

Sjögren sendromu ve Malignite

Dr Gerçek Can
DEÜ Romatoloji

Sunum Planı

- Sjögren sendromu ve hematolojik maligniteler
 - Lenfoma
 - Patofiyoloji
 - Prediktif faktörler
 - Klinik özellikler-yakın tarihli çalışma sonuçları
- Sjögren sendromu ve solid maliniteler
 - Akciğer
 - Timus
 - Deri
 - Tiroid
 - Meme
 - dğ

Sjögren Sendromu (SS) seyrinde benign veya malign lenfoproliferasyon sık



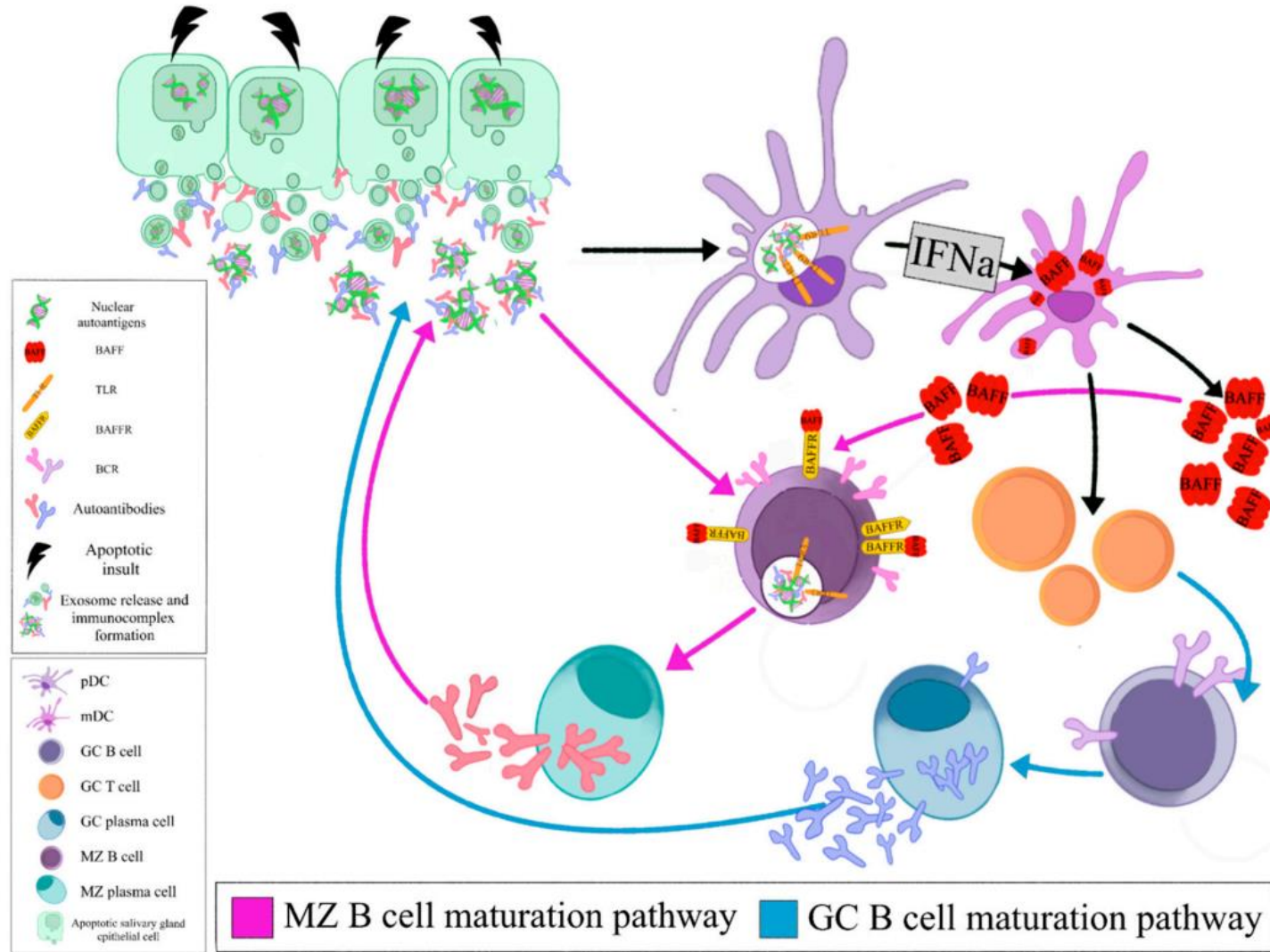
Malign deęişiklikler

En sık lenfoma şeklinde

Lenfoma dışı malinite sıklığında da artış

Patofizyoloji

- Lenfoepitelyal lezyonlarda başlangıçta T, ileri dönem-ciddi lezyonlarda B hücre hakimiyeti
- Reaktif benign lenfoepitelyal sialadenitten (LESA) aşikar lenfomaya geçiş çok aşamalı bir süreç
- Kronik antijenik stimülasyon, temel itici güç
- Tükürük bezlerinde B-hücreleri aktivasyonu
- Otoreaktif B-hücre klonlarının evrimi gerçekleşir.
- Güçlü B hücre infiltrasyonu, ektopik germinal merkezlerin (GC'ler) varlığı ile ilişkili
- Ektopik GC'lerin oluşumu, bir dizi sitokin, adezyon molekülü ve kemokin tarafından düzenlenen karmaşık bir süreç.
- Etkisiz immün tolerans ve devam eden lenfoid doku genişlemesi, diğer onkojenik olaylar, birlikte malign dönüşümden sorumlu



B hücre aktivasyon, proliferasyon, deregülasyonunda esansiyel

BCR, TLR, BAFF, IFNα birleşik sinyalleri,

- Otoantikor üretim artışı
- RF B hücrelerinin ekspansiyonu

- Kemokin ekspresyonu
- **CD40 ekspresyonu**
- **BAFF ekspresyon indüksiyonu**

Epitelial hücreler

T hücre disregülasyonu

B hücre disregülasyonu

BAFF

Sitokinler

NF-κB yolu

Onkogenik kanıtlar

Olası dğ mekanizmalar

- TNFAIP3 geni, (-) feedback protein kod.(A20)
- MYD88, aktivasyonda görevli adaptör protein

- NLPR3 inflamazomu
- P2X7 reseptör upregülasyonu

B Hücreleri subtiplerinin aberan dağılımı

B hücre otoantikor yapımı

Ektopik GC formasyonu

B hücrelerinin FcRL4 ekspresyonu

TNFAIP3

MYD88

BCL2 Disregülasyonu

Tm supresör genler

Dğ sitogenetik anormallikler

İnflamazom

Metilasyon

MicroRNAs (miR)

FcRL4+ B hücreleri ile Epitel etkileşim-MALT lenfoma gelişimi

Klasik eski

- **Klinik**
 - SGE
 - Deri vaskülit/palpabl purpura
 - Lenfadenopati
 - Splenomegali
 - Raynaud
 - Periferik sinir tutulumu
 - Glomerülonefrit
 - Düşük dereceli ateş
- **Serolojik**
 - Kriyoglobulinemi
 - RF
 - Anti-Ro-SSA/Anti-La/SSB
 - Düşük C4 seviyeleri
 - Düşük C3 seviyeleri
 - monoklonal immunoglobulin
 - Hipergamaglobulinemi
 - Serum ve idrar immünoglobulin hafif zincirleri ve kappa/lamba oranları
 - β 2 mikroglobulin
- **Hematolojik**
 - Anemi
 - Lökopeni
 - Lenfopeni
 - Nötropeni
 - CD4+ T lenfopeni
 - Düşük CD4+/CD8+ oranı $\leq 0,8$
- **Histolojik**
 - Ektopik germinal merkezler
 - FS

Eski-yeni

- BAFF serum düzeyi
- BAFF polimorfizmi
- BAFF-R His159Tyr mutasyonu
- Flt-3 L serum düzeyi
- TNFAIP3 ekspresyonu, minör tükrük bezlerinde
- TNFAIP3 variantı
- CXCL13 serum düzeyi
- CCL21 serum düzeyi
- Tükrük bezlerinde AID dağılımı
- IFN γ /IFN α mRNA oranı

Yeni öneriler

- Düşük miR200b-5p
- TSLP
- P2X7R–inflamazom kompleks
- TREX varyantları
- ISG-15
- LILRA3
- Metilasyon
- MTHFR SNP'ler
 - L1 retroelementleri
- HCP5 rs3099844 varyantı
- Lp-PLA2

Lenfoma gelişim riski

- Parotis bezinde büyüme öyküsü hala en önemli risk faktörü
- LAP- eski çalışmalarda yüksek risk, yenilerde sadece 1 çalışmada yüksek risk
- Splenomegali, Raynoud, periferik nöropati , glomerulonefrit ilişkin az sayıda veri
- Sikka semptomlarının şiddeti lenfoma gelişimiyle ilişkili değil
- Erken başlangıçlı pSS'de lenfoma gelişim riski geç başlangıçlı olandan yüksek

Lenfoma gelişim riski

- Erkek cinsiyet risk artış ilişkisi?
- Erkeklerde PSS tanısından lenfoma tanısına kadar geçen medyan süre daha kısa
- Hidroksiklorokin risk faktörü ya da lenfomaya karşı koruyucu etkili değil
- Anemi-DLBCL gelişim riski ile ilişkili
- Son dönemlerde EULAR SS aktivite indeks kriteri-ESSDAİ...

Lenfoma gelişim riski

- **FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase 3)** ligand serum düzeyleri, **miR200p-5b** tükürük bezi düzeyleri, lenfoma gelişiminden çok önce artış
 - Yüksek riskli hastaların erken saptanması ve yakın takibi
- Genç hastalar için faydalı lenfoma biyobelirteçleri:
 - **TNFAIP3 rs2230926 varyantı,**
 - **BAFF-R His159Tyr mutasyonu,**
 - **LILRA3 gen varyantı**
- pSS lenfoma hastalarında terapötik yanıtı değerlendirmek ve nüksü izlemek için
 - **Serum timik stromal lenfopoietin (TSLP)**

Görüntüleme lenfoma gelişimini öngördürebilir mi?

Sonographic features of lymphoma of the major salivary glands diagnosed with ultrasound-guided core needle biopsy in Sjögren's syndrome

M. Lorenzon¹, F. Tulipano Di Franco¹, A. Zabotti², E. Pegolo³, I. Giovannini², V. Manfrè², E. Mansutti⁴, S. De Vita², C. Zuiani¹, R. Girometti¹

- Prospektif çalışma, 27 hasta
- Lenfoma gelişimi için klinik şüpheli bulguları olan pSS hastalarında OMERACT skoru değerlendirmesi
- US kılavuzluğunda iğne biyopsisi
- Lenfoma saptanan hastalarda: Nonhomojen glandüler patern, daha yüksek OMERACT skoru

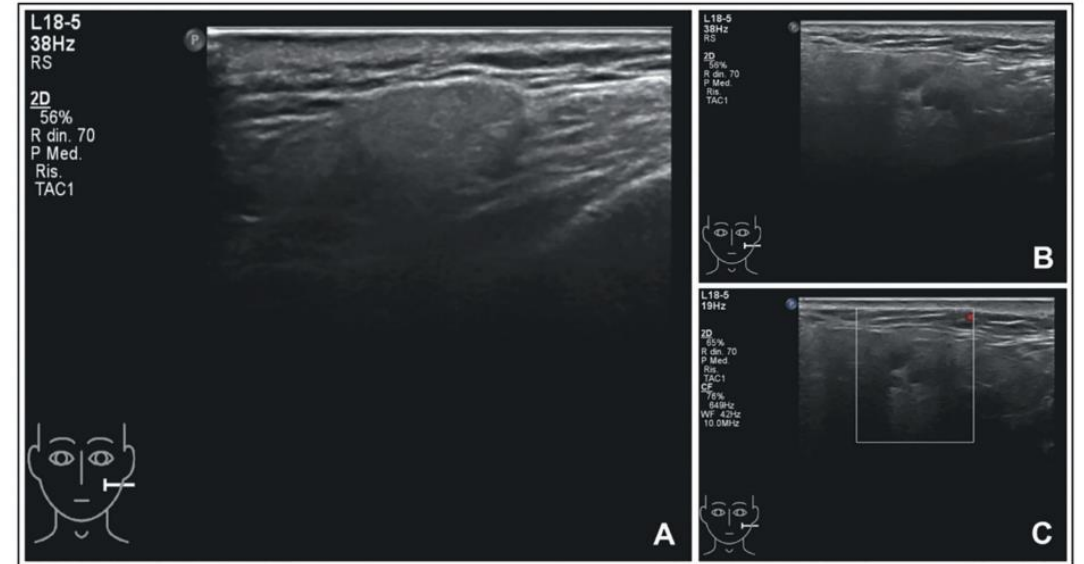
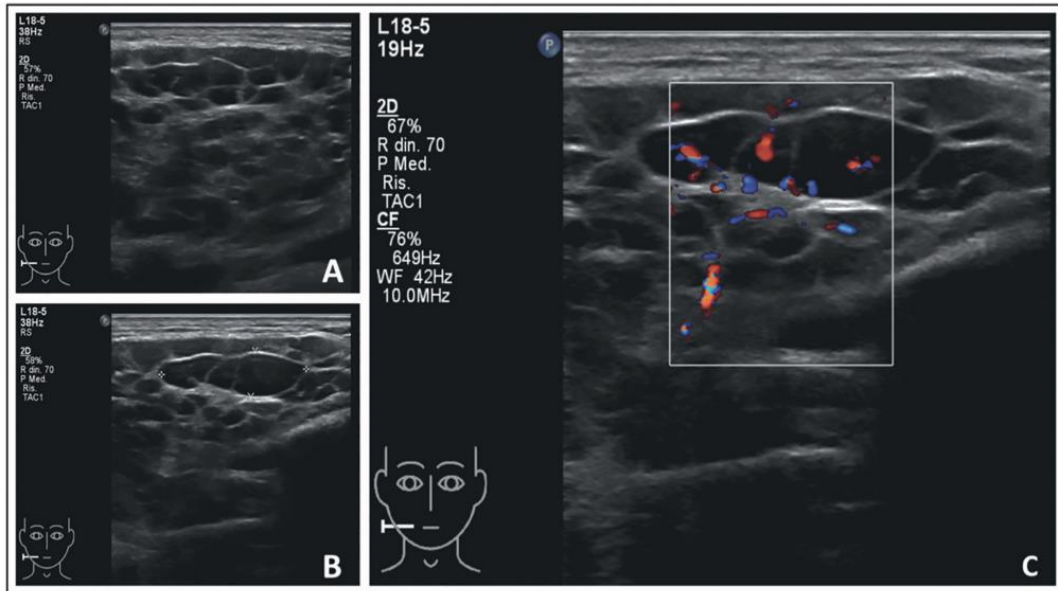
Fokal lezyonlarda lenfoma için şüpheli 8 özellik



OMERACT derece 3,
Çok hipoekoik,
Homojen,
Oval şekil,
İyi tanımlanmış kenarlar,
Septa varlığı,
Renkli Doppler vaskülarizasyonu
Posterior akustik kontrast tutulumu



**Lenfoma tanısı alan hastalarda
6/8 ve 7/8 şüpheli özelliğin eşzamanlı varlığı
kontrol grubundan yüksek**



Fokus skoru prediktör mü?

- 1997 hasta
- FS ≥ 1 olan ve SS tanısından lenfoma tanısına veya son takibe kadar geçen en az bir yıllık zaman aralığı olan 618 hasta
- 58 hastada lenfoma gelişimi
- FS, kriyoglobulinemi, tükrük bezi büyümesi bağımsız risk faktörleri
- FS ≥ 4 olanlarda, FS < 4 olanlara göre daha erken lenfoma gelişimi (4 vs 9 yıl, $p = 0,008$)

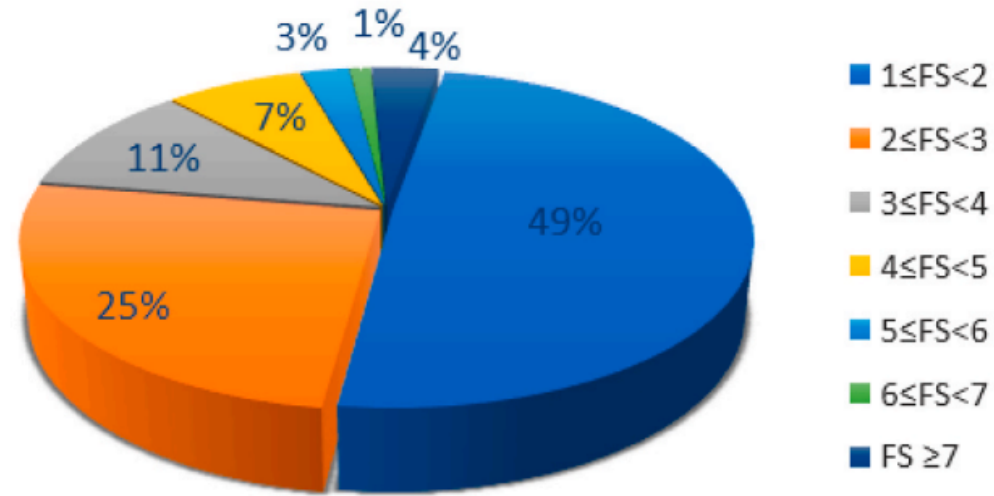
53 MALT

5 non-MALT

- 2 diffüz large B cell (DLBCL)
- 1 marjinal zon splenik lenfoma
- 1 nodal marjinal zon lenfoma
- 1 foliküler

A.

PATIENTS FOCUS SCORE ALLOCATION



B.

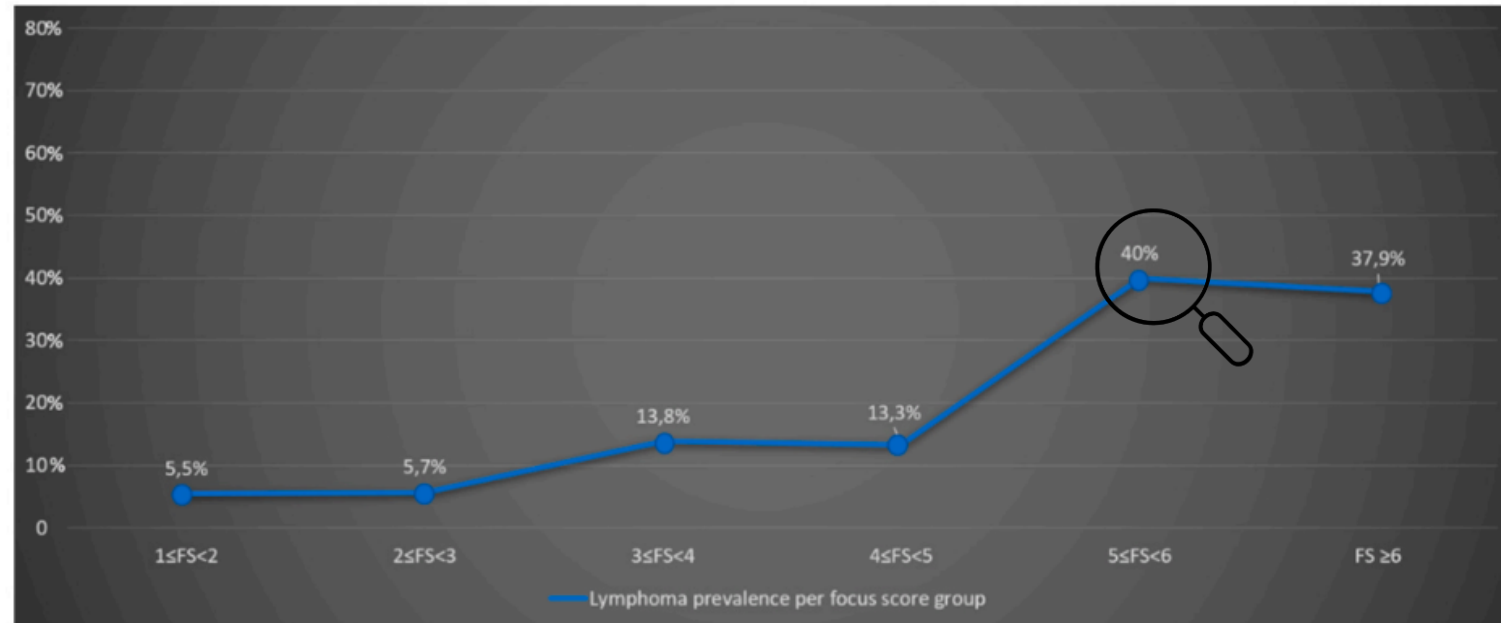
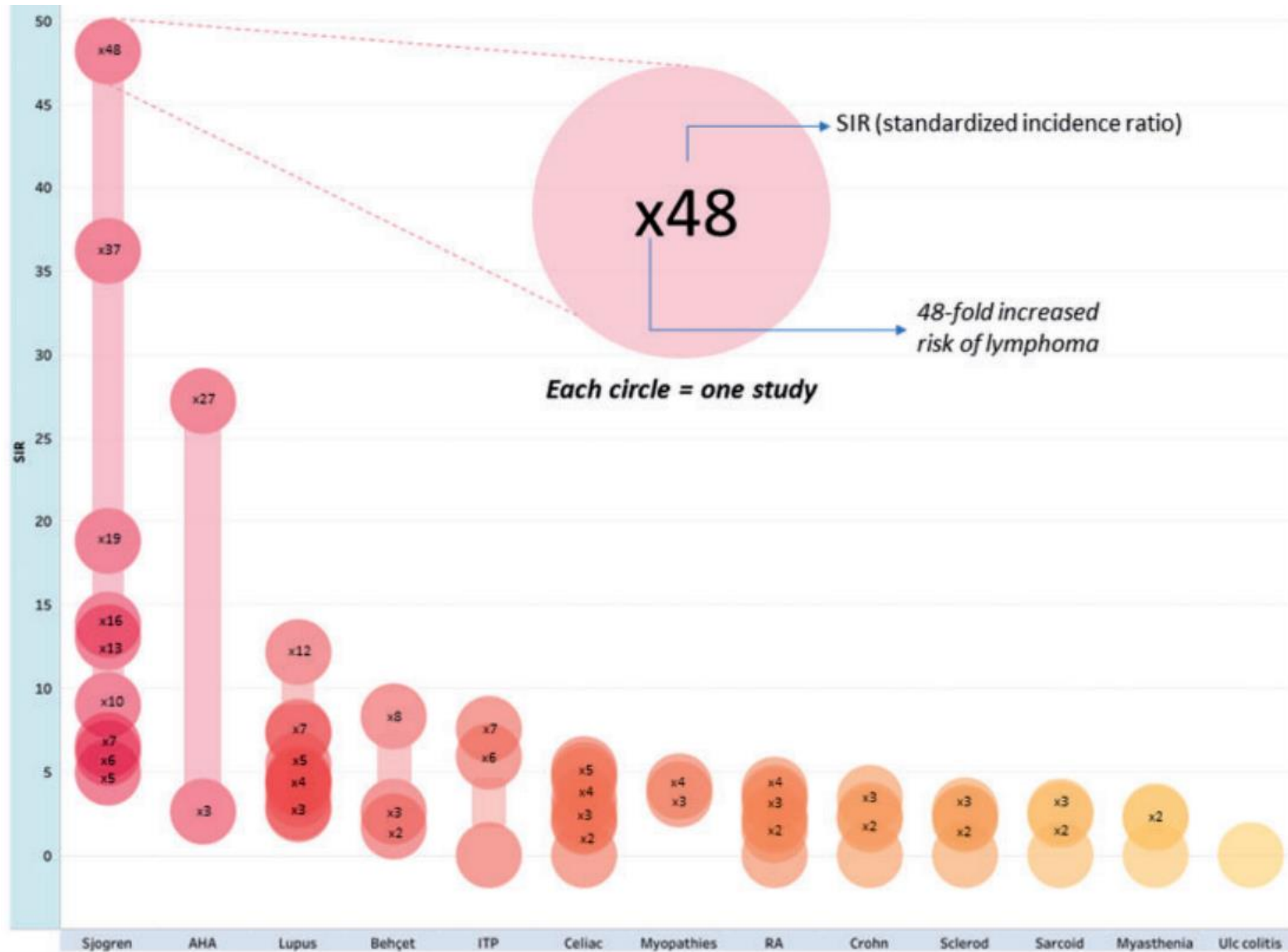


Fig. 1. A. Pie chart graphical illustration showing the allocation of patients focus score B. Lymphoma prevalence per focus score group.

Otoimmün hastalık lenfoma ilişkisi

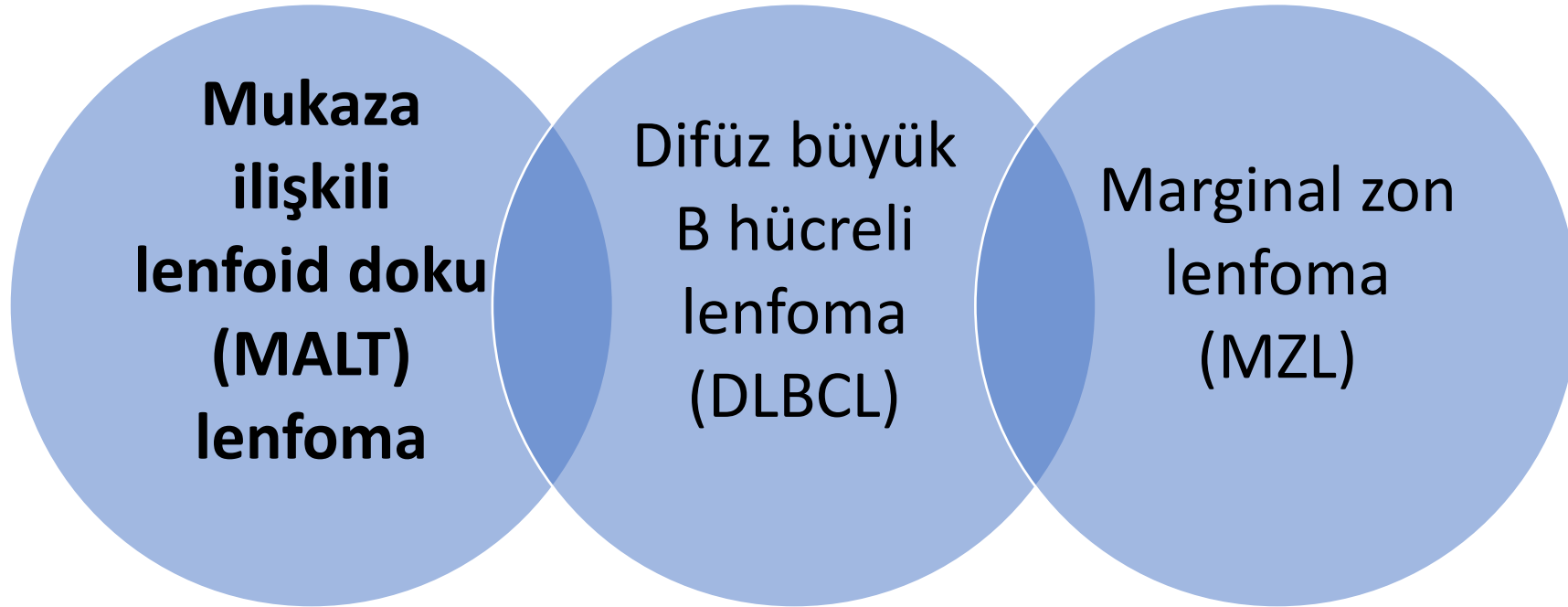


Primer SS(pSS)'de lenfoma riski sağlıklı popülasyona göre 10-44 kat yüksek.

Table 1
Studies of lymphoma in Sjögren syndrome with calculated standardized incidence ratios and 95% CIs

Reference, Year	Location	Number Lymphoma/ Cohort		Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Follow-up Length/Patient-Years
Kassan et al, ¹²⁴ 1978	USA	4	142	44.4 (16.7, 118.4)	8.1 ^a /109
Kauppi et al, ¹²⁵ 1997	Finland	22	676	8.7 (4.3, 15.5)	NG/5336
Valesini et al, ³⁷ 1997	Italy	9	295	33.3 (17.3, 64.0)	5.9 ^a /1756
Davidson et al, ²⁹ 1999	UK	3	100	14.4 (4.7, 44.7)	8 (duration)
Pertovaara et al, ³⁰ 2001	Finland	3	110	13 (2.7, 38)	15 (duration)/1015
Zintzaras et al, ²⁰ 2005	Multiple	30	1300	18.8 (9.5–37.3)	22 ^b
Lazarus et al, ⁵ 2006	UK	11	112	37.5 (20.7, 67.6)	10.8 ^a /1210
Theander et al, ⁴¹ 2006	Sweden	11	286	15.57 (7.77, 27.85)	8 ^b /2464
Brito-Zerón et al, ⁴⁴ 2007	Spain	9	266	NG	8.66 ^a
Zhang et al, ⁴ 2010	China	8	1320	48.1 (20.7, 94.76)	4.2 ^a /5544
Baimpa et al, ¹⁶ 2009	Greece	40	536	NG	2.6 ^b
Weng et al, ¹²⁶ 2012	Taiwan	23	6911	F: 7.08 (4.25, 10.3)	3.5 ^a /27,246
		3	941	M: 3.10 (0.64, 9.05)	
Solans-Laqué et al, ³² 2011	Spain	11	244	15.6 (8.7–28.2)	8.6 ^b /NG
Johnsen et al, ²⁷ 2013	Norway	7	443	9 (7.1, 26.3)	8 ^b /3813
Liang et al, ⁶ 2014	Multiple	104	12,325	13.76 (8.53–18.99)	
Brito-Zerón et al, ²⁰ 2017	Spain	12	1239	6.04 (3.43–10.64)	7.6 ^a 5.5 ^b /9922

- Lenfomalar B hücre orijinli
- T hücreli lenfoma %2<



pSS'da sağlıklı popölasyonla karşılaştırıldığında:

- Parotis MALT lenfoma gelişim riskinde 90-1000 kat artış

Tutulum yerleri

- Tükrük bezleri
- Akciğer
- Mide
- Göz
- Oral
- Dalak
- Timus/barsak
- Cilt
- Kemik

Lenfoma

- Vakaların büyük çoğunluğunda, sakin bir parotis bezi büyümesi
- Klinik olarak benign parotis hiperplazisinden ayırt etmek kolay değil
 - Hiperplazi sıklıkla yukarı ve aşağı büyüme-bilateral
 - Lenfoma daha sık tek taraflı, sabit, sert.
- Lokalize MALT lenfoma, ilgili organ içinde sıklıkla çok odaklı
- MALT lenfomaları, hastaların %20'sinde birden fazla ektranodal bölgede tutulum,
 - Tanı anında tam bir evreleme ihtiyacı

Lenfoma

- Başvuru anında lenf nodu veya kemik iliği tutulumu %10-20 sıklığında
- MALT lenfomalar hastalık seyrinde DLBCL'ye dönüşebilir,
- Sağkalım, otoimmün hastağı olan ve olmayan NHL hastaları arasında benzer
- Steroid tedavi öyküsü, daha kötü sağkalım ile ilişkili (HR = 7.33, p = 0.006)*
- Non-Hodgkin lenfoması olan pSS'li hastalarda, olmayanlara göre kütanöz vaskülitik tutulum daha sık



Dğ lenfoma ve lösemiler

- Bazı çalışmalarda Hodgkin sıklık artışı.
 - Büyük bir İspanya pSS serisinde 1300 hastanın 4'ünde (SIR 19.41; 95% CI, 7.29–51.72)
- T hücre kutanöz lenfoma oldukça nadir
- PSS ile ilişkili T hücreli lenfomaların çoğu, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfomalar.
- T hücreli (CD3p) büyük granüler lenfositik lösemi (LGL) bildirilmiş.*

PSS'da gelişen hematolojik malignitelerin klinik özellikleri ve hastalık sonuçları

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2022;00:1–13
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac205>
Advance access publication 6 April 2022

Original article

Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed haematological malignancies

Gabriela Hernández-Molina ¹, Belchin Kostov^{2,3}, Pilar Brito-Zerón⁴, Arjan Vissink⁵, Thomas Mandl⁶, Anneline C. Hinrichs⁷, Luca Quartuccio⁸, Chiara Baldini ⁹, Raphaelae Seror¹⁰, Antonia Szántó¹¹, David Isenberg ¹², Roberto Gerli ¹³, Gunnel Nordmark ¹⁴, Astrid Rasmussen¹⁵, Roser Solans-Laque¹⁶, Benedikt Hofauer¹⁷, Damien Sène¹⁸, Sandra G. Pasoto¹⁹, Maureen Rischmueller²⁰, Sonja Praprotnik²¹, Tamer A. Gheita ²², Debashish Danda²³, Berkan Armağan ²⁴, Yasunori Suzuki²⁵, Valeria Valim²⁶, Valerie Devauchelle-Pensec²⁷, Soledad Retamozo^{28,29,30}, Marika Kvarnstrom^{31,32}, Agata Sebastian³³, Fabiola Atzeni³⁴, Roberto Giacomelli³⁵, Steven E. Carsons³⁶, Seung-Ki Kwok³⁷, Hideki Nakamura³⁸, Virginia Fernandes Moça Trevisani³⁹, Alejandra Flores-Chávez^{40,41}, Xavier Mariette¹⁰ and Manuel Ramos-Casals ^{41,42} and the Sjögren Big Data Consortium*

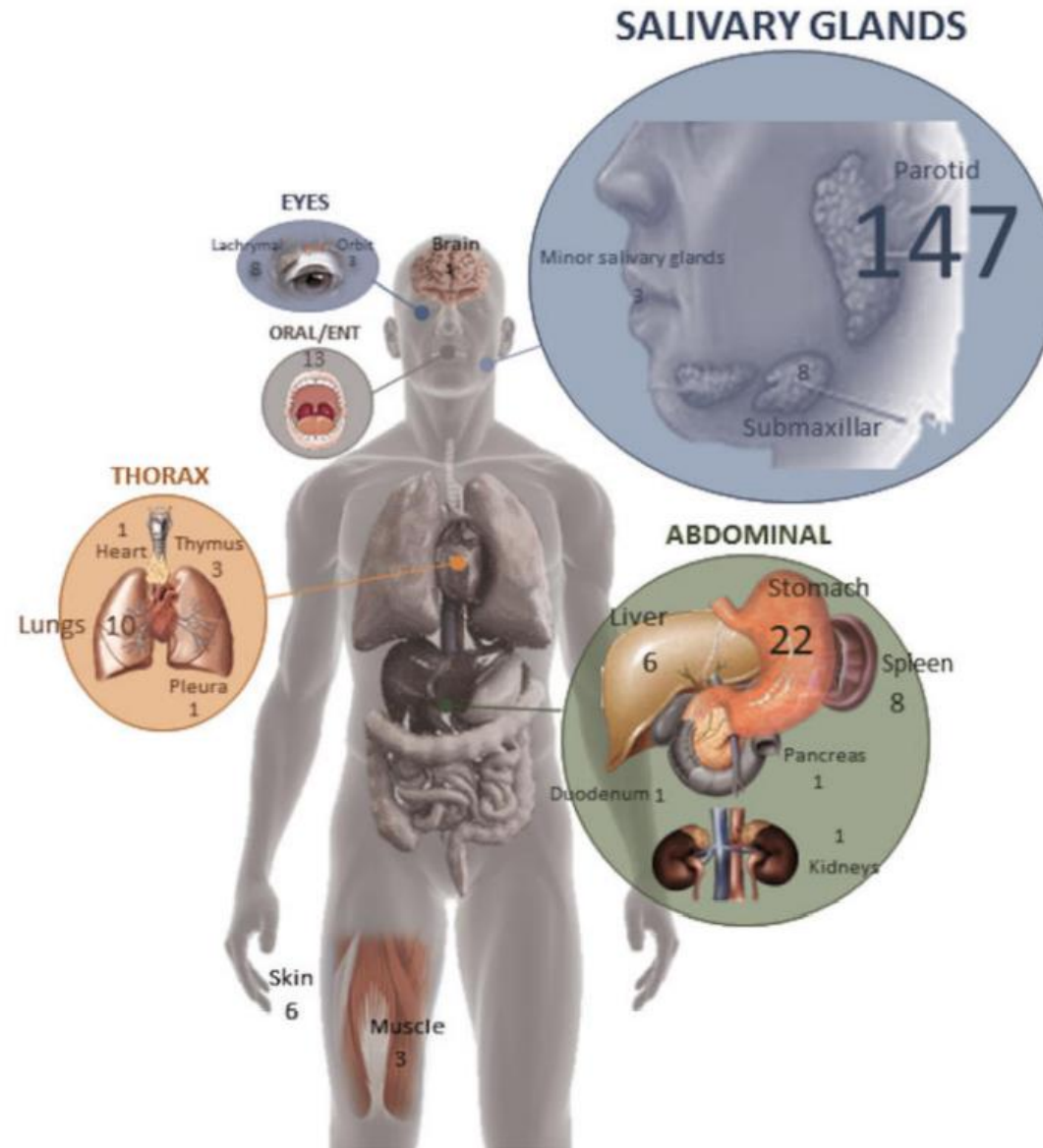
Epidemiyolojik-klinik özellikler

- Cinsiyet (kadın): 355 (%85.7)
- SS tanısında yaş: 52.4 yıl (10–87 yıl)
- Malinite tanısında yaş: 57.2 yıl (21–91 yıl)
- Hematolojik malignite tanısının zamanlaması
 - SS tanısından önce 43 (**%10.1**)
 - Konkomitant/ SS tanısı sonrası 371 (%89.7)
- Klinik sunum
 - MALT lenfomada glandüler genişleme,
 - Nodal MZL ve FL'de periferik lenfadenopati,
 - DLBCL'de yapısal semptomlar,

Malignite dağılımı-WHO sınıflandırması

- Matur B hücre neoplazisi %90.8
 - MALT'ın ektranodal marginal zon lenfoması %47.5
 - Difüz büyük B hücreli lenfoma %16.2
 - Nodal marginal zon lenfoma %7.0
 - Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma %4.5
 - Foliküler lenfoma %4.1
 - Diğer %8.9
 - Sınıflandırılmayan NHL (WHO sınıfı için yetersiz veri) %3.1
- Myeloid neoplazi ve akut lösemi %4.8
- Hodgkin lenfoma %2.4
- Mature T ve NK neoplazileri %1.9

Ekstranodal tutulumun organlara göre dağılımı



Birinci sıra tedavi yaklaşımı ve sonuçları

- Ortalama 8 yıllık takipte
- İmmünoyüklü Tam yanıt, relaps ve ölüm oranları sırasıyla %80, %34 , %13
- Yalnız Keratin 5 yıllık sağkalım oranı %86,5
- Yalnız İmmünoyüklü Tedavi yanıtı
- Diğer tedaviler MALT lenfomada daha yüksek, DLBCL'de daha düşük
- Sağkalım
- Tedavisiz MALT, nodal MZL ve FL'de daha iyi, DLBCL'de daha kötü

Lenfoma tanısı alan hastalarda **Sağkalım oranları**, klinik ve prediktif özellikler

RHEUMATOLOGY



Rheumatology 2022;61:3576–3585

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab939>

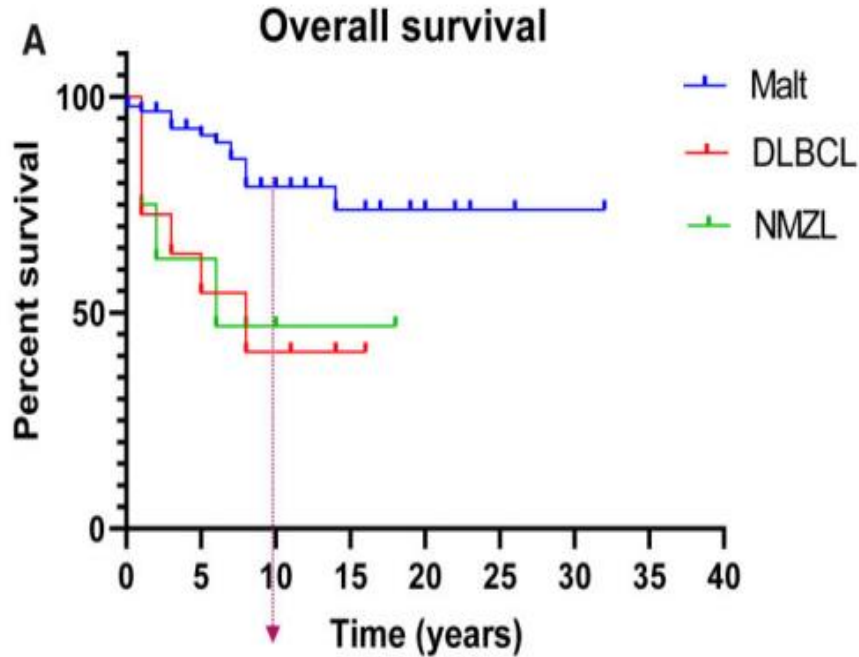
Advance Access publication 23 December 2021

Original article

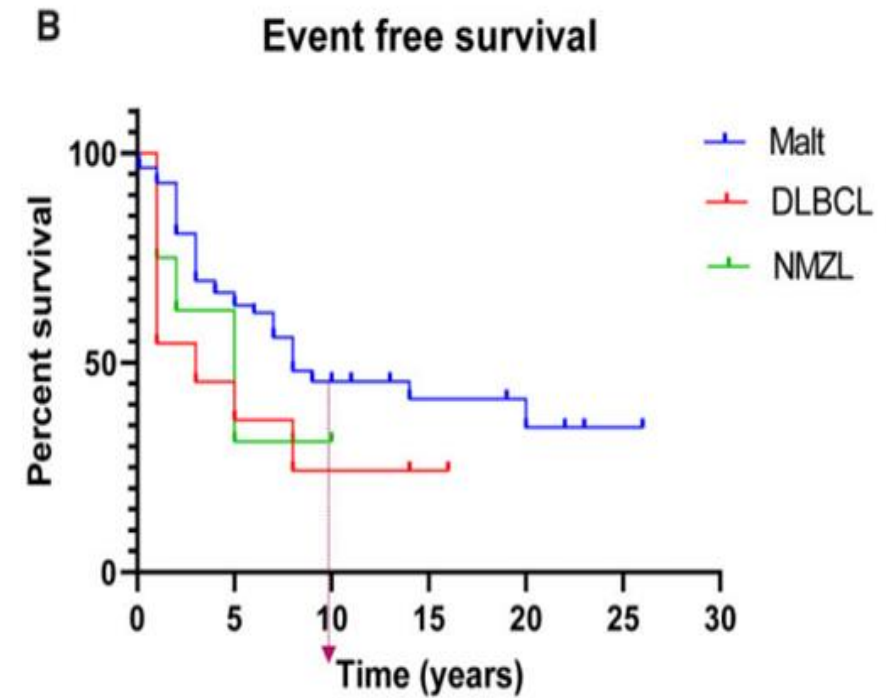
Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: results from a harmonized dataset (1981–2021)

Loukas G. Chatzis ^{1,2}, Ioanna E. Stergiou ¹, Andreas V. Goules^{1,2},
Vasilis Pezoulas³, Gerasimos Tsourouflis⁴, Dimitrios Fotiadis^{3,5},
Athanasios G. Tzioufas^{1,2} and Michael Voulgarelis¹

10 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları



10-year OS	Malt	DLBCL	NMZL
	79.140	40.909	46.875



10-year EFS	Malt	DLBCL	NMZL
	45.552	24.242	31.250

- MALT %79- %45.5
- NMZL %46- %31
- DLBCL %40.9 - %24.2

(OS, Overall survival)

(EFS, event-free survival)

Lenfoma ve kontrol grubunda hastalık özellikleri

- pSS başlangıcından pSS tanısına kadar hastalık süresi
- Tükrük bezi büyümesi
- Palpabl purpura
- SSB antikor pozitifliği
- Düşük C4 düzeyi
- **PSS tanı anında ESSDAI skoru**
- **Fokus skoru**
- **Kriyoglobulinemi**
- **Otoimmün tiroidit**

Feature	Lymphoma (n = 57)	Controls (n = 114)	P-value
Basic characteristics	Years	Years	
Age of pSS diagnosis	46.7	47.5	0.66
Disease duration from pSS diagnosis until lymphoma diagnosis or last follow-up	8.15	8.07	0.8688
Disease duration from pSS onset to pSS diagnosis	2.65	4.84	0.009
Female gender	54	108	1
Glandular manifestations			
Dry mouth	86%	84%	0.94
Dry eyes	85%	91%	0.43
Salivary gland enlargement	49%	26%	0.005
Lacrimal gland enlargement	3.5%	0	0.11
General manifestations			
Arthralgia	56%	67%	0.21
Arthritis	19%	21%	0.99
Raynaud's phenomenon	36%	31%	0.62
Palpable purpura	23%	5%	0.0013
ESSDAI at pSS diagnosis	6.51	2.66	<0.001
Histology			
Focus score (median)	3	1.375	<0.001
Serology			
RF	77%	56%	0.02
Anti SSA/Ro antibodies	79%	81%	0.99
Anti SSB/La antibodies	51%	34%	0.0049
Low C4 serum levels	63%	32%	0.0003
ANA positivity	5%	6%	1
Cryoglobulinemia	30%	17%	<0.001
Organ involvement			
Autoimmune thyroiditis	19%	48%	0.004
Peripheral nerve involvement	5%	0,8%	0.1
Lymphadenopathy	2%	5%	0.43
Autoimmune hepatitis	0%	0%	1
Primary biliary cholangitis	0%	0%	1
Small airway disease	0%	0%	1
Interstitial lung disease	0.8%	4%	0.26
Interstitial renal disease	0%	0%	1
Glomerulonephritis	0.5%	0%	0.33

SS ve lenfoma tanı anında ESSDAI skorunda anlamlı değişim

Lymphoma in Sjögren syndrome with calculated standardized incidence ratios and 95% CIs

Year	Location	Number Lymphoma/ Cohort		Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Follow-up Length/Patient
1978 ¹²⁴	USA	4	142	44.4 (16.7, 118.4)	8.1 ^a /109
1997 ¹²⁵	Finland	22	676	8.7 (4.3, 15.5)	NG/5336
1997 ³⁷	Italy	9	295	33.3 (17.3, 64.0)	5.9 ^a /1756
1999 ²⁹	UK	3	100	14.4 (4.7, 44.7)	8 (duration)
2001 ³⁰	Finland	3	110	13 (2.7, 38)	15 (duration)/1015
2005 ²⁰	Multiple	30	1300	18.8 (9.5–37.3)	22 ^b
2006 ⁵	UK	11	112	37.5 (20.7, 67.6)	10.8 ^a /1210
2006 ⁴¹	Sweden	11	286	15.57 (7.77, 27.85)	8 ^b /2464
2007 ⁴⁴	Spain	9	266	NG	8.66 ^a
2010 ⁴	China	8	1320	48.1 (20.7, 94.76)	4.2 ^a /5544
2009 ¹⁶	Greece	40	536	NG	2.6 ^b
2012 ¹²⁶	Taiwan	23	6911	F: 7.08 (4.25, 10.3)	3.5 ^a /27,246
		3	941	M: 3.10 (0.64, 9.05)	
2011 ³²	Spain	11	244	15.6 (8.7–28.2)	8.6 ^b /NG
2013 ²⁷	Norway	7	443	9 (7.1, 26.3)	8 ^b /3813
2014 ¹	Multiple	104	12,325	13.76 (8.53–18.99)	
2017 ²⁰	Spain	12	1239	6.04 (3.43–10.64)	7.6 ^a 5.5 ^b /9922

Given as length (either mean or median) with total patient-years. For some studies, only the duration is given.
 ns: NA, not applicable; NG, not given. F, female subjects; M, male subjects.

Biyolojik ve glandüler ESSDAI domainleri, MALT'lere yönelik lenfomagenesis seyrini yansıtıyor

Multipl miyelom, pSS kohortlarında sık

Table 2

Studies of multiple myeloma in Sjögren syndrome with calculated standardized incidence ratios and the 95% CIs

Reference, Year	Location	Number Tumor/ Cohort	Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Follow-up Length/ Patient- Years
Kauppi et al, ¹²⁵ 1997	Finland	2 676	3.4 (0.4–12.4)	22 (duration)/ 5336
Pertovaara et al, ³⁰ 2001	Finland	1 110	8.3 (0.2–48)	15 (duration)/ 1015
Theander et al, ⁴¹ 2006	Sweden	1 286	3.27 (0.08–18.23)	8 ^b /2464
Zhang et al, ⁴ 2010	China	2 1320	37.9 (4.58, 136.7)	4.2 ^a /5544
Weng et al, ¹²⁶ 2012	Taiwan	5 6911	F: 6.09 (1.98, 14.2)	3.5 ^a /27,246
Brito-Zerón et al, ^{20,c} 2017	Spain	31 1239	36.17 (25.44, 51.43)	7.6 ^a , 5.5 ^b /9922

Multipl Myelom

- Monoklonal gamopatisi olan pSS'li hastalarda MM riski daha yüksek*
- PSS'da dđ romatolojik hastalıklarla kıyaslandığında monoklonal gamopati daha sık
- Ro/SSA ve La/SSB otoantikörleri pSS'lu hastalarda artmış MM riski ile ilişkili (Yalnızca pozitiflerde MM gelişimi)*
- Sjögren sendromu tanısı ile miyelom gelişimi arasında nispeten daha kısa bir zaman aralığı
- **Monoklonal gamopatisi olanlarda MM varlığı açısından tarama.**

**Yang Y, et al. Clin Rheumatol 2018;37:1751–62. 77.*

***Mofors J, Ann Rheum Dis 2019;0:1–2. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216287*

Akciğer malinite riskinde artış

Table 3

Studies of lung cancer in Sjögren syndrome with calculated standardized incidence ratios and 95% CI

Reference, Year	Location	Number Tumor	/Cohort	Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Follow-up Length/ Patient- Years
Theander et al, ⁴¹ 2006	Finland	4	286	2.71 (0.74–6.94)	8 ^b /2464
Weng et al, ¹²⁶ 2012	Taiwan	20	6911	F: 1.40 (0.85–2.16)	3.5 ^a /27,246
		9	941	M: 1.23 (0.56, 2.33)	
Brito-Zerón et al, ²⁰ 2017	Spain	6	1239	1.29 (0.58, 2.87)	7.6 ^a , 5.5 ^b /9922

Akciğer malinitesi-1

- SS'lu hastalarda akciğer kistleri, anti-La pozitifliği, lenfoproliferatif hastalık arasında bağımsız ve anlamlı ilişki.
- HRCT'de akciğer kistleri lenfoproliferatif hastalık için prognostik prediktör*
- Akciğer kanserinin SS ile ilişkili kistik lezyonlardan kaynaklanabileceği görüşü?**
- Akciğer adenokarsinomu, pSS'nin neden olduğu lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ile ilişkili***
- SS'lu kadınlarda en yaygın akciğer kanseri adenokarsinom****
- Akciğer kanserli pSS hastaları, daha yaşlı ve immünosupresan tedavi öyküsü+
- **Hafif zincir birikimi hastalığı (LCDD)**, monoklonal immünoglobulin depo hastalığı
- Nodüler pulmoner LCDD (NPLCDD) nadir
- NPLCDD sıklıkla SS ve/veya düşük dereceli B hücre lenfoproliferatif bozukluk ile birlikte görülür.*****

Timus kitlesi

- PSS'deki timik lezyonlar:
 - En sık MALT lenfoma ve
 - Nadiren timoma, timik karsinom ve lenfoid hiperplazi
- Otoimmün hastalıklarda kronik inflamasyon sonucu multiloküler timik kist oluşumu
- pSS'de multiloküler timik kistler oldukça nadir
- pSS'de gelişen timik lenfoid hiperplazilerin birçoğu multiloküler timik kistler zemininde

Cilt kanseri

- pSS'de görülen deri komplikasyonları:
 - Kserozis,
 - Epidermal IgG birikimi,
 - Kütanöz vaskülit
 - Kütanöz B hücre lenfoması
- pSS ile non-melanom cilt kanserleri arasında ilişki saptanmış.
- Kümülatif olarak yüksek dozda kortikosteroid ve hidroklorokin alanlarda bu risk daha yüksek.

Tiroid malignitesi

- Literatürde, SS'da tiroid kanseri için artan SIR oranları
 - pSS hastalarında genel popülasyondan yüksek oranda servikal bölge radyolojik inceleme ve fizik muayene
 - Çalışmalarda metodolojiden kaynaklanmış farklılıklar
 - Etnik farklılıklar

Thyroid	Theander et al, ⁴¹ 2006	Finland	6.86 (0.17–38.21)	1	286	8 (median) (2464)
	Weng et al, ¹²⁶ 2012	Taiwan	F: 2.56 (1.40, 4.30)	14	6911	3.5 (mean) (27,246)
	Brito-Zerón et al, ²⁰ 2017	Spain	F: 5.17 (1.94–13.79)	4	1145	7.6 (Mean) 5.5 (median) (9922)

Meme kanseri

- Risk artışının saptandığı az sayıda çalışma
- SS ile meme kanserinin daha az birliktelik gösterdiği
- Genel popülasyona kıyasla bu riskin değişmediğini gösteren çalışmalar +
- Artmış risk bildiren yakın tarihli Arjantin kohortu*



Risk, Incidence, and Mortality of Breast Cancer in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jian Deng^{1,2}, Mengsi Liu^{3*}, Ruoyi Xiao³, Jin Wang³, Xibei Liao³, Zhen Ye³ and Zhen Sun^{3*}

- 10 çalışma, 64.836 hasta
- Havuzlanmış veri analizinde; meme ca ve mortalite risk artışı ile ilişkili değil (SIR=0.92, 95%CI: 0.66-1.29, P=0.646, HR = 0.78, 95%CI: 0.26-2.34, P = 0.664)

- Asya ülkeleri ve Arjantinde risk yüksek (SIR=1.32, 95%CI: 1.10-1.58, P=0.003, SIR=3.76, 95%CI: 1.04-9.45, P=0.019)
- Avrupa ülkelerinde düşük (SIR=0.61, 95%CI: 0.51- 0.73, P<0.001).



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Primary Sjögren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Hui Zhong^a, Siyao Liu^a, Yanhong Wang^b, Dong Xu^{a,*}, Mengtao Li^{a,*}, Yan Zhao^a, Xiaofeng Zeng^a

^a Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (NCRC-DID), Ministry of Science & Technology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital (PUMCH), Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing, China

^b Department of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine Peking Union Medical College, Beijing, PR China.

- 47,607 hasta, 452.468 hasta yılı izlem
- PSS hastalarında genel kanser riskinde artış.
- Hematolojik ve solid tümörler
- Overall risk: pooled SIR **2.17**, (95%1.57–3.00)

Table 2

Pooled relative risks of various malignancies.

Malignancies	Number of studies	Pooled SIR (95% CI)	I ² (%)	P Value	Number of patients*	Reference
Overall cancer	11	2.17 (1.57, 3.00)	96	< 0.0001	26,780	[7,16,17,19,21,26,29,30,33]
Hematological	8	11.55 (4.32, 30.90)	99	< 0.0001	25,844	
NHL	16	13.71 (8.83, 21.29)	1	< 0.0001	34,355	[29,31–33]
HL	4	8.84 (5.00, 15.61)	58	0.0914	>8335	
MM	9	8.27 (3.08, 22.24)	88	< 0.0001	27,801	[33]
Leukemia	4	2.56 (1.78, 3.69)	0	0.7878	19,569	
Solid tumor	13	1.39 (0.90, 2.13)	98	< 0.0001	>31,383	[24,26,28,29,33]
Mouth and throat	5	2.43 (1.56, 3.80)	58	0.0495	23,581	
Lung cancer	5	1.55 (1.29, 1.85)	0	0.7613	23,738	
Gastrointestinal cancer	5	1.10 (0.86, 1.41)	39	0.1614	27,350	[7,12,19,21,28]
Colon cancer	4	0.85 (0.59, 1.23)	70	0.0189	20,991	[7,12,21,24]
Skin cancer (non-melanoma)	2	1.71 (1.08, 2.72)	0	0.8884	15,922	[7,28]
Breast cancer	5	0.98 (0.55, 1.72)	79	0.0005	18,895	[7,10,20,21,28]
Cervical cancer	3	1.47 (0.86, 2.51)	0	0.591	9175	
Ovary cancer	3	0.92 (0.30, 2.85)	53	0.1152	18,452	
Thyroid cancer	5	2.05 (1.20, 3.48)	84	< 0.0001	28,883	
Kidney/urinary tract cancer	4	1.36 (1.02, 1.81)	0	0.9732	23,581	
Endometrial cancer	4	0.80 (0.57, 1.13)	9	0.3477	18,609	
Liver cancer	3	1.70 (1.13, 2.57)	71	0.03	>21,995	
Esophagus	2	1.81 (0.95, 3.43)	0	0.7189	19,405	
Gall bladder	2	0.95 (0.46, 1.95)	0	0.7334	16,936	
Nerve system	2	1.55 (0.77, 3.11)	0	0.867	16,936	
Pancreas	3	1.01 (0.7019, 1.47)	0	0.9704	23,295	
Prostate	3	1.50 (1.02, 2.22)	0	0.5482	23,295	[7,19,21]

- NHL
- Hodgkin
- MM
- Lösemi

- Akcier
- Tiroid
- Non-melanom cilt
- Renal
- Prostat

NHL, non-Hodgkin lymphoma; MM, multiple myeloma; HL, Hodgkin lymphoma.

* Several studies did not provide the exact number of included patients.

Sonuç

Tükrük bezi büyümesi ve kriyoglobulinemi, lenfoma gelişimi için hala en iyi biyobelirteçler olmaya devam etmektedir.

EULAR SS akvite indeksi ESSDAİ, lenfoma tahmini için faydalı bir araç olabilir.

Görüntüleme, şüpheli lezyonların histolojik incelemesi için aday olan hastaların tespitini sağlayabilir.

Multipl myelom risk artışı nedeniyle uygun hastalarda monoklonal gamopati taraması yapılabilir.

Solid malinitelerden akciğer kanser riskinde artış, akciğer kisti ve lenfositik interstisyel pnömoni ile ilişkili görünmektedir.