

Е.Д. Егудина¹, И.Ю. Головач²

¹Клиника современной ревматологии

²Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Резюме

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) и злокачественным новообразованием становятся частыми пациентами в ревматологической практике. Пока рак не переходит в фазу стабильной ремиссии, лечение онкологического заболевания будет находиться в центре внимания врачей и пациентов. Однако, как только злокачественный процесс трансформируется в стадию ремиссии, актуальность лечения ревматологического заболевания снова становится краеугольным камнем, и терапевтические агенты должны быть назначены, учитывая все факторы риска. В настоящем обзоре литературы обобщены современные данные о возможности назначения иммунобиологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом и злокачественными новообразованиями в анамнезе. В научной литературе широко обсуждаются вопросы выбора наилучшего варианта лечения у пациентов с активным РА и анамнезом злокачественного новообразования. Поскольку пациенты с раком в анамнезе обычно не включаются в рандомизированные контролируемые исследования, все данные, которые мы включили в статью, получены из наблюдательных когортных исследований, регистров пациентов, которые принимали иммунобиологическую терапию, созданных в нескольких европейских странах. Оценка риска рецидива рака построена в основном путем сравнения исходов лечения с использованием синтетических болезнь-модифицирующих препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли.

Ключевые слова

Ревматоидный артрит, рак, опухоль, онкологическое заболевание, анамнез, коморбидность, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли, метотрексат.

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) и анамнезом злокачественных новообразований все чаще обращаются к ревматологам. Пока рак не переходит в фазу стабильной ремиссии, лечение онкологического заболевания будет находиться в центре внимания пациентов и их лечащих врачей-онкологов. Однако, как только онкологический процесс трансформируется в стадию ремиссии, актуальность лечения ревматологического заболевания снова становится краеугольным камнем, и терапевтические агенты должны быть назначены, учитывая все факторы риска. Поскольку высокая активность ревматических заболеваний является важным фактором риска развития различных сопутствующих заболеваний и сокращения продолжительности жизни [1], чрезвычайно важно начать эффективное лечение

на самой ранней стадии иммуновоспалительного заболевания.

После внедрения в терапевтическую практику ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) в 2000 году появились опасения по поводу их возможного влияния на канцерогенез. Фактор некроза опухоли α (ФНО α) имеет множество pleiotropic эффектов, и их влияние, без сомнения, не ограничено иммунными клетками. Отмечено, что ФНО — это цитокин, стимулирующий рост опухоли, который влияет на опухолевый иммунитет. Но его роль в канцерогенезе человека до конца не изучена [2].

Пациенты с РА имеют повышенный уровень заболеваемости определенными видами рака, особенно лимфомой, раком легких и раком шейки матки [3]. иФНО или другие иммунобиологические препараты, по-видимому, не увеличивают

этот риск в процессе лечения [4]. Относительно исхода паранеопластического процесса, который развивается у пациентов с РА, уже получавших иФНО, данные шведского биологического регистра ARTIS, связанного со шведскими клиническими регистрами РА и национальными регистрами случаев госпитализации и амбулаторного лечения рака, показали, что пациенты, получавшие иФНО, имели сходные стадии заболевания при диагностике рака и схожие показатели выживаемости по сравнению с пациентами, не получавшими иммунобиологическое лечение [5].

Вопрос о наилучшем варианте лечения пациентов с РА и раком в анамнезе пока не получил исчерпывающего ответа. Рандомизированные клинические исследования не позволяют сделать окончательные выводы: их последующие наблюдения слишком короткие, и большинство из них исключают пациентов с онкопроцессом в анамнезе. Следовательно, доступные сведения и материалы малочисленные, и они опираются исключительно на данные клинических наблюдений. В настоящем обзоре литературы собраны данные для ответа на насущные вопросы: «Является ли иммунобиологическая терапия фактором риска рецидива опухолевого процесса?», «Каков наилучший вариант лечения у пациентов с активным РА и анамнезом злокачественного новообразования?» и «Какие на сегодня доступны данные, позволяющие нам помочь в принятии решений о лечении таких пациентов, и насколько надежны эти данные?».

Доказательства безопасности иммунобиологического лечения, полученные из перспективных наблюдательных исследований. Первые результаты о рецидиве злокачественного онкологического заболевания на фоне биологического лечения у пациентов с РА были опубликованы в 2010 году британским регистром BSRBR [6], а также немецким регистром RABBIT [7]. В обоих регистрах процент пациентов с предшествующими злокачественными новообразованиями был в два раза выше в группах, получавших синтетический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (сБМАРП) [3,6% BSRB и 3,1% RABBIT], чем в группах, получавших иФНО (1,6 и 1,8%). Это указывает на предпочтение ревматологов лечить пациентов с более высоким риском обычными синтетическими, а не биологическими БМАРП (бБМАРП). Оба регистра не обнаружили существенных различий в частоте рецидивов между пациентами, получавшими и не получавшими иФНО. Тем не менее BSRBR обнаружил частоту рецидивов 25,3/1000 пациентов-лет в группе иФНО и 38,3/1000 пациентов-лет у пациентов, получавших сБМАРП, что продемонстрировало несколько уменьшенный риск. Эти данные разнятся с исследованием RABBIT — 45,5/1000 пациентов-лет

в группе иФНО и 31,4/1000 пациентов-лет у пациентов, получавших сБМАРП, что указывает на незначительно повышенный коэффициент рецидивов — 1,4 (P.0.6).

Почему результаты этих двух регистров, дизайн которых очень похож, так расходятся? Возможно, это связано с различными стилями лечения британских и немецких ревматологов. В то время как немецкие ревматологи назначали иФНО в большинстве случаев (77%) в течение первых 10 лет после постановки диагноза рака, только 42% пациентов в Соединенном Королевстве лечились иФНО в течение того же периода.

Когорта BSRBR была повторно проанализирована в 2016 году [4]. Из 18 000 пациентов с РА в выделенной когорте у 425 пациентов было диагностировано онкологическое заболевание: 243 получали иФНО, 23 — ритуксимаб (РТК) и 159 — сБМАРП. Новые случаи злокачественных новообразований были определены как первичные события. Всего был выявлен 101 новый случай злокачественных новообразований. Показатели составили: 33,3/1000 пациентов-лет в группе иФНО, 24,7/1000 пациентов-лет в группе РТК и 53,8/1000 пациентов-лет в группе сБМАРП. Скорректированный по возрасту и полу уровень риска составил 0,55 для иФНО и 0,43 для РТК, что не показало существенных различий по сравнению с сБМАРП. Как и в ранее опубликованных анализах когорты BSRBR, выбор лечения пациентов был основан на предпочтениях ревматолога, причем значительно больше пациентов с диагнозом рака более 10 лет назад получали иФНО (56,8%) по сравнению с РТК (17,4%) и сБМАРП (37,1%). Кроме того, доля пациентов с предшествующим лимфопролиферативным злокачественным новообразованием была самой высокой в группе РТК (17,4%) по сравнению с пациентами, получавшими иФНО (2,9%) и сБМАРП (6,9%). Этот выбор отражает соображения специалистов, назначающих препараты: РТК используется при лечении лимфомы, он не считается препаратом, способствующим развитию опухолевых процессов, и поэтому предпочтительно назначается пациентам с предшествующим лимфопролиферативным заболеванием и пациентам с более поздним диагнозом рака. Результаты показали, что пациенты, отобранные для получения иФНО или РТК, не имели более высокого риска рецидивирующих или новых случаев злокачественных новообразований по сравнению с пациентами, получавшими сБМАРП [4].

Недавно проведенный анализ датской когорты DANBIO [8] был сфокусирован на риске развития повторного ракового процесса у пациентов с РА с первичным раком в анамнезе, а также на смертности в результате лечения РА. Важно отметить, что рецидив (локальное или

метастатическое распространение) первичного рака не был включен в результат. Это положение затрудняет сравнение результатов, поскольку до настоящего времени все другие опубликованные анализы включали исходы как рецидивы первичного рака, так и локальный или отдаленный рецидив. Авторы выявили 1678 пациентов с РА и раком в анамнезе. Из них у 108 развилась вторая злокачественная опухоль во время наблюдения. Постоянное использование бБМАРП не было связано с более высоким риском развития нового злокачественного новообразования по сравнению с теми, кто никогда не получал бБМАРП. За время наблюдения умерло 342 пациента. При поправке на распространенность и тяжесть онкологического заболевания смертность не была повышена в группе, получавшей бБМАРП, по сравнению с никогда не принимавшими иммунобиологическую терапию пациентами.

Оценка метаанализов, посвященных применению иммунобиологической терапии у пациентов с онкологическим анамнезом. Из-за нехватки данных были опубликованы метаанализы существующих обсервационных исследований для дальнейшего выяснения этой проблемы. Недавний метаанализ включал девять обсервационных исследований с общим количеством 11 679 пациентов ревматологического профиля с раком в анамнезе [9]. Было проведено сравнение 3707 пациентов, получавших иФНО, и 7972 пациентов, получавших сБМАРП или без иммуносупрессивного лечения. В группе иФНО было выявлено 298 случаев заболевания (рецидив рака или новообразования), в контрольной группе — 625. Объединенные показатели заболеваемости составляли 3,2 на 100 пациентов-лет (95% доверительный интервал (ДИ), 2,1-4,9) в группе иФНО и 3,6 на 100 пациентов-лет (95% ДИ, 2,3-5,6) в контрольной группе. Эти данные достоверно не различались (коэффициент заболеваемости 0,9; 95% ДИ, 0,59-1,37). При анализе различных видов рака отдельно (солидные опухоли; рак кожи; все виды рака, кроме рака кожи) также не было значимой разницы между применением иФНО и контролем.

Другой недавний метаанализ включал восемь исследований пациентов с РА, восемь исследований с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и одно исследование с пациентами с псориазом [10]. В анализ были включены 11 702 пациента с предшествующим злокачественным новообразованием, из них 1698 — со случаями вторичного или рецидивного рака. Анализ не выявил повышенного риска рецидива рака или вторичного рака у пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями, получавших традиционные иммунодепрессанты

или иФНО. Исследователи пришли к выводу, что частота рецидивов рака была одинаковой среди пациентов, получавших иФНО или другое иммуносупрессивное лечение.

Особые типы рака. Большинство результатов исследований, упомянутых выше, были ограничены определением общего риска развития рака. Однако риск рецидива в значительной степени зависит от конкретного типа рака и специфических характеристик соответствующего злокачественного заболевания. Например, риск рецидива эстроген-рецептор положительного рака молочной железы значительно ниже, чем у мелкоклеточного рака легкого [11, 12]. Поэтому важно анализировать риск рецидива в зависимости от специфического типа рака. Однако из-за недостатка сведений это возможно только для наиболее распространенных типов злокачественных новообразований.

Рак молочной железы. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин с риском возникновения в течение жизни более 10%. Хотя около 30% вновь диагностированных пациентов моложе 55 лет, риск возрастает с возрастом, а средний возраст при постановке диагноза составляет около 60 лет [13]. Среди пациентов с РА рак молочной железы возникает у 75-85%. Эта разновидность рака также часто встречается и при других ревматологических патологиях.

Шведский регистр ARTIS исследовал риск рецидивов у пациентов с РА с предшествующим раком молочной железы, получавших лечение иФНО или сБМАРП, с использованием популяционной когорты и попарно подобранных пациентов [14]. Для идентификации пациентов с предшествующим раком молочной железы данные из регистра ARTIS (№ 11343) были проанализированы параллельно со шведским регистром рака, который содержит информацию о дате диагностики рака и его гистологическом типе. Для каждого пациента с РА и раком молочной железы в анамнезе, которые начинали лечение иФНО, был подобран «биологически наивный» пациент с РА, рандомизированный по полу, возрасту при диагностике рака (± 3 года), длительности от постановки диагноза рака (± 5 лет), стадии рака при постановке диагноза (инвазивный или *in situ*) и месту проживания. В общей сложности 120 пациентов с раком молочной железы, получавших иФНО, были сопоставлены со 120 пациентами, не получавшими иммунобиологическое лечение. В обеих группах лечения у девяти пациентов развился рецидив рака молочной железы, что привело к частоте рецидивов 15 (иФНО) и 16 (биологически наивные)/1000 пациентов-лет [14]. Сравнивая пациентов, получавших иФНО, с биологически

наивными, отношение рисков (ОР) для рецидива составило 0,8 (95% ДИ, 0,3-2,1). После коррективки в зависимости от характеристики рака молочной железы (например, узлового статуса, типа операции, химиотерапии) и сопутствующих заболеваний ОР составило 1,1 (95% ДИ, 0,4-2,8). Хотя этот результат предоставляет убедительные доказательства того, что иФНО безопасны для пациентов с раком молочной железы в анамнезе, необходимо учитывать, что среднее время от диагностики рака до начала иФНО составляло 9,4 года. Только 15% пациентов начали лечение иФНО в течение 5 лет после постановки диагноза рака молочной железы [14].

Остается неясным, можно ли безопасно лечить женщин с недавно диагностированным раком молочной железы. Новым аспектом этого исследования были рассуждения врачей в отношении назначения иФНО. У 13 из 120 пациентов, получавших иФНО, риск рецидива считался значительным, но иФНО был назначен из-за высокой активности заболевания [14]. Три рецидива произошли в этой группе во время наблюдения. И у 14 из 120 пациентов, не получавших биологическое лечение, не были начаты иФНО из-за предполагаемого высокого риска рецидива рака молочной железы, хотя были четкие показания к их назначению. В этой группе отмечен один рецидив во время наблюдения.

Другое ретроспективное когортное исследование использовало разные группы пациентов, полученные из данных Medicare [15]. Целью исследования был анализ частоты рецидивов рака молочной железы у пациентов с РА или ВЗК в ходе сравнения различных иммуномодулирующих препаратов, а именно метотрексата (MTX), тиопуринов и иФНО. Авторы выполнили анализ попарно подобранных пациентов с использованием факторов, связанных с риском развития рака молочной железы, в качестве критериев соответствия. Когорта состояла из 2684 женщин с предшествующим раком молочной железы, из которых в общей сложности у 107 пациентов были отмечены рецидивы. Было проведено сравнение пациентов, принимавших и не принимавших MTX, тиопурины и иФНО; значительно различия в рецидиве рака молочной железы между группами лечения обнаружено не было. Тем не менее пациенты, которые были отнесены к группе не получавших БМАРП, принимали их ранее. Например, в группе MTX только 36% из 892 пациентов никогда не принимали этот препарат. Однако при анализе риска развития серьезного нежелательного явления такой подход искажает результаты. Поэтому результаты, полученные R. Mamtani и соавт. (2016) [15], нельзя считать абсолютно достоверными. Результаты для иФНО в этом исследовании являются более

доказательными, чем для MTX: 82% пациентов из этой группы никогда не получали эти БМАРП. Другим ограничением данного анализа является относительно короткое последующее наблюдение со средним периодом наблюдения 2,4-3,4 года. Принимая во внимание длительный латентный период диагностируемого рецидива рака молочной железы, это наблюдение кажется слишком коротким.

Таким образом, растет все больше число доказательств того, что иФНО можно безопасно использовать у пациентов с раком молочной железы в анамнезе. Однако безопасный промежуток времени между диагностикой рака молочной железы и началом лечения иФНО не может быть окончательно определен в настоящее время.

Цервикальная дисплазия/неоплазия. Частота развития рака шейки матки у пациентов с дисплазией и ревматическими заболеваниями (РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит) была изучена при анализе датского реестра DANBIO [16]. 806 пациентов с дисплазией шейки матки были рандомизированы на получавших и никогда не получавших терапию БМАРП. При этом ни один из пациентов, независимо от группы лечения, не прогрессировал до инвазивного рака шейки матки. Тем не менее последующее наблюдение было довольно коротким: 3,5 года (получали БМАРП) и 1,5 (никогда не получали БМАРП).

Аналогичный анализ был проведен BSRBR: наблюдали и оценивали 238 пациентов с РА и раком шейки матки *in situ*, 48 из которых принимали только сБМАРП и 190 — иФНО [17]. Медиана наблюдения составила 3,9 и 5,2 года при лечении иБМАРП и иФНО соответственно. Во время наблюдения в группе сБМАРП было зарегистрировано два случая рака половых органов, а в группе иФНО — ни одного. Таким образом, для дисплазии шейки матки также нет признаков более высокого риска прогрессирования до злокачественной опухоли на фоне лечения иФНО.

Рак кожи. Риск немеланомного рака кожи у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [18]. Тем не менее лечение иФНО, по видимому, не усугубляет риск развития базальноклеточного или плоскоклеточного рака [18]. Результаты по инвазивной меланоме у пациентов, страдающих РА, у бионаивных пациентов (не леченных биологическими препаратами) до настоящего времени были противоречивыми [19]. Совместный анализ данных из 11 биологических регистров в 9 европейских странах не выявил повышенного риска возникновения меланомы у пациентов с РА [20].

Исследований по оценке риска рецидива рака кожи на сегодняшний день проведено много меньше. В исследовании шведского регистра

ARTIS были проанализированы эти вторичные события [21]: 54 пациента, получавших иФНО, и 295 пациентов, леченных сБМАРП, имели в анамнезе инвазивную или меланому *in situ* на момент начала лечения. Из них у трех (группа иФНО) и десяти (получавших сБМАРП) во время наблюдения развилась новая меланома, что соответствует незначительному увеличению риска с учетом возраста и пола, составляющего 3,2 (ДИ 95%, 0,8-13,1) для пациентов, получавших иФНО. В регистре BSRBR 10 пациентов, получавших сБМАРП, и 17, получавших иФНО, имели меланому в анамнезе при включении в исследование [6]. У трех пациентов, леченных иФНО, развились рецидивы и метастатическое заболевание, в то время как ни у одного из пациентов на сБМАРП этого не произошло. Двое из пациентов с рецидивами получали лечение менее чем через 5 лет после постановки диагноза рака, один находился в стадии ремиссии 7,5 лет [6]. Что касается лечения другими биологическими препаратами, не относящимися к иФНО, систематически данные о пациентах с меланомой в анамнезе отсутствуют. Следует помнить о важной роли IL-6 в ингибировании роста меланомы на ранней стадии, что позволяет предположить, что в такой ситуации следует назначать ингибитор IL-6 тоцилизумаб [22], но это положение требует дальнейших исследований.

Голова и шея. Другое интересное, но довольно небольшое ретроспективное когортное исследование проанализировало применение иФНО у пациентов с предшествующим раком с локализацией в области головы и шеи (РГШ) [23]. Авторы проанализировали пациентов с РА из базы данных Veterans Affairs США. У 180 пациентов был подтвержденный диагноз РА и РГШ, из которых 31 пациент получал иФНО. В группе иФНО у 16% пациентов был диагностирован рецидив, или они умерли от опухолевого процесса против 30% в группе сБМАРП. Авторы пришли к выводу, что эти данные дополняют доказательства того, что иФНО можно безопасно использовать у пациентов с РА и РГШ.

Использование ритуксимаба. Среди специалистов существует практика использовать РТК в качестве препарата выбора для ревматологических пациентов с раком в анамнезе. В недавнем анализе DANBIO [8] РТК был назначен после диагностики рака 30% пациентам. T. Frisell и соавт. (2018) [24] также показали, что у пациентов с раком в анамнезе РТК был наиболее предпочтительным препаратом среди БМАРП. Эта тенденция больше основана на интуиции или аналогии, чем на убедительных доказательствах. РТК, который был разработан для лечения лимфомы, можно рассматривать как хорошо переносимый препарат в отношении онкогенеза.

Однако истощение В-клеток может привести к нарушению иммунологического надзора за раком и, следовательно, теоретически может способствовать развитию злокачественных новообразований. В долгосрочном исследовании результатов после высокодозовой химиотерапии в итальянской группе по изучению лимфомы РТК явился независимым фактором риска развития вторичных солидных опухолей [25]. Однако этот результат следует интерпретировать с осторожностью из-за влияния различных препаратов, используемых в режимах полихимиотерапии высоких доз. Несмотря на более высокий риск возникновения второго злокачественного новообразования, общая выживаемость в этом исследовании была значительно лучше при лечении РТК пациентов по сравнению с группой без РТК.

Конечно, обнаружение более высокого риска развития вторичных солидных опухолей у пациентов с лимфомой не может быть просто экстраполировано на пациентов с РА, поэтому, с нашей точки зрения, необходимо получить больше доказательств относительно долгосрочной безопасности РТК у пациентов с РА и предшествующими злокачественными новообразованиями.

Другие биологические и таргетные синтетические БМАРП. Долгосрочные данные о безопасности других БМАРП, не относящихся к группе иФНО, таких как анакинра, тоцилизумаб, сарилумаб и абатацепт, и таргетных сБМАРП (тофацитиниб и барицитиниб) недоступны. Таким образом, рекомендации относительно их использования у пациентов с раком в анамнезе отсутствуют.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ревматоидным артритом и раком в анамнезе.

В существующих гайдлайнах имеются данные, касающиеся того, как лечить пациентов с РА и раком в анамнезе. Так, в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) [26] выделены инструкции для пациентов с раком кожи в анамнезе, лимфопролиферативным заболеванием и солидным раком. Для пациентов с немеланомным раком кожи и меланомой в анамнезе рекомендуется назначение сБМАРП, а не биологических препаратов или тофацитиниба, однако это утверждение имеет очень низкий уровень доказательности. Для пациентов с РА и лимфомой в анамнезе настоятельно рекомендуется отдавать предпочтение РТК, а не иФНО, однако уровень доказательств тоже очень низкий. Комбинация БМАРП или абатацепта или тоцилизумаба условно рекомендуется по сравнению с иФНО, опять же с очень низким уровнем доказательности. Данные рекомендации базируются на мнении экспертов, а не на доказательных исследованиях. Для пациентов с солидным раком

в анамнезе никаких конкретных рекомендаций не дано. Ссылка на рекомендацию о том, что РТК предпочтительнее, чем иФНО, — это исследование без каких-либо данных о РТК [6]. Только самая последняя публикация из этой когорты (опубликованная через шесть лет после цитируемой ссылки) сообщает результаты по РТК [4]. Кроме того, рекомендация о том, что комбинация БМАРП предпочтительнее, чем иФНО, противоречит данным недавнего метаанализа [10], который включал 16 исследований с 11 702 пациентами (РА, ВЗК, псориазом) и 31 258 пациентами в течение нескольких лет наблюдения после предварительного диагноза рака. Результаты продемонстрировали незначительную, но численно более высокую частоту рецидивов рака среди пациентов, получавших комбинацию иммуносупрессантов (54,5/1000 пациентов-лет), по сравнению с пациентами, получающими иФНО (33,8/1000 пациентов в год) или без иммуносупрессии (37,5/1000 пациентов). В рекомендациях Французского общества ревматологов по лечению РА от 2014 года [27] РТК рекомендуется в качестве препарата выбора для пациентов с онкологическим анамнезом в течение последних 5 лет.

Ни в руководстве EULAR 2018 года, ни в руководстве NICE (2009, обновление 2017 года) не указаны рекомендации для пациентов с историей малигнизации. Немецкое руководство (2012; AWMF 060-004) содержит утверждение, состоящее из одного предложения, указывающего, что РТК занимает уникальную позицию в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Хотя авторы некоторых руководящих принципов пытаются учитывать конкретную клиническую ситуацию, нет достаточных данных, чтобы рекомендовать единую конкретную стратегию лечения.

Значение интервала между ревматическим и онкологическим заболеванием в выборе стратегии лечения. Из-за более высокого приоритета лечения рака по сравнению с сопутствующими заболеваниями, такими как РА, определенный интервал времени между диагностикой рака и началом или продолжением лечения РА очевиден. Неясно, важна ли длительность этого интервала с точки зрения безопасности лечения РА, и мы не знаем, какая продолжительность перерыва рекомендуется. Не только риск рецидива злокачественных новообразований различается между типами рака, но и время, когда эти рецидивы наиболее вероятны. Например, риск рецидива при мелкоклеточном раке легкого очень высок в течение первых двух лет после постановки диагноза и снижается после пяти лет; в то время как при раке молочной железы риск находится на гораздо более низком уровне,

но остается почти стабильным в течение десятилетий после постановки диагноза [11, 12]. Поэтому обобщенная рекомендация для безопасного интервала времени для различных локализаций рака невозможна.

Данных наблюдательных исследований, касающихся пациентов с очень недавней историей рака, недостаточно, так как большинство исследований отражают нежелание ревматологов назначать иФНО на ранней стадии после диагностики рака. Средний интервал между диагностикой онкологического заболевания и началом лечения в когорте BSRBR составлял, например, 7,9 года для синтБМАРП и 11,5 лет при лечении иФНО. Только пациенты, получавшие РТК после диагностики рака, получали лечение через 5,4 года после постановки диагноза [4]. Последние данные из когорты RABBIT [29] показали разницу между временем начала иФНО (медиана 7 лет) и временем до старта РТК (медиана 3 года). В группе ARTIS среднее время до начала лечения иФНО составило 9,4 года. Только 14% пациентам было назначено лечение БМАРП в течение первых 5 лет после диагностики рака.

Выводы

На сегодняшний день оптимальные стратегии лечения пациентов с РА и злокачественным заболеванием в анамнезе до сих пор неизвестны. Необходим дальнейший анализ проспективных когортных исследований, которые, возможно, включают больше данных о БМАРП, не относящихся к иФНО. Хотя доказательств наилучшего лечения РА пока недостаточно, следует иметь в виду, что высокая активность заболевания оказывает пагубное влияние на многочисленные исходы пациентов с РА, включая другие сопутствующие заболевания, качество жизни и смертность. Следовательно, эффективное лечение РА имеет большое значение.

Появляется все больше доказательств того, что лечение иФНО не увеличивает риск рецидива рака, по крайней мере в отношении общего риска и в большей степени рака молочной железы, если лечение начинается после определенного промежутка времени. Имеющиеся данные о РТК указывают на хороший профиль его безопасности у пациентов с РА и предшествующими злокачественными новообразованиями, хотя число пациентов, получавших такое лечение, все еще низкое. Для других биолБМАРП данных нет. Необходимо тесное сотрудничество между ревматологом, онкологом и пациентом для того, чтобы мы могли найти оптимальный вариант лечения для каждого пациента. Пациенты должны быть всесторонне проинформированы и готовы принять небольшую остаточную неопределенность для эффективного лечения РА.

Список использованной литературы

1. Meissner Y, Zink A, Kekow J, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2016. — Vol. 18. — P. 183.
2. Lebec H, Ponce R, Preston B.D., et al. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2015. — Vol. 31. — P. 557-574.
3. Mercer L.K., Regierer A.C., Mariette X., et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 2025-2030.
4. Silva-Fernandez L., Lunt M., Kearsley-Fleet L., et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55. — P. 2033-2039.
5. Raaschou P., Simard J.F., Neovius M., Askling J. Does cancer that occurs during or after antitumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63. — P. 1812-1822.
6. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., et al. Influence of antitumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2010. — Vol. 62. — P. 755-763.
7. Strangfeld A., Hieber F., Rau R., et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12. — P. 5.
8. Dreyer L., Cordtz R.L., Hansen I.M., et al. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 510-514.
9. Micic D., Komaki Y., Alavanja A., et al. Risk of cancer recurrence among individuals exposed to antitumor necrosis factor therapy: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 53, N1. — P. 1-11.
10. Shelton E., Laharie D., Scott F.I., et al. Cancer recurrence following immunosuppressive therapies in patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 151. — P. 97-109.
11. Engel J. Tumorregister M€unchen Breast Cancer. 2019. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf
12. Engel J. Tumorregister M€unchen Small Cell Lung Cancer. 2019. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell. — BC-Survival.pdf
13. Krebs in Deutschland. 2019. <https://www.krebsdaten.de>
14. Raaschou P., Frisell T., Askling J., Group A.S. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74. — P. 2137-2143.
15. Mamtani R., Clark A.S., Scott F.I., et al. Association between breast cancer recurrence and immunosuppression in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease: a cohort study // *Arthritis Rheumatol.* — 2016. — Vol. 68. — P. 2403-2411.
16. Cordtz R., Mellemkjaer L., Glinborg B., et al. Malignant progression of precancerous lesions of the uterine cervix following biological DMARD therapy in patients with arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74. — P. 1479-1480.
17. Mercer L.K., Low A.S., Galloway J.B., et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 143-144.
18. Mercer L.K., Green A.C., Galloway J.B., et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71. — P. 869-874.
19. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56. — P. 2886-2895.
20. Mercer L.K., Askling J., Raaschou P., et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 386-391.
21. Raaschou P., Simard J.F., Holmqvist M., et al. Rheumatoid arthritis, antitumor necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden // *BMJ*. — 2013. — Vol. 346. — P. f1939.
22. Bonny M., Buyse V., Suys E. Rapidly progressive malignant melanoma in a patient treated with tocilizumab // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2012. — Vol. 67. — P. 78-79.
23. Phillips C., Zeringue A.L., McDonald J.R., et al. Tumor necrosis factor inhibition and head and neck cancer recurrence and death in rheumatoid arthritis // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. 0143286.
24. Frisell T., Baecklund E., Bengtsson K., et al. Patient characteristics influence the choice of biological drug in RA, and will make non-TNFi biologics appear more harmful than TNFi biologics // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77, N5. — P. 650-657.
25. Tarella C., Passera R., Magni M., et al. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 814-824.
26. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2016. — Vol. 68. — P. 1-25.
27. Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A., et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis // *Joint. Bone Spine*. — 2014. — Vol. 81. — P. 287-297.
28. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 960-977.
29. Strangfeld A., Pattloch D., Herzer P., et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents // 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract 806. <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-cancer-recurrence-or-new-tumors-in-ra-patients-with-prior-malignancies-treated-with-various-biologic-agents/>

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.