

风湿性疾病与肿瘤常“朋比为奸”

发病与炎症负荷增加、免疫缺陷、个体及周围环境因素有关

▲华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科 叶丛 胡绍先

与普通人群相比，风湿性疾病患者合并肿瘤的风险大大增加，临床上应提高警惕。其发病与风湿性疾病引起的炎症负荷增加、免疫缺陷、个体及周围环境因素（如吸烟、某些病毒感染）有关，治疗风湿性疾病的药物也存在一定影响。

对疑诊患者积极排查，以期早期诊断、早期治疗。而对于既往有肿瘤病史的患者，更应在选择治疗药物时充分考虑风险收益比，从而改善患者远期预后。

系统性红斑狼疮 并发癌症多极具侵袭性

既往多项研究均已证实，系统性红斑狼疮（SLE）患者中，癌症尤其是非霍奇金淋巴瘤发病危险增高，特别是弥漫大B细胞性淋巴瘤，SLE患者不但发病危险性明显增加，发病后还往往为极具侵袭性的亚型。

2013年，一项包括30个国家1.6万余例患者的大型研究表明，某些癌症，尤其是血液系统恶性肿瘤，在SLE患者中发病率确实显著增加，其中最明显的是非霍奇金淋巴瘤和白血病。

另外，一项回顾性的研究发现，女性SLE

患者血液系统肿瘤的发生及患病情况还与年龄相关。如淋巴系统恶性肿瘤的高发阶段是21~30岁及41~50岁。同时，对于血液系统肿瘤患者而言，合并SLE者与未合并者相比，随访期更短，淋巴系统和髓系恶性疾病的累积危险率更高。

SLE患者癌症高发，可能与炎症负荷、狼疮活动度、免疫缺陷和bcl-2致癌基因的过表达及病毒等危险因素相关。



干燥综合征 淋巴细胞异常或为肿瘤发病基础

干燥综合征（SS）中淋巴细胞增殖异常，可能是该病并发肿瘤性疾病的基础。因此，该病合并的肿瘤性疾病主要是非霍奇金淋巴瘤和黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤。

淋巴瘤多出现于患病6.5年后。近期研究表明，诊断原发性SS时，

涎腺活检如发现生发中心样结构，则提示未来发生淋巴瘤的可能性高。

非霍奇金淋巴瘤可发生在涎腺，原因可能与上皮细胞和T淋巴细胞及B淋巴细胞的相互作用有关。

总之，在SS中，由失控的淋巴细胞增殖到低度、甚至是高度恶性的淋巴瘤的转变经历了多个阶段。慢性的B细胞刺激可能起了重要作用。



系统性硬化病 年龄较大或为并发癌症首位因素

不少研究均已提示，系统性硬化病（SSc）患者发生恶性肿瘤性疾病的危险较普通人群增加。诊断SSc时年龄较大似乎是并发癌症的一个危险因素。并发非霍奇金淋巴瘤更常出现在诊断SSc

的第一年。

接触化学物质、吸烟及治疗过程中应用环磷酰胺等药物，也增加患者并发肿瘤的危险。肿瘤发病部位主要位于炎症和纤维化浸润的部位，如肺部、乳腺、食管和皮肤等。而局限性的硬化病则似乎并未增加罹患肿瘤的风险。



药物治疗 治疗肿瘤药物与风湿病双向相关

从客观角度来看，药物治疗与风湿性疾病合并肿瘤之间的关系复杂多样。治疗肿瘤性疾病的药物可能引起风湿性疾病；而有时，这些药物也有可能同时起到治疗风湿性疾病的作用。

NSAID与 糖皮质激素

非甾体类抗炎药（NSAID）和糖皮质激素治疗似与RA或其他风湿性疾病恶性肿瘤发病的增高无关。近年研究还提示，NSAID通过不可逆的乙酰化和竞争性抑制作用，抑制环氧合酶-2可减少肿瘤的发生和发展。

一项大型前瞻性研究显示，口服糖皮质激素治疗总时间≤2年，不改变患者罹患淋巴瘤的风险，而治疗总时间超过2年则可降低淋巴瘤患病风险。但上述关联性是糖皮质激素治疗的共性作用，还是仅对该调查人群的作用尚有待进一步研究。

非生物制剂

常见的非生物制剂柳氮磺吡啶、羟氯喹以及金制剂和青霉胺似乎均并不增加癌症风险。既往来氟米特应用于某些肿瘤，例如胰腺癌的关联猜想也并未得到支持。

而环磷酰胺则与淋巴瘤、白血病和膀胱癌的危险增加相关。在环磷酰胺

治疗后多年，膀胱癌的发病危险仍然居高，而采取静脉冲击疗法可以减少这种发病风险。

尽管有不少报道提示，采用甲氨蝶呤治疗风湿性疾病有可能增加淋巴增殖性疾病风险，长期治疗引起上述患者发生淋巴瘤或其他恶性肿瘤的风险似乎并未增高。

硫唑嘌呤治疗RA患者可能增加其患恶性肿瘤的风险，上述风险在调整疾病活动度这一影响因素后依然存在。

生物制剂

TNF拮抗剂 肿瘤坏死因子（TNF）与肿瘤之间的联系早有证明。但TNF对肿瘤的作用（尤其是其在实际临床中某种特定肿瘤的净效应）尚未彻底明确。这也是当TNF拮抗剂应用于RA治疗时，此类药物是否增加癌症风险疑惑的由来。

目前，临床上突出的问题是对于曾有肿瘤史但已痊愈的患者是否可应用TNF-α拮抗剂。出于风险收益比的考虑，多数文献不建议对最近5年内有肿瘤病史的RA患者使用此类药物治疗。

其他生物制剂 目前，除TNF-α拮抗剂外，其他生物制剂的致癌风险评估资料十分有限。相关信息主要来自临床试验，尚无来自大型观察性研究的安全性报告。

类风湿关节炎 癌症危险性与种类相关

大型前瞻性研究显示，与普通人群相比，类风湿关节炎（RA）患者发生癌症的危险性与癌症种类相关：除肺癌危险稍有增高，大多数非血液系统癌症的发病危险与普通人群相当，结肠直肠癌及乳腺癌的发病危险甚至有所降低；而发生淋巴瘤的危险性则可达普通人群的2倍。

RA患者并发癌症的情况还与性别相关。与总体人群相比，男性RA患者发生肺癌、肝癌、食管癌的危险显著增加，但前列腺癌危险降低；而女性患者多种癌症风险均降低，包括乳腺癌、子宫和盆腔癌，以及黑色素瘤；不论男性或女性RA患者，其发生淋巴系统增殖性肿瘤的危险性均增高。

事实上，早在1978年，一项病例研究就首次报道了淋巴瘤与RA之间存在关联。但这两者之间的关联因素尚不明确。目前研究并未提示，两者间存在共同的基因或环境因素。

Baecklund等研究证实，淋巴瘤与RA相关联：高炎症性疾病活动度患者发生淋巴瘤的风险非常高。更重要的是，此类患者发生淋巴瘤的主要类型是弥漫大B性淋巴瘤，而该类型来源于激活的淋巴细胞。进一步支持了慢性炎症在自身免疫病并发淋巴瘤中所起的作用。

另外，该研究还提示，以往认为的重要发病因素Epstein-Barr病毒在RA相关的非霍奇金淋巴瘤中并非主要致病因素。

炎症性肌病 亚洲人群与肺癌、鼻咽癌更相关

多发性肌炎（PM）/皮肌炎（DM）与恶性肿瘤的相关性早有报道，但各国不同报道发生率相差较大。我国研究亦支持PM/DM易发恶性肿瘤这一观点，且DM较PM的危险性高。欧洲人群中DM与乳腺、卵巢、肺部及胃部肿瘤相关性高，

而亚洲人群中则与肺癌、鼻咽癌更相关。

尽管炎症性肌病并发肿瘤的诱因尚未完全明确，国内研究认为，可能与抗肿瘤免疫反应与皮肤/肌肉抗原产生交叉反应、宿主免疫功能异常、共同的致病因素（病毒、化学物质等）、遗传因素等相关。

