

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환과 림프증식질환

예병덕

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과학교실

Inflammatory Bowel Disease and Lymphoproliferative Disorders

Byong Duk Ye

Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

The risk of lymphoproliferative disorders (LPDs) has been reported to be increased in autoimmune diseases and chronic inflammatory diseases. Similar with other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, there is a concern about the risk of LPDs in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Generally, in IBD patients, the risk of LPDs appears to be similar with or very slightly higher, compared to the general population. The association of therapeutic agents with the risk of LPDs is difficult to evaluate due to multiple other potentially involved factors and co-treatment with other agents. To date, data show that thiopurine is associated with a moderately increased risk of LPDs in patients with IBD. Evidence regarding the risk of LPDs in IBD patients using methotrexate is not sufficient, but the risk of LPDs seems low. The responsibility of anti-TNF- α agents on the risk of LPDs is difficult to determine, because most of IBD patients receiving anti-TNF- α agents are co-treated with thiopurines. Attention should be given to the high risk of hepatosplenic T-cell lymphoma in young male patients treated with anti-TNF- α agents together with thiopurines. The risk and benefit of immunosuppressive therapy for IBD should be carefully evaluated and individualized considering the risk of LPDs. (**Korean J Gastroenterol 2011;58:171-177**)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Lymphoproliferative disorders; Azathioprine; 6-Mercaptopurine; Tumor necrosis factor-alpha

서 론

다수의 연구들에서는 각종 자가면역 질환 및 만성 염증성 질환에서 림프증식질환(lymphoproliferative disorder) 발생의 증가를 보고하고 있다.¹ 만성 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)에서 역시 림프증식질환이 증가되는가에 대한 다수의 연구결과들이 발표되고 있고, 특히 면역억제 치료와의 관련성이 논의되고 있다. 이번 논문에서는 염증성 장질환에서 림프증식질환의 발생빈도 및 관련인자에 대한 연구결과들을 고찰하고자 한다.

본 론

1. 림프증식질환

림프증식질환은 림프계열 세포의 증식으로 인하여 단클론성 림프구증가증(monoclonal lymphocytosis)이 발생하는 질환들을 통칭하며, 일반적으로 악성종양으로 취급된다. 2008년 World Health Organization에서는 hematopoietic and lymphoid tissue tumor를 myeloid neoplasm, lymphoid neoplasm, neoplasm with myeloid and lymphoid differentiation의 세 군으로 분류하였고, 이 중 lymphoid neoplasm을 precursor lymphoid neoplasm, mature B-cell neoplasm, mature T-cell 또는 NK-cell neoplasm, Hodgkin

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 예병덕, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Byong Duk Ye, Department of Gastroenterology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3181, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: bdy@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

lymphoma로 분류하였다.² 임상적으로 흔히 접하는 림프증식 질환은 non-Hodgkin lymphoma와 Hodgkin lymphoma가 대표적이며, 둘 중 non-Hodgkin lymphoma가 더 흔하다.¹ 림프계열 세포는 크게 B 림프구와 T 림프구로 대별되며, 그 주요 기능은 감염에 대하여 신체를 방어하는 것이다. 이러한 B 림프구 또는 T 림프구의 신생물성 전환(neoplastic transformation)에는 세포 증식 조절 이상(dysregulation), 세포 신호전달체계 이상, 세포자멸사(apoptosis) 조절 이상 등 다양한 기전이 관여하는 것으로 생각된다.¹

림프증식질환의 위험인자로는 유전성 면역결핍증,³ HIV 감염 등에 의한 후천성 면역결핍증,⁴ 장기이식⁵ 등이 알려져 있다. 이와 더불어 전신성 홍반성 낭창,^{6,7} Hashimoto 갑상선염,^{8,9} 쇼그렌 증후군^{10,11} 등 자가면역 질환에서도 림프종, 특히 B 세포 림프종의 위험이 증가한다고 보고되고 있다. 이와 더불어 만성 염증성 질환에서도 림프증식질환의 위험이 증가되는데, 장기간의 농흉(pyothorax),¹²⁻¹⁴ 류마티스 관절염 등이 그 예로, 류마티스 관절염에서는 림프증식질환의 위험이 약 2배로 증가되며, 류마티스 관절염의 활동도와 유관한 것으로 보고되었다.¹⁵⁻¹⁷

2. 염증성 장질환과 림프증식질환

다수의 증례 보고, 증례 시리즈 및 병원기반 연구들을 통하

여 염증성 장질환에서도 림프증식질환의 증가 가능성이 제기되었다.¹⁸⁻²⁰ 그러나, 피험자 모집의 비뮴림(recruitment bias) 가능성으로 인하여, 염증성 장질환에서 림프종의 위험이 실제로 증가되는지 여부는 인구기반 연구를 통하여 확인이 가능할 것으로 생각된다. 1991년부터 보고된 유럽과 북미의 10개의 인구기반 연구결과들을 살펴보면 염증성 장질환에서 림프증식질환의 발생 증가 여부는 서로 일치되지 않는 결과들을 보인다(Table 1).²¹⁻³⁰ 2000년 이탈리아의 한 연구에 따르면 궤양성 대장염 환자에서 Hodgkin lymphoma의 standardized incidence ratio (SIR)는 9.3 (95% 신뢰구간 2.5-23.8)으로 증가를 보였고,²⁵ 2001년 캐나다 Manitoba 인구기반 연구에서는 남성 크론병 환자에서 림프증식질환의 증가(incidence rate ratio 2.4, 95% 신뢰구간 1.2-5.0)를 보고하였다.²⁶ 2005년에 스웨덴에서 20,120명의 크론병 환자와 27,759명의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서는 크론병에서 림프증식질환의 SIR이 1.3 (95% 신뢰구간 1.0-1.6)으로 경계선상의 통계적 의미(marginal statistical significance)만을 보였다.³⁰

쇼그렌 증후군에서의 침샘 림프종,³¹ 만성 농흉에 수반된 림프종¹³과 같이 염증 부위 자체가 만성 B 세포 자극 등에 의하여 림프증식의 위험이 높은 부위가 될 수 있다. 염증성 장질환에서도 마찬가지로, 대규모 코호트 연구에서 림프증식

Table 1. Risk of Lymphoproliferative Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Population-based Studies (adapted and modified from reference 1 with permission)

Study (reference)	Study area	Year of publication	Patients	SIR (95% CI)
Ekbom, et al. ²¹	Uppsala, Sweden	1991	CD: 1,665 UC: 3,121 IBD: 4,786	0.4 (0.0-2.4) 1.2 (0.5-2.4) 1.0 (0.5-1.9)
Persson, et al. ²²	Stockholm, Sweden	1994	CD: 2,151	1.4 (0.4-3.5)
Karlén, et al. ²³	Stockholm, Sweden	1999	UC: 1,547	1.2 (0.3-3.5)
Loftus, et al. ²⁴	Olmsted County, USA	2000	CD: 216 UC: 238	2.4 (0.1-13.1) 0.0 (0.0-6.4)
Palli, et al. ²⁵	Florence, Italy	2000	CD: 231 UC: 689 IBD: 920	NA HL: 9.3 (2.5-23.8) NHL: 1.8 (0.2-6.5) HL: 8.6 (2.8-20.1) NHL: 1.4 (0.2-5.2)
Bernstein, et al. ²⁶	Manitoba, Canada	2001	CD: 2,857 UC: 2,672 IBD: 5,529	2.4 ^a (1.2-5.0) 1.03 ^a (0.5-2.2) 1.52 ^a (0.9-2.6)
Lewis, et al. ²⁷	United Kingdom	2001	CD: 6,605 UC: 10,391	1.59 (0.6-3.3) 1.2 (0.6-2.2)
Winther, et al. ²⁸	Copenhagen County, Denmark	2004	UC: 1,160	0.5 (0.1-1.8)
Jess, et al. ²⁹	Copenhagen County, Denmark	2004	CD: 374	LPDs not observed
Askling, et al. ³⁰	Multiple Swedish cohorts	2005	CD: 20,120 UC: 27,759 IBD: 47,679	1.3 (1.0-1.6) 1.0 (0.8-1.3) NA

CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; IBD, inflammatory bowel disease; NA, not applicable; HL, Hodgkin lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; LPD, lymphoproliferative disorder; SIR, standardised incidence ratio.

^aIncidence rate ratio (IRR).

질환의 상당수가 위장관에 발생한 림프종이었고,^{24,32} 이는 염증성 장질환에서도 지속되는 염증이 림프증식질환 발생과 연관될 가능성을 보여준다.

3. Thiopurine과 림프증식질환

스테로이드 의존 염증성 장질환 등에 널리 사용되는 thiopurine (azathioprine/6-mercaptopurine)은 장기 이식 후 면역억제제로 투여하였을 때 림프증식질환의 위험을 증가시키고,³³ 특히 이들은 Epstein-Barr virus (EBV)와 흔히 연관되는 것으로 보고되고 있다.² 염증성 장질환에서도 thiopurine과 림프증식질환의 관련성에 대한 다수의 연구가 있다. 유럽과 미국에서 수행된 단일기관 연구들에서는 thiopurine 사용 환자들에서 림프증식질환의 SIR이 증가되거나, 일반인과 차이가 없는 결과들을 보이고 있다(Table 2).³⁴⁻⁴⁰ 영국의 General Practice Research Database를 이용한 1,465명의 인구 기반 연구에서는 thiopurine 사용이 림프증식질환과 연관성을 보이지 않았다(SIR 1.6, 95% 신뢰구간 0.001-9.0).²⁷ 한편 5개의 단일기관 연구와 1개의 인구 기반 연구를 종합한 메타분석에서는 SIR 4.2 (95% 신뢰구간 2.1-7.5)로 thiopurine 사용과 림프증식질환이 연관성을 보였다.³⁹ 그러나 그 이후에 발표된 다른 메타분석에서는 thiopurine 사용과 림프증식질환은 연관성을 보이지 않았는데,⁴⁰ 이는 메타분석에 포함된 연구들의 차이에 기인하는 것으로 보인다.

프랑스에서 수행된 전국적 전향 관찰 코호트 연구(nation-wide prospective observational cohort study)인 Cancers Et Surrisque Associéaux Maladies inflammatoires intestinales En France (CESAME) 연구에서는 19,486명의 염증성 장질환(11,759명의 크론병과 7,727명의 궤양성 대장염 및 미분류 염증성 장질환) 환자를 전향적으로 추적하였다.⁴¹ 35개월(중위값)의 추적기간 중 22예의 non-Hodgkin lymphoma와 1예의 Hodgkin lymphoma가 발생하였고, thio-

purine을 투여 중인 환자의 림프증식질환에 대한 multivariate-adjusted hazard ratio는 thiopurine을 투여받은 적이 없는 환자와 비교하였을 때, 5.28 (95% 신뢰구간 2.01-13.9, p=0.0007)로 의미있게 더 높았다.⁴¹ 만성 염증성 장질환에서 림프증식질환 위험의 증가 경향은 thiopurine 치료에 기인한 것인지, 염증 과정 자체에 기인한 것인지 혹은 이 두 가지의 복합적 영향에 의한 것인지는 아직 불명확하다.^{27,39,42} 류마티스 관절염 환자에서는 thiopurine 투여에 무관하게 심한 염증 자체가 림프증식질환의 위험을 증가시킨다고 보고된 바 있다.¹⁷ CESAME 연구에서는 염증성 장질환의 유병기간이 1년 증가에 따른 multivariate-adjusted hazard ratio가 1.04 (95% 신뢰구간 1.00-1.08, p=0.0359)로, 염증성 장질환의 유병 기간과 림프증식질환 발생의 연관성이 시사되었다.⁴¹ 그러나, 유병기간 자체가 질병 활동도를 직접적으로 반영하지는 않으며, thiopurine은 염증을 억제하고 점막 치유를 유도하기 때문에,⁴³ thiopurine 사용이 림프증식질환 발생과 연관성이 있다는 가설과 만성 염증이 림프증식질환과 연관이 있다는 가설은 서로 상충된다고 할 수 있다. 또한 CESAME 연구에서 과거에 thiopurine을 사용하였다가 중단한 환자에서 림프증식질환의 multivariate-adjusted hazard ratio는 1.02 (95% 신뢰구간 0.20-5.11, p=0.9839)로 thiopurine을 사용하지 않은 군과 차이를 보이지 않았다.⁴¹ 이러한 점들을 미루어 볼 때 염증성 장질환에서 림프증식질환 발생은 염증 자체보다 thiopurine 사용과 연관될 가능성이 있지만, 아직 그 상호관계는 명확하지 않다.

CESAME 연구에서 확인된 림프증식질환 증례들 중, EBV 활성화 상태가 확인된 19예 중 12예(63.2%)에서 EBV 양성을 보였다.⁴¹ Thiopurine 투여를 받은 염증성 장질환 환자에서 EBV 연관 림프증식질환은 다른 연구에서도 다수 보고된 바 있다.^{32,44-46} Thiopurine은 EBV 감염 B 세포의 증식을 억제하는 자연살해세포(natural killer cell)와 세포독성 T 세포

Table 2. Risk of Lymphoproliferative Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Thiopurines: Single-center Studies, Population-based Studies and Meta-analyses (adapted and modified from reference 1 with permission)

Study (reference)	Study area	Year of publication	Study setting	Number of patients	RR (95% CI)	SIR (95% CI)
Kinlen ³⁴	UK	1985	Single center study	321	NA	12.5 (1.2-46.0)
Connell, et al. ³⁵	London, UK	1994	Single center study	755	NA	LPDs not observed
Korelitz, et al. ³⁶	New York, USA	1999	Single center study	486	NA	4.9 (0.9-14.5)
Farrell, et al. ³⁷	Dublin, Ireland	2000	Single center study	238	NA	37.5 (3.5-138)
Lewis, et al. ²⁷	UK	2001	Population-based study	1,465	1.3 (0.03-8.2)	1.6 (0.001-9.0)
Fraser, et al. ³⁸	Oxford, UK	2002	Single center study	626	NS (p=0.5)	4.6 (0.9-13.7)
Kandiel, et al. ³⁹		2005	Meta-analysis	3,891	2.9 (1.1-8.1)	4.2 (2.1-7.5)
Masunaga, et al. ⁴⁰		2007	Meta-analysis	3,791	NS ^a	NA

SIR, standardized incidence ratio; NA, not applicable; LPD, lymphoproliferative disorder.

^aWeighted mean difference=0.0; 95% CI, -0.8-0.7.

(cytotoxic T cell)에 독성 작용을 나타내기 때문에,^{47,48} 이 기전이 thiopurine 투여 환자에서 림프증식질환 발생의 주요 기전일 가능성이 있다.

위와 같이 염증성 장질환에서 thiopurine 사용이 림프증식질환의 위험을 증가시킬 가능성이 우려되지만, CESAME 연구에서조차도 thiopurine을 계속 사용하는 환자에서 림프증식질환의 발생률은 1,000 patient-year당 0.9명에 그쳤던 것을 고려할 때,⁴¹ 림프증식질환의 실제적 위험에 대해 과도하게 우려할 필요는 없을 것으로 생각된다.

4. Methotrexate와 림프증식질환

Methotrexate는 크론병의 관해 유지를 위해 사용될 수 있는 약물이나, thiopurine에 비하여 그 사용 빈도가 높지 않다. 고용량의 methotrexate는 T 세포의 증식을 억제하고 자멸사를 유도할 수 있다고 알려져 있지만,¹ 크론병과 같이 저용량을 사용하는 경우 methotrexate의 면역체계에 대한 영향은 확실하지 않다. Methotrexate 투여를 받은 류마티스 관절염 환자에서 발생한 림프증식질환의 보고들이 있고 그들 중 상당수는 EBV 양성 림프증식질환이었다.^{49,50} 프랑스의 전국 전향연구에서는 methotrexate 투여를 받은 류마티스 관절염 환자에서 non-Hodgkin lymphoma의 위험은 증가하지 않았으나, Hodgkin lymphoma의 위험은 증가를 보였다.⁵¹ 반면, 미국의 National Data Bank for Rheumatic Diseases에 등록된 18,572명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구에서는 methotrexate 투여 환자에서 림프종의 위험은 증가하지 않았다.⁵² 또한 짝짓기 환자-대조군 연구(matched case-control study) 결과는 류마티스 관절염 환자에서 림프증식질환 위험의 증가는 methotrexate와는 무관하게, 만성 염증 자체와 연관이 있음을 시사하였다.¹⁷

그러나, 염증성 장질환에서 methotrexate와 림프증식질환의 연관성에 대하여는 잘 고안된 연구결과가 없는 상태로, 류마티스 관절염의 연구결과로 그 위험성을 추론할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 염증성 장질환에서 methotrexate 사용과 관련된 림프증식질환의 위험은, 현재까지의 증거로 볼 때는 높지 않은 것으로 생각된다.

5. 항 Tumor necrosis factor (TNF)- α 제제와 림프증식질환

Infliximab 등 항 TNF- α 제제가 궤양성 대장염과 크론병의 관해 유도와 유지 치료에 점차 널리 사용되고 있다. 항 TNF- α 제제도 강력한 면역억제 효과를 가지고 있으므로 림프증식질환 발생과 연관이 있을 것으로 생각된다. 그러나 만성 염증성 질환에서 항 TNF- α 제제는 thiopurine, methotrexate 등과 함께 사용하는 경우가 흔하기 때문에, 항 TNF- α 제제 자체와 림프증식질환의 연관성은 평가하기가 어렵다.

스웨덴의 Stockholm County에서 수행된 한 인구기반 연구에서는 infliximab을 투여받은 217명의 염증성 장질환 환자에서 발생한 이상반응(adverse event)을 분석하였다.⁵³ 217명 중 절반의 환자는 thiopurine을 동시에 투여받고 있었고, 총 3명에서 림프증식질환이 발생하여 연간 발생률은 1.5%로 추정되었다.⁵³ 그 연구에서는 infliximab을 투여받지 않은 대조군은 없었는데, Stockholm County에서 non-Hodgkin lymphoma의 연간 발생률이 0.015%임을 고려한다면, infliximab과 림프증식질환의 연관성을 추론할 수 있다.⁵³ Infliximab 투여를 받은 500명의 크론병 환자를 대상으로 한 Mayo clinic 연구(추적기간의 중위값 17개월)에서는 2명의 환자에서 림프증식질환이 발생하였다.⁵⁴ 그러나 86%의 환자가 면역조절제(75%가 thiopurine, 11%가 methotrexate)를 동시에 투여받고 있어서, infliximab 단독의 연관성은 불분명하였다.⁵⁴ 최근 26개 연구, 8,905명의 성인 크론병 환자(21,178 patient-year)를 대상으로 한 메타분석 결과 항 TNF- α 제제 사용군에서는 13예의 non-Hodgkin lymphoma가 발생하였고, 그 중 10예에서 thiopurine이나 methotrexate를 사용하였다.⁵⁵ 즉, non-Hodgkin lymphoma의 위험은 10,000 patient-year당 6.1예로, the Surveillance Epidemiology & End Results database와 비교하였을 때 의미있게 위험이 더 높았다(SIR 3.23, 95% 신뢰구간 1.5-6.9).⁵⁵ 그러나, 면역조절제만 사용한 군의 non-Hodgkin lymphoma 위험도(10,000 patient-year 당 3.6)³⁹와 비교하였을 때의 SIR은 1.7(95% 신뢰구간 0.5-7.1)로 차이를 보이지 않았다. 벨기에에서 infliximab 투여를 받은 734명 염증성 장질환 환자(58%가 thiopurine 사용, 총 추적 3,775 patient-years)를 infliximab 투여를 받지 않은 666명 염증성 장질환 환자(총 추적 6,704 patient-years)와 비교한 결과, 투여군에서는 2예, 비투여군에서는 3예의 림프증식질환이 발생하였고, 모든 종류의 암 발생 위험도 차이를 보이지 않았다(OR 0.97, 95% 신뢰구간 0.56-1.65).⁵⁶ 즉, 현재까지의 연구결과들을 종합하면, 염증성 장질환에서 항 TNF- α 제제는 림프증식질환 증가와 관련될 가능성이 있으나, thiopurine의 영향을 배제하기 어렵고 실제 림프증식질환의 발생 숫자는 많지 않은 것으로 생각된다.

항 TNF- α 제제를 투여 받는 염증성 장질환 환자에서 치명적인 hepatosplenic T cell lymphoma의 보고들이 있다. 염증성 장질환에서 발생한 hepatosplenic T cell lymphoma 36예를 분석한 결과, 20명이 항 TNF- α 제제와 thiopurine을 함께 사용하였고, 16명은 thiopurine만 사용하였다.⁵⁷ 36명 환자들의 연령 중위값은 22.5세이고, 성별이 알려진 31명 중 29명이 남성이었다.⁵⁷ 복합 사용군과 단독 사용군에서 thiopurine 사용기간의 중위값은 각각 5.5년(범위 1-13.5년) 및 6년(범위 3-17년)이었다.⁵⁷ 그리고 36명 중 27명이 사망하여 매

우 불량한 예후를 보였다.⁵⁷ 염증성 장질환에서 hepatosplenic T cell lymphoma의 발생 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 젊은 남성에서 항 TNF- α 제제 단독 사용보다는 thiopurine 제제의 복합 사용과 연관성이 있는 것으로 보인다.

결 론

림프증식질환은 발병률 자체가 매우 낮은 질환으로, 대규모의 환자군을 대상으로 조사를 해야 그 발병률을 추정할 수 있다. 또한 염증성 질환 자체의 활동도와 다양한 투여 약제의 영향 등이 복합적으로 발생에 관여할 것으로 생각되며, 다양한 교란변수 역시 고려되어야 하므로, 림프증식질환 발생에 관련되는 것으로 추정되는 인자들의 영향을 독립적으로 평가하기 어려운 문제가 있다. 현재까지의 연구결과들을 종합하면, 염증성 장질환에서 림프증식질환의 위험은 일반인과 비슷하거나 약간 더 증가하는 것으로 생각되며, 이에 는 약제뿐 아니라 염증성 장질환의 이환 기간, 연령 등이 관련이 있을 것으로 생각된다. Thiopurine은 염증성 장질환에서 림프증식질환 발생과 연관성이 있고, 항 TNF- α 제제 역시 림프증식질환 발생과 연관 가능성이 있다. 특히 젊은 남성에서 항 TNF- α 제제와 thiopurine 제제의 복합 사용은 치명적인 hepatosplenic T cell lymphoma 발생과 연관성이 높으므로, thiopurine 제제의 병용은 그 이득이 확실히 더 큰 경우에만 고려되어야 하겠다. 결론적으로, 임상 의는 thiopurine 및 항 TNF- α 제제의 림프증식질환과의 연관성을 이해하고, 실제 진료현장에서는 각 약제의 이득과 위험성을 고려하여, 각 환자별로 개별화된 치료 전략을 세우는 것이 필요하다.

REFERENCES

- Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58:1427-1436.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992;52(19 Suppl):5465s-5467s.
- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008;26:4834-4842.
- Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23:61-67.
- 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 Rheumatol* 2002; 31:66-71.
- Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas—an update. *J Intern Med* 2008;264:514-527.
- Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312: 601-604.
- Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008;58: 657-666.
- Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-2344.
- Copie-Bergman C, Niedobitek G, Mangham DC, et al. Epstein-Barr virus in B-cell lymphomas associated with chronic suppurative inflammation. *J Pathol* 1997;183:287-292.
- Aozasa K, Takakuwa T, Nakatsuka S. Pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol* 2005;12:324-331.
- Takakuwa T, Tresnasari K, Rahadiani N, Miwa H, Daibata M, Aozasa K. Cell origin of pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma strongly associated with Epstein-Barr virus infection. *Leukemia* 2008;22:620-627.
- Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985;78:29-32.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:617-622.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985;56: 2914-2921.
- Perosio PM, Brooks JJ, Saul SH, Haller DG. Primary intestinal lymphoma in Crohn's disease: minute tumor with a fatal outcome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:894-898.
- Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr, Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:106-112.
- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991;67: 2015-2019.
- Persson PG, Karlén P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107:1675-1679.
- Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:

- 1047-1052.
24. Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2308-2312.
 25. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-653.
 26. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
 27. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-1087.
 28. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
 29. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:287-293.
 30. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:617-622.
 31. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-1772.
 32. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-77.
 33. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979;2:1461-1466.
 34. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985;78:44-49.
 35. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-1252.
 36. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3248-3253.
 37. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000;47:514-519.
 38. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1225-1232.
 39. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
 40. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hashiguchi M, Echizen H, Ogata H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007;41:21-28.
 41. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
 42. Jones JL, Loftus EV Jr. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1299-1307.
 43. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481.
 44. Kumar S, Fend F, Quintanilla-Martinez L, et al. Epstein-Barr virus-positive primary gastrointestinal Hodgkin's disease: association with inflammatory bowel disease and immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2000;24:66-73.
 45. Wong NA, Herbst H, Herrmann K, et al. Epstein-Barr virus infection in colorectal neoplasms associated with inflammatory bowel disease: detection of the virus in lymphomas but not in adenocarcinomas. *J Pathol* 2003;201:312-318.
 46. Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:883-884.
 47. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:23-46.
 48. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2007;38:1293-1304.
 49. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;328:1317-1321.
 50. Kamel OW, van de Rijn M, Hanasono MM, Warnke RA. Immunosuppression-associated lymphoproliferative disorders in rheumatic patients. *Leuk Lymphoma* 1995;16: 363-368.
 51. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al; Investigators of the Club Rhumatismes et Inflammation. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-3915.
 52. 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;50:1740-1751.
 53. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849-853.
 54. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.

55. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-881.
56. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-508.
57. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41.