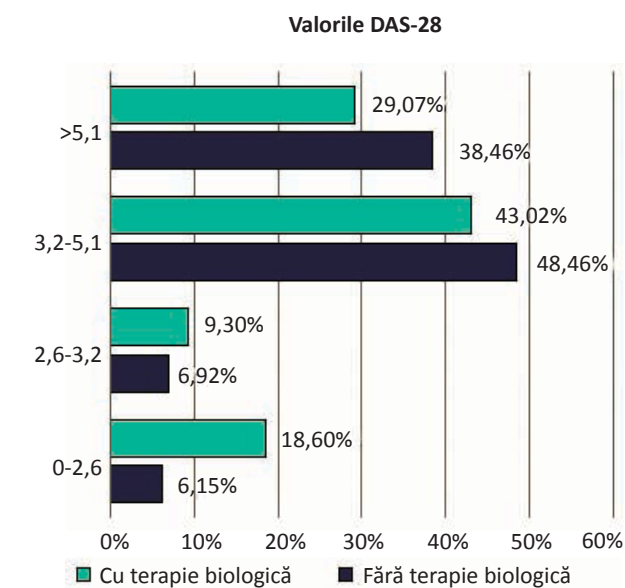
Pacienții tratați cu biologic au avut o vârstă medie la debutul bolii semnificativ mai mică decât pacienții fără biologic (46 de ani față de 57 de ani;  $p < 0,001$ ).

Comparând graficele legate de vârsta de debut a PR se mai poate observa și faptul că o proporție mai mare de pacienți ce au avut debutul bolii înainte de 40 de ani se regăsește în cadrul grupului tratat cu terapie biologică, peste 36%, față de grupul tratat cu DMARDs clasice, unde sub 10% au fost diagnosticați cu PR în acest interval.

De asemenea, un procent mult mai mic (4%) de pacienți dintre persoanele care au primit agenți biologici au fost diagnosticate cu PR după 65 de ani față de grupul care nu a fost tratat cu terapie biologică (28%).



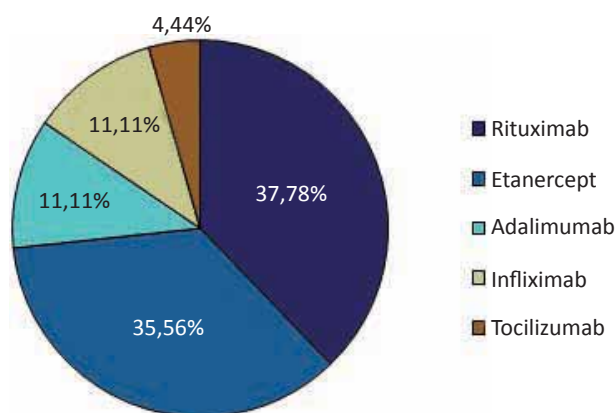
Analizând per ansamblu graficele cu valorile mediatorilor inflamației (viteza de sedimentare a hematiilor – VSH și proteina C-reaktivă – PCR) se remarcă faptul că pacienții care beneficiau de tratament biologic aveau în medie VSH și PCR cu valori mai



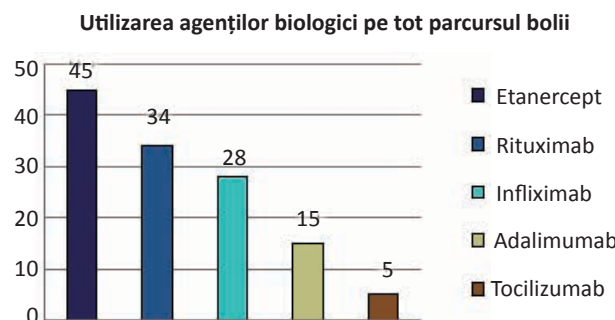
mici, deși fără să atingă nivelul semnificației statistice ( $p = 0,057$ , respectiv  $p = 0,064$ ). Acest lucru traduce un control mai bun al mediatorilor inflamației adus de agenții biologici. Valorile mai mici în cadrul grupului de control se pot explica prin hipertensiunea arterială ca boală de fond și excluderea PR și a altor artrite inflamatorii în cadrul acestui eșantion.

În general, pacienții pe biologic au înregistrat valori ale DAS 28 semnificativ mai mici decât cei fără biologic (4,06 comparativ cu 4,69;  $p = 0,003$ ). Comparativ cu pacienții tratați cu DMARDs clasice, grupul care a beneficiat de terapie biologică a avut un procent mai mare de pacienți aflați în remisiune (cu valoarea scorului DAS 28 mai mică de 2,6) și de pacienți cu activitate scăzută a bolii (cu valoarea scorului DAS 28 între 2,6 și 3,2), precum și un procent mai mic de pacienți cu activitate crescută a bolii (cu scorul DAS 28 mai mare de 5,1).

**Terapia biologică la momentul prelucrării datelor**

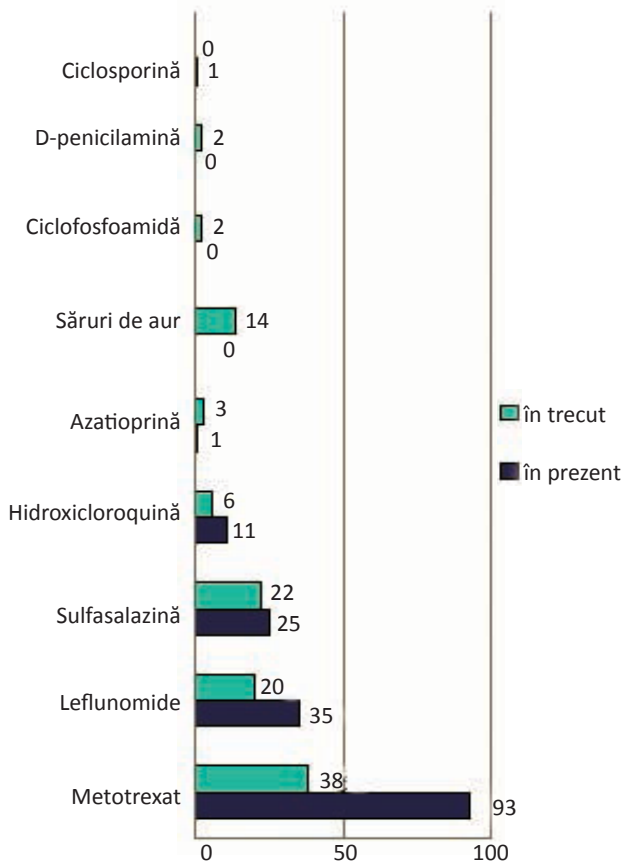


În ceea ce privește tipul de agent biologic utilizat la momentul prelucrării datelor, cei mai mulți pacienți foloseau rituximab (38%) și etanercept (36%). Următoarele medicamente ca și frecvență erau adalimumab și infliximab, fiecare cu câte 11%, și tocilizumab, utilizat de 4% dintre persoanele aflate în grupul celor cu tratament biologic.



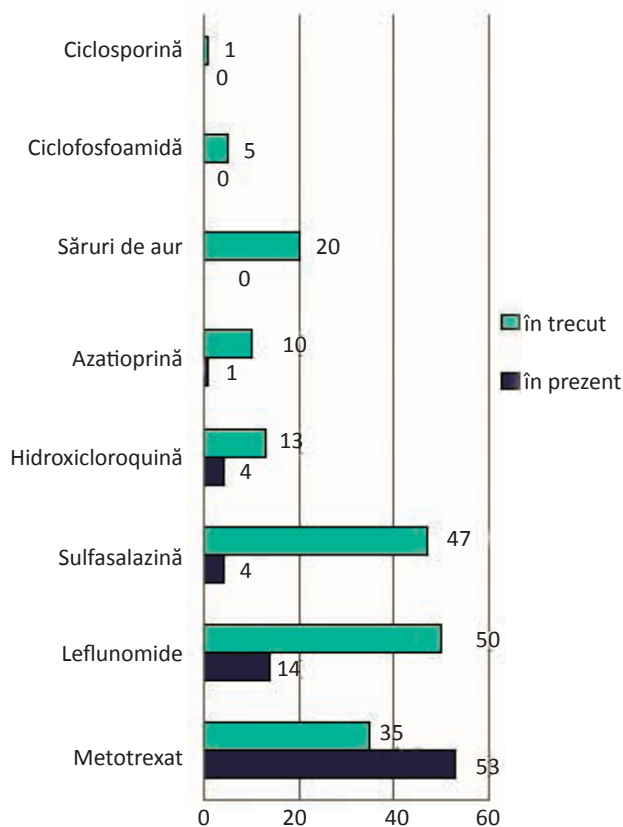
Aproape jumătate dintre pacienți au avut ca tratament etanercept, iar o treime au utilizat rituximab.

### Utilizarea DMARDs la grupul fără terapie biologică



Cea mai mare parte a pacienților care nu erau tratați cu agenți biologici utilizează sau au utilizat meto-

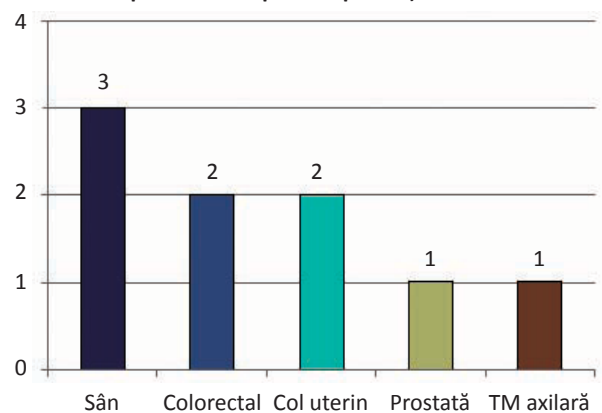
### Utilizarea DMARDs la pacienții cu terapie biologică



trexat (93 la momentul ultimei internări din anul 2011 și 38 în trecut). Următoarele medicamente ca frecvență, în cadrul acestei populații, sunt leflunomida (35 în prezent și 20 în trecut) și sulfasalazina (25 în prezent și 22 în trecut). Hidroxiclorochina este și mai puțin utilizată (11 pacienți în prezent și 6 în trecut), iar azatioprina, ciclofosfamida, d-penicilamina și ciclosporina au fost utilizate de maximum 4 pacienți. Sărurile de aur nu mai sunt utilizate de nici un pacient la momentul ultimei internări din anul 2011, însă 14 dintre aceștia au utilizat această terapie în trecut.

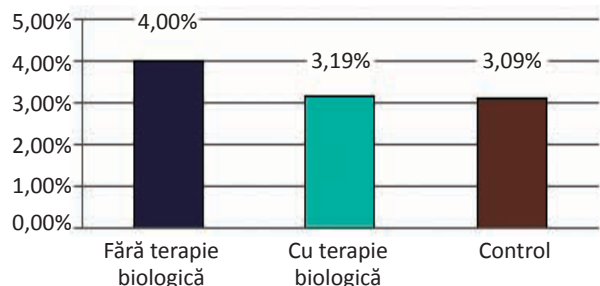
88 dintre cei 94 de pacienți care au primit agenți biologici au folosit metotrexat ca DMARD asociat terapiei biologice. 53 dintre ei utilizau la momentul prelucrării datelor și 35 l-au folosit în trecut. Restul medicamentelor antireumatice modificatoare de boală erau folosite mai mult în trecut: 50 de pacienți au utilizat leflunomida față de 14 care foloseau în prezent, în timp ce 47 de pacienți au utilizat sulfasalazină și doar 4 utilizau la momentul ultimei internări din 2011. Hidroxiclorochina și azatioprina au fost mai puțin utilizate. Peste 20% dintre pacienți au fost expuși la săruri de aur în trecut, însă niciun pacient nu folosea această terapie la momentul prelucrării datelor. Doar 5 pacienți au primit ciclofosfamidă și unul singur ciclosporină.

### Tipurile de neoplazii la pacienții cu PR



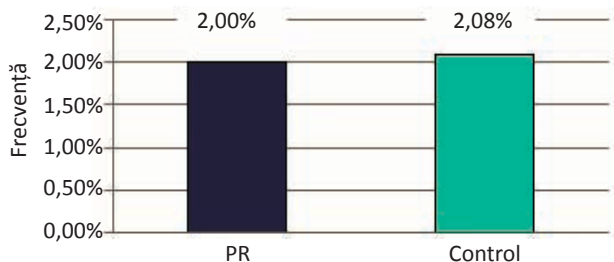
Cea mai frecventă neoplazie întâlnită în cadrul lotului de pacienți cu PR a fost neoplasmul de sân (întâlnit la 3 din cele 189 de femei din grup, adică o frecvență de aproape 1,6%). Următoarele ca și frecvență au fost reprezentate de cancerul colorectal (2 cazuri din 244, însemnând 0,82%) și cele de col uterin (2 cazuri din 189 de femei, adică 1,05%). A mai existat și un caz de neoplasm de prostată (1 din 55 de bărbați, adică o frecvență de 1,8%)

**Frecvența neoplaziilor**



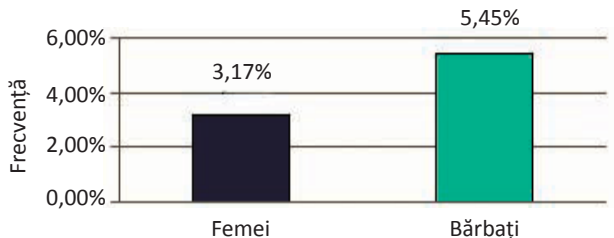
Comparativ cu persoanele din lotul control, pacienții cu PR au avut o frecvență a neoplaziilor semnificativ mai mare (13,2% comparativ cu 3,1%;  $p = 0,006$ ). Diferența frecvențelor neoplaziilor la pacienții tratați sau nu cu biologic nu a fost semnificativă statistic (11,8% față de 14%;  $p = 0,626$ ).

**Frecvența neoplaziilor în ultimii 2 ani de evoluție a PR**



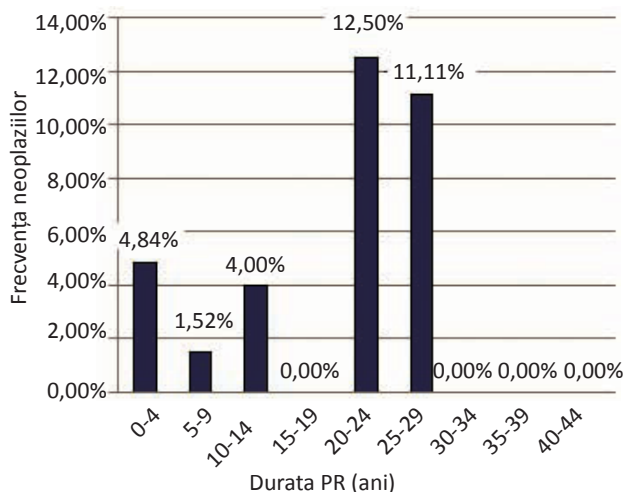
Dacă se analizează frecvența neoplaziilor în ultimii 2 ani de boală, rezultatul este aproximativ același și pentru grupul cu PR și pentru cel de control (aproximativ 2%;  $p > 0,05$ ). În cadrul pacienților cu PR au fost eliminate persoanele care aveau deja o neoplazie, inclusiv cele cu neoplazie diagnosticată înaintea PR, precum și cei ce au fost diagnosticați cu PR în ultimii 3 ani. Așadar au rămas 200 de pacienți cu PR fără un istoric de neoplazie și cu o boală cu o durată de minimum un an.

**Frecvența neoplaziilor în funcție de sex la pacienții cu PR**



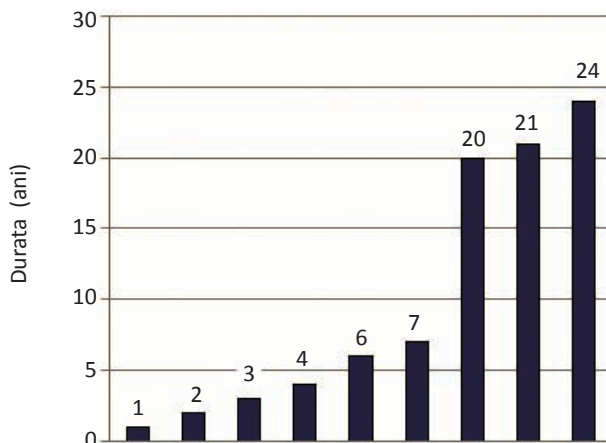
Se observă o frecvență mai mare a neoplaziilor în cadrul bărbaților cu PR (3 cazuri din 55 de pacienți, adică 5,45%) față de femeile cu PR (6 cazuri din 189, adică 3,17%;  $p = 0,558$ ).

**Frecvența neoplaziilor în funcție de durata PR**



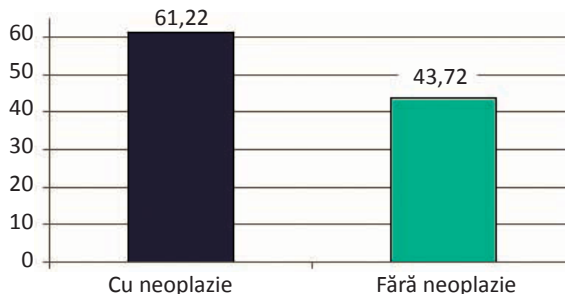
Se poate observa că frecvențele cele mai mari ale neoplaziilor se regăsesc la pacienții care au PR cu o evoluție de 20 până la 30 de ani.

**Durata PR la diagnosticarea neoplaziei**

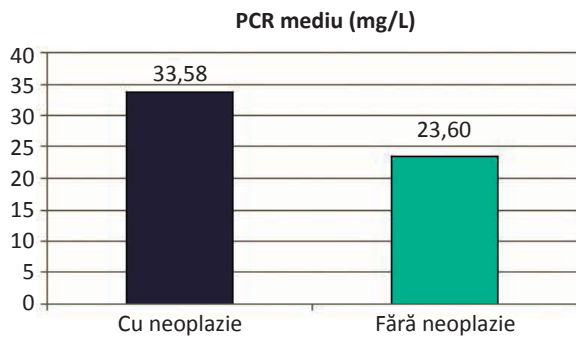


Durata de la diagnosticul PR până la apariția neoplaziei la cei 9 pacienți care au dezvoltat un cancer se poate împărți în două categorii. Din prima categorie fac parte pacienții ce aveau o durată scurtă sau medie a bolii la diagnosticarea neoplaziei; la cei cu o durată scurtă pot exista îndoieli asupra influenței PR asupra neoplaziei. A doua categorie este reprezentată de bolnavi cu o durată a bolii de peste 20 de ani,

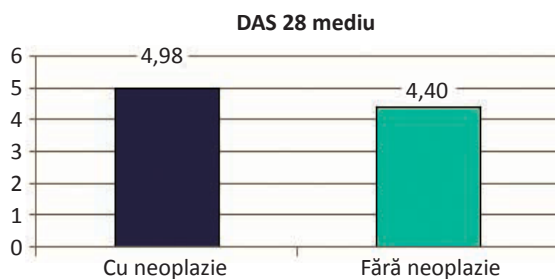
**VSH mediu (mm/h)**



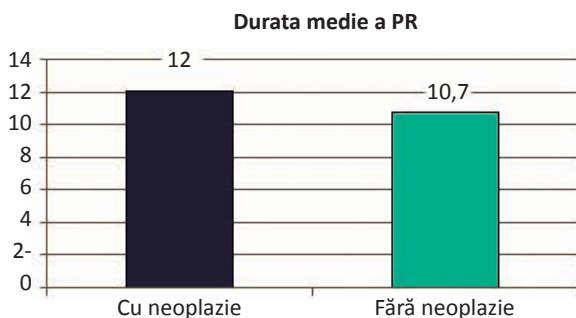
unde inflamația cronică, persistentă poate avea un impact important în apariția unei malignități.



Valoarea medie a VSH și a proteinei C reactive este mai mare la pacienții cu PR care au avut un cancer față de pacienții cu PR fără cancer.



Scorul DAS 28 este mai mare la pacienții cu PR și neoplazie față de cei cu PR fără neoplazie.



Pacienții care au avut o neoplazie au o durată medie de 12 ani de la diagnosticarea PR, iar cei fără neoplazie au o durată de 10,7 ani a bolii.

## DISCUȚII

Legat de un potențial risc crescut de dezvoltare a unei malignități la pacienții cu PR tratați cu DMARDs comparativ cu cei fără acest tip de terapie, datele studiilor internaționale au fost neconcludente. Se pare că riscul este legat mai mult de boala în sine decât de terapie. Există doar un risc de a dezvolta limfoame de două sau de trei ori mare la populația cu PR față de populația generală. Despre metotrexat s-a

postulat că ar purta un risc mic de limfoame asociate cu virusul Epstein-Barr (EBV), iar proprietatea sa de a reduce activitatea PR (ce reprezintă un risc stabilit de dezvoltare a bolilor limfoproliferative) poate duce în timp la reducerea ratei malignităților la pacienții cu PR. Mecanismele prin care limfomul poate apărea și să fie stimulate de către metotrexat sunt stimularea imunologică persistentă, ce poate duce la o selecție clonală și o transformare malignă a limfocitelor B CD5+; o reactivare a unui virus EBV latent; acțiune oncogenică directă; inhibarea apoptozei la limfocitele B infectate și o diminuare a activității celulelor natural killer.

Factorul de necroză tumorală (TNF) are un rol important în supravegherea imunologică. Datorită rolului său în apărarea gazdei se pune problema dacă terapia anti-TNF poate predispuce la neoplazii sau la alte tipuri de patologii legate de deficite imune. Această moleculă are însă atât proprietăți ce pot diminua, cât și proprietăți ce pot crește riscul de cancer. În ciuda multor ani de cercetări clinice, nu există un punct de vedere comun legat de utilizarea acestor agenți și neoplazie. O opinie comună este legată de un risc pentru neoplaziile de piele de tip non-melanom.

Din cauza riscului bazal de neoplazii hematologice deja prezent la bolnavii cu PR și a faptului că acesta este crescut la persoanele cu activitate înaltă a bolii, pentru care primesc terapie imunosupresoare mai puternică (inclusiv agenți biologici de tip anti-TNF) este imposibil să se separe elementele ce pot contribui la o neoplazie (activitatea bolii, terapie DMARDs și rolul blocării TNF), acestea suprapunându-se.

Cancerle de tip solid nu par să aibă un risc global diferit în PR față de populația generală. S-a observat un risc mai mare de cancer bronho-pulmonare, care însă poate fi explicat prin faptul că fumatul este un factor de risc comun pentru PR și cancerul pulmonar. Neoplaziile colorectale par să aibă o incidență mai mică în PR datorită consumului de antiinflamatoare nesteroidiene, ce constituie un factor de protecție pentru acest tip de malignitate. Această observație pare valabilă și pentru neoplazmele mamare și de prostată.

Studiul prezentat a comparat două loturi de pacienți cu PR grupate în funcție de prezența sau nu a terapiei biologice. De asemenea, a existat și un grup martor de pacienți cu hipertensiune arterială, fără PR sau alte artrite inflamatorii.

S-a observat o frecvență doar puțin mai mare a numărului de neoplazii la pacienții cu PR față de grupul de control.

Frecvența ușor crescută a malignităților la pacienții cu PR tratată doar cu DMARD poate fi explicată printr-o capacitate de diagnosticare mai precoce datorită prezentării mai frecvente la spital, prin efectuarea de teste biologice și de examene clinice pentru boala de fond, precum și prin raportarea de simptome de alarmă medicului curant în cadrul acestor internări.

Neoplaziile diagnosticate la scurt timp după debutul PR pot fi considerate a nu avea legătură cu boala, sau cel puțin un impact mai mic al PR asupra apariția cancerului.

Cele mai frecvente neoplazii descoperite la pacienții cu PR au fost cancerul de sân, neoplaziile colorectale și cele de col uterin.

Frecvența crescută a neoplasmelor mamare poate fi pusă și pe seama incidenței crescute a acestui neoplasm la persoanele în vârstă de sex feminin, care formează un procent important din bolnavii cu PR.

Era de așteptat ca neoplazmele colorectale să aibă o frecvență mai mică în PR, datorită utilizării de antiinflamatoare de către bolnavii cu PR. Însă raportând la populația de control, se observă că frecvența acestora este aproximativ asemănătoare.

Neoplaziile apar mai frecvent în rândul bărbaților. O explicație posibilă a acestui fapt ar fi că ei fac o formă mai severă de boală și, în plus, au un procentaj mai mare de fumători.

Există o activitate mai mare a bolii la pacienții ce au dezvoltat o neoplazie, știindu-se faptul că inflamația cronică are un rol potențial oncogen. De asemenea, aceștia au și o vârstă medie mai mare, o durată mai mare a bolii și o vârstă mai precoce de diagnosticare a PR.

Pacienții cu PR expuși la terapie biologică nu au avut o frecvență mai mare a neoplaziilor decât cei ce nu au beneficiat de acest tip de tratament.

Pacienții tratați cu agenți biologici au avut o boală de o durată mai scurtă, însă faptul că s-a recurs

la acest tip de terapie (la cei mai mulți dintre pacienți la mai puțin de 5 ani de la diagnosticul bolii) poate fi legat de un grad de severitate al bolii mai ridicat ce nu mai răspundea la DMARDs clasice.

Agenții biologici aduc un control mai bun activității bolii, iar cazurile în care sunt administrați au teoretic o PR mai severă. Prin controlul mai bun al inflamației cronice, se poate explica procentul puțin mai mic de malignități la acest grup față de bolnavii cu PR ce nu a primit terapie biologică. Printre potențialii factori care contribuie la această diferență se numără și faptul că acești pacienți au o vârstă mai mică și că la unele persoane cu risc crescut de neoplazie s-a contraindicat utilizarea unui agent biologic, în special de medicamente anti-TNF.

## CONCLUZII

1. Nu există o dovadă clară a unei frecvențe mai mari a neoplaziilor la pacienții cu PR față de grupul de control.
2. Există o frecvență asemănătoare la pacienții cu PR și la cei din grupul martor de apariție de neoplazie în ultimii 2 ani de evoluție a bolii.
3. O frecvență mai mică de apariție a neoplaziilor la pacienții cu PR tratată cu agenți biologici față de cei tratați cu agenți sintetici.
4. Bărbații cu PR au un risc mai mare decât femeile de a dezvolta o malignitate, explicabil prin faptul ca ei fac forme mai severe de boală.
5. Pacienții care au dezvoltat o neoplazie au avut o durată a bolii de fond și o vârstă mai mare decât cei fără neoplazie.
6. Pacienții care au dezvoltat o neoplazie au avut o activitate a bolii mai ridicată (DAS-28, VSH și PCR) decât cei care nu au dezvoltat nicio neoplazie.
7. Principalele tipuri de neoplazii diagnosticate la pacienții cu PR au fost cele de sân și colorectale.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Chakravarty E.F.** Musculoskeletal Syndromes in Malignancy in Kelley's Textbook of Rheumatology 9th Ed, Elsevier Inc, 2013 vol 2, 122: 1934-50
2. **Askling J., Vollenhoven R.F., Granath F., et al.** Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 60(11):3180-3189, 2009.
3. **Nițu M.C., Predețeanu D.** Terapia anti-TNF $\alpha$  și neoplaziile: Revista Română de Reumatologie. 2012; vol XXI (1): 20-27
4. **Wolfe F., Michaud K.** Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18.572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1740.
5. **Askling J., Fored C.M., Brandt L., et al.** Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1421-6.
6. **Setoguchi S., Solomon D.H., Weinblatt M.E., et al.** Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2757-64.



7. **Mellekjær L., Linet M.S., Gridley G., et al.** Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1753-7.
8. **Mariette X., Tubach F., Bagheri H., et al.** Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:400-8
9. **Isomaki H.A., Hakulinen T., Joutsenlathi U.** Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1978; 31:691.
10. **Gridley G., McLaughlin J.K., Ekbohm A., et al.** Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:307.
11. **Thomas E., Brewster D.H., Black R.J.** Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000; 88:497.
12. **Cibere J., Sibley J., Haga M.** Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1580