

## Онкологическая настороженность у пациентов с ревматическими заболеваниями

Сычёва А.С.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>2,3</sup>, Вёрткин А.Л.<sup>1</sup>, Хланта Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Различные по своей природе процессы, лежащие в основе патогенеза злокачественных новообразований (ЗН) и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ), тем не менее имеют и некоторые общие черты. Так, многие неоплазии на начальных стадиях могут протекать под маской аутоиммунных болезней, что требует соблюдения принципа онкологической настороженности со стороны врачей разных специальностей. В ходе применения специфических методов лечения опухолей (иммуно- и цитостатической терапии, лучевой терапии) могут развиваться те или иные ревматические синдромы (артрит, миалгии, серозит и др.), требующие проведения дифференциальной диагностики. Вместе с тем течение ряда РЗ (ревматоидного артрита, синдрома Шёгрена, полимиозита) может сопровождаться развитием ЗН, что является актуальной проблемой для реальной клинической практики и требует дальнейшего изучения.

Не менее важным остается факт общности этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии РЗ и ЗН. Вместе с тем врачам терапевтического профиля следует обращать внимание на наличие у многих ЗН ревматических «масок», что, несомненно, удлиняет время от появления первых симптомов до момента установления правильного диагноза.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; коморбидность; злокачественные новообразования; онкологическая настороженность.

**Контакты:** Александра Сергеевна Сычёва; [docsycheva@gmail.com](mailto:docsycheva@gmail.com)

**Для ссылки:** Сычёва АС, Ли́ла АМ, Вёрткин АЛ, Хланта ДА. Онкологическая настороженность у пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2020;14(2):117–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-117-122

### *Cancer alertness in patients with rheumatic diseases* Sycheva A.S.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>2,3</sup>, Vertkin A.L.<sup>1</sup>, Khlanta D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The processes that vary in nature and underlie the pathogenesis of malignant neoplasms (MNs) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (RDs) share just the same some common features. Thus, many early-stage neoplasias can mask autoimmune diseases, requiring that physicians of various specialties should comply with the principle of cancer alertness. When specific cancer treatments (immunotherapy, cytostatic therapy, radiotherapy) are performed, there may be certain rheumatic syndromes (arthritis, myalgia, serositis, etc.) that require a differential diagnosis. At the same time, the course of a number of RDs (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and polymyositis) can be accompanied by the development of MNs, which is relevant for real clinical practice and calls for further investigation.

The community of etiological factors and a genetic predisposition in the development of RDs and MNs remain to be of no less importance. At the same time, therapists should pay attention to the presence of rheumatic masks in many MNs, which undoubtedly prolongs the time between onset of the first symptoms and correct diagnosis.

**Keywords:** rheumatic diseases; comorbidity; malignant neoplasms, cancer alertness.

**Contact:** Aleksandra Sergeevna Sycheva; [docsycheva@gmail.com](mailto:docsycheva@gmail.com)

**For reference:** Sycheva AS, Lila AM, Vertkin AL, Khlanta DA. Cancer alertness in patients with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):117–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-117-122

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, демонстрирующих более высокий риск развития злокачественных новообразований (ЗН) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) по сравнению с общей популяцией, однако нередко результаты таких работ являются противоречивыми [1–4]. Это связано как с отсутствием единого понимания механизма возникновения злокачественных опухолей у ревматологических больных, так и с различием методологических подходов.

Согласно имеющимся данным, ассоциация ЗН и аутоиммунных процессов может быть реализована несколькими путями. Нередко опухолевый процесс манифестирует в виде ревматического паранеопластического синдрома (ПС). Обсуждается общность этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии РЗ и ЗН, что может подтверждаться трансформацией синдрома Шёгрена в В-клеточную неходжкинскую лимфому [5, 6]. Активно изучается и онкогенное влияние длительной терапии цитостатическими препаратами.

Более часто при РЗ встречаются лимфопролиферативные заболевания, однако имеются данные и о повышенной распространенности неопластических процессов у больных полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ) [7, 8]. Общие закономерности неопластического и аутоиммунного процессов заключаются в aberrантной активации иммунного/воспалительного ответа, следствием чего является накопление повреждений на молекулярном и клеточном уровнях [3].

Для клинициста важно своевременно заподозрить развитие злокачественного процесса на фоне имеющегося аутоиммунного заболевания, что не всегда возможно на ранних этапах, так как большинство конституциональных проявлений (лихорадка, общая слабость, потливость, снижение массы тела, появление маркеров системного воспаления в крови и др.) могут быть схожими.

В последние десятилетия активно изучалась связь между развитием неопластических процессов и РЗ [9]. Существует мнение, что возникновение ревматической симптоматики вскоре после выявления опухолевого процесса обусловлено исключительно ПС. В качестве альтернативной точки зрения обсуждается версия, что малигнизация может быть следствием иммуносупрессивной терапии, применяемой при лечении РЗ. В связи с этим встает вопрос — могут ли аутоиммунные заболевания вызывать неопластический процесс, а неоплазии, в свою очередь, индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний? Известно, что длительное хроническое воспаление ассоциируется с повышенным риском развития онкологического заболевания: например, при хроническом воспалительном процессе в легких, при воспалительных заболеваниях кишечника — язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) — в несколько раз увеличивается риск возникновения топического онкологического процесса [10]. При многих аутоиммунных заболеваниях наблюдается значительное повышение уровня местных и системных медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и др.), активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), накопление аутоантител и т. д., что приводит к повреждению тканей и их ремоделированию. В частности, ROS и RNS могут вызывать повреждение ДНК, индукцию фермента activation induced (cytidine) deaminase (AID) и накопление нуклеотидных изменений,

что в совокупности с гиперпродукцией медиаторных субстанций может приводить к генетической нестабильности [3].

А.М. Landgren и соавт. [11] изучали связь между широким спектром аутоиммунных заболеваний и риском развития ЗН желудочно-кишечного тракта. В исследовании приняли участие более 4,5 млн пациентов с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, которые увеличивали риск локализованных неоплазий, включая первичный билиарный цирроз и рак печени (отношение шансов, ОШ 6,01; 95% доверительный интервал, ДИ 4,76–7,57), пернициозную анемию и рак желудка (ОШ 3,17; 95% ДИ 2,47–4,07), ЯК и рак тонкой, толстой и прямой кишки (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,05–6,11; ОШ 2,06; 95% ДИ 1,70–2,48; ОШ 2,07; 95% ДИ 1,62–2,64 соответственно). У пациентов с целиакией, реактивными артритом и системной склеродермией в анамнезе был повышен риск развития рака пищевода (ОШ 1,86–2,86). Таким образом, результаты данного масштабного исследования свидетельствовали о наличии 2-кратного повышения риска развития рака тонкой, толстой и прямой кишки у пациентов с ЯК и 8-кратного увеличения риска возникновения рака тонкой кишки у пациентов с БК. Была подтверждена роль локального воспалительного процесса, характеризующегося высвобождением различных факторов, способствующих пролиферации клеток, окислительному повреждению ДНК и другим звеньям канцерогенеза пищеварительного тракта.

Менее изученным является вопрос о том, может ли ЗН быть причиной развития аутоиммунного заболевания. Патогенетически неопластический процесс связан с воспалением, т. е. генетические и средовые факторы, активирующие онкогены или ингибирующие гены-супрессоры, могут способствовать индукции синтеза воспалительных белков. Так, доказано, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) активирует циклооксигеназу 2; gas-белки (продукты протоонкогенов) принимают участие в индукции синтеза хемокина CXCL8 (интерлейкина 8); мутации гена *P TEN*, являющиеся причиной злокачественного перерождения клеток [12], вызывают активацию транскрипционного фактора HIF-1, который активирует рецептор хемокина CXCR4 [10]. На основании данных исследований А.Т.Ж. Магá и соавт. [13] было сделано предположение, что мутации в гене *POLR3A*, редкие в человеческих опухолях, могут инициировать события, запускающие аутоиммунный ответ.

### РЗ и паранеопластический синдром

Для клинициста особенно важно дифференцировать начальные проявления ЗН и клинические симптомы аутоиммунных заболеваний. В одних случаях ревматические «маски» ПС развиваются одновременно с возникновением ЗН, в других — на фоне уже имеющегося опухолевого процесса и часто манифестируют задолго до появления его клинических признаков [4].

Диапазон ревматических проявлений при ЗН достаточно широк: от отдельных симптомов и синдромов (артралгии, артрит, миозит, фасциит, остеоартропатии и др.) до развернутой клинической картины системных заболеваний соединительной ткани, среди которых паранеопластический ДМ и ПМ. ДМ и ПМ относятся к группе редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам идиопатических воспалительных миопатий, сопровождающихся воспалительным поражением по-

перечнополосатой мускулатуры с нарушением двигательной функции, изменениями кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов и развитием прогрессирующей мышечной слабости [14]. Одним из прогностически неблагоприятных вариантов воспалительных миопатий является паранеопластический миозит.

Распространенность и частота ПМ/ДМ варьируются в различных популяциях. Показатели заболеваемости составляют от 1,4 до 5,9 случая на 100 тыс., женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 3:1), наблюдается бимодальное возрастное распределение с пиками в 5–15 и 45–55 лет. ДМ встречается в любом возрасте, в то время как ПМ — преимущественно во второй декаде жизни. Диагностика заболевания осуществляется согласно классификационным критериям EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) [15].

По разным данным, 7–20% всех случаев идиопатических воспалительных миопатий — варианты заболевания, ассоциированные со ЗН, при этом ДМ сочетается со ЗН чаще (в 23,5% случаев), чем ПМ (в 3,8%) [16]. До настоящего времени дискуссионным является вопрос, предшествует ли воспалительная миопатия ЗН и может ли она считаться первичным РЗ с известным риском развития ЗН или же представляет собой только проявление ПС? Существует мнение, что ЗН, связанные с воспалительными миопатиями, развиваются через много лет после установления диагноза миопатии, поэтому в таких случаях необходимо соблюдение принципа онкологической осторожности [17].

Данные ряда исследований подтверждают, что при наличии воспалительной миопатии наблюдается повышенный риск развития ЗН, при этом прогрессирующий опухолевый процесс является одной из ведущих причин летальности у таких больных [18–21]. Клиническим подтверждением опухолевой причины ДМ являются быстрое развитие воспалительной миопатии, наличие тяжелых кожных поражений и их некротический характер. К факторам риска относятся пожилой возраст (у лиц старше 65 лет общий риск ЗН выше по сравнению с популяционным), а также отсутствие адекватного ответа на терапию глюкокортикоидами (ГК) [22].

В европейской популяции ДМ чаще всего ассоциируется с опухолями молочной железы, яичников, легких и желудка, а в азиатской — с ЗН носоглотки [17]. У пациентов с паранеопластическим ДМ наблюдаются более выраженная мышечная симптоматика с поражением диафрагмы и слабый ответ на лечение ГК. Эрадикация опухоли, как правило, приводит к регрессу симптомов воспалительной миопатии [23].

С целью изучения возможной корреляции между ЗН и паранеопластическими ревматическими синдромами было проведено исследование у пациентов с гематологическими проявлениями ЗН и солидными злокачественными опухолями [21]. Средний возраст обследованных составил 65,5 года, ЗН были диагностированы на фоне ревматической симптоматики. По сравнению с солидными опухолями гематологические ЗН выявляли в более поздние сроки (через 16,2 и 7,3 мес после начала соответственно). Основными клиническими симптомами были полиартрит (у 50% больных) и полимиалгии (у 20%). Костно-мышечные проявления после проведения специфической противоопухолевой терапии полностью регрессировали у 66,7% пациен-

тов, при этом их возобновления при развитии рецидива опухоли не наблюдалось ни в одном случае. Авторы пришли к выводу, что РЗ, сопровождающиеся атипичной клинической симптоматикой, системными проявлениями, в том числе необъяснимой потерей массы тела, неадекватным ответом на терапию ГК, должны являться для врача «красными флагами» и требуют обязательного проведения онкологического скрининга.

У пациентов со ЗН (рак молочной железы, мезотелиома, волосатоклеточный лейкоз и др.) может встречаться волчаночноподобный синдром, манифестирующий лабораторными изменениями, полисерозитом, синдромом Рейно, который, в свою очередь, может ассоциироваться с опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легких, яичников, почек, лимфопролиферативными заболеваниями [24]. Клинические проявления, характерные для системной склеродермии, могут развиваться при раке легких, кожи, молочной железы и яичников [25].

### Развитие ЗН на фоне РЗ

Синдром Шёгрена характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных желез с характерной клинической симптоматикой (паренхиматозный сиалоаденит, ксеростомия, кератоконъюнктивит, внежелезистые проявления) и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний — неходжкинских лимфом и MALT-лимфом. Макроглобулинемия Вальденстрёма, хронический лимфолейкоз и множественная миелома встречаются реже [26, 27]. Частота других ЗН не увеличивается [28]. Считается, что хроническая В-клеточная стимуляция при синдроме Шёгрена может быть причиной множественных клональных нарушений, а наличие вирусного триггера, такого как вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), — одной из возможных причин малигнизации. Также сообщалось о наличии хромосомной транслокации (протоонкоген *bcl-2*) у пациентов с синдромом Шёгрена и В-клеточной лимфомой [26].

Согласно данным многочисленных исследований, риск развития лимфопролиферативных заболеваний у больных РА примерно в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией. Детерминанты этой ассоциации до конца неизвестны, обсуждаются несколько механизмов: хроническая стимуляция иммунной системы, являющаяся причиной клональной селекции и злокачественной трансформации CD5+ В-клеток; активация латентной инфекции ВЭБ; нарушение механизмов апоптоза; снижение активности естественных киллеров (НК-клеток). Все эти факторы могут усугубляться проводимой иммуносупрессивной терапией [26].

В целом гистологические и иммуногистохимические фенотипы лимфом у пациентов с РА не отличаются от неходжкинских лимфом, наблюдающихся в общей популяции [29]. Большинство исследователей сходится во мнении, что риск развития лимфом во многом ассоциирован с активностью хронического воспаления [30]. В частности, у больных с синдромом Фелти риск развития неходжкинской лимфомы в 12 раз выше по сравнению с популяционным.

В работе Н. Lee [31] оценивалась возможная связь между развитием РА и ЗН в азиатской популяции на основании анализа 23 644 пациентов с РА, не имевших онкологической патологии в анамнезе. У них было выявлено 935 случаев неоплазий и повышенный риск развития гематологических

ЗН (стандартизированный коэффициент заболеваемости 2,74; 95% ДИ 2,68–2,81), при этом относительный риск ЗН был выше у пациентов молодого возраста.

### Лекарственный канцерогенез

Многие препараты, используемые для лечения РЗ, в той или иной степени модулируют иммунный ответ, при этом они могут увеличивать риск малигнизации путем прямого мутагенного действия на ДНК. Согласно наблюдениям ряда авторов, увеличение длительности лечения ассоциируется с повышением риска развития ЗН [32, 33].

Установлено, что применение циклофосфида сопровождается нарастанием риска развития рака мочевого пузыря, рака кожи и гематологических ЗН, при этом отмечается зависимость от кумулятивной дозы препарата и длительности терапии. Повышенный риск развития рака мочевого пузыря сохраняется у больных и после окончания терапии циклофосфидом [34].

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что прием метотрексата может увеличивать риск возникновения солидных опухолей. Тем не менее имеются сообщения о повышенном риске развития неходжкинских лимфом. Также опубликованы данные о возможной ассоциации приема метотрексата и появления лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВЭБ [26].

Использование азатиоприна может повышать риск развития ЗН в целом. В недавнем когортном исследовании Н.Г. Cho и соавт. [9] было показано, что применение азатиоприна сопровождалось увеличением риска развития рака кожи, вероятнее всего, за счет фотосенсибилизирующего эффекта и накопления 6-тиогуанина в ДНК. В общей сложности у 572 из 3398 пациентов с раком кожи имелись указания в анамнезе на применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе азатиоприна.

В настоящее время имеется пять лекарственных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), одобренных для лечения РЗ: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб. Отчет FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества продуктов питания и медикаментов США), содержащий сообщение о 26 случаях лимфом у пациентов

с РА и БК, получавших инфликсимаб, свидетельствует о возможности повышенного риска возникновения гематологических ЗН у таких больных. В частности, Р. Деерак и соавт. [35] продемонстрировали, что 68% пациентов, у которых была диагностирована Т-клеточная неходжкинская лимфома, ранее получали как ингибиторы ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), так и иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин А).

Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований инфликсимаба и адалимумаба выявил ОШ 3,3 для развития ЗН любой локализации у пациентов, использующих ингибиторы ФНО $\alpha$ , по сравнению с плацебо [36]. Примечательно, что, по данным недавно опубликованного исследования Л.К. Мерсер и соавт. [37], у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , в течение 5 лет не наблюдалось повышения риска развития лимфом по сравнению с фоновым риском, связанным непосредственно с самим РА. Авторы сформулировали вывод о том, что активность заболевания является основным фактором развития лимфомы при РА. Существуют также и другие исследования, в которых изучалась связь между применением ингибиторов ФНО $\alpha$  и риском появления ЗН. Большинство авторов отмечают наличие повышенного риска развития лимфом при использовании антицитокиновой терапии, а некоторые из них указывают на более высокий риск развития немеланомного рака кожи [9, 32, 38–41].

### Заключение

Таким образом, изучение причинно-следственной связи между развитием ряда ЗН и РЗ имеет большое научное (важное для понимания патогенеза этих двух процессов) и практическое значение. Наличие у многих ЗН ревматических «масок» увеличивает время от появления первых симптомов до момента установления правильного диагноза, отрицательно сказывается на сроках начала патогенетической терапии и ухудшает общий прогноз. В связи с этим врачам терапевтического профиля, а также другим специалистам следует учитывать вероятность развития онкологического процесса у ревматологических больных и проявлять онкологическую настороженность, что требует проведения специального скрининга.

### Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol*. 2016 Jan; 174(1):158-64.
- Andras C, Levente B, Nagy-Vincze M, et al. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res*. 2019 Oct 23. doi: 10.1007/s12253-019-00756-4. [Epub ahead of print].
- Rahat MA, Shakya J. Parallel Aspects of the Microenvironment in Cancer and Autoimmune Disease. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4375120. doi: 10.1155/2016/4375120. Epub 2016 Feb 22.
- Bellan M, Boggio E, Sola D, et al. Association between rheumatic diseases and cancer: results from a clinical practice cohort study. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug;12(5):621-7. doi: 10.1007/s11739-017-1626-8. Epub 2017 Feb 8.
- Kleinert S, La Rosee P, Krüger K. Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms. *Z Rheumatol*. 2017 Oct;76(Suppl 2):38-45. doi: 10.1007/s00393-017-0338-9
- Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2015-23. doi: 10.1007/s00277-018-3472-9. Epub 2018 Aug 8.
- Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):469-75. doi: 10.1007/s10067-016-3453-0. Epub 2016 Oct 20.
- Ahumada Pina H, Fuentes Cabrera L, Selame Glenda R, et al. Dermatomyositis as the first manifestation of small cell carcinoma: case report and literature review. *Medwave*. 2016 Nov 15;16(10):e6609. doi: 10.5867/medwave.2016.10.6609
- Cho HG, Kuo KY, Xiao K, et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):27-28.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.063. Epub 2017 Oct 5.
- Khan S, Jain M, Mathur V, Feroz SM. Chronic Inflammation and Cancer: Paradigm on Tumor Progression, Metastasis and Therapeutic Intervention. *Gulf J Oncolog*. 2016 Jan;1(20):86-93.
- Landgren AM, Landgren O, Gridley G,

- et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1163-71. doi: 10.1002/cncr.25524. Epub 2010 Nov 2.
12. Correia NC, Girio A, Antunes I, et al. The multiple layers of non-genetic regulation of PTEN tumour suppressor activity. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):216-25. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.017. Epub 2013 Sep 19.
13. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol*. 2019 Jan 10;9:3112. doi: 10.3389/fimmu.2018.03112. eCollection 2018.
14. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 18;12:1179547619855370. doi: 10.1177/1179547619855370. eCollection 2019.
15. Lundberg IE, Tjårlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
16. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(2):e9639. doi: 10.1097/MD.00000000000009639
17. Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M, et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct;149(5):525-37. Epub 2014 Jun 30.
18. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017 Mar/Apr;21(2):131-6. doi: 10.1177/1203475416665601. Epub 2016 Aug 20.
19. Fang YF, Wu YJ, Kuo CF, et al. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):1977-84. doi: 10.1007/s10067-016-3296-8. Epub 2016 May 23.
20. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):301-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.005. Epub 2015 Jun 17.
21. Yamashita H, Ueda Y, Ozaki T, et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):492-8. doi: 10.3109/14397595.2013.843762. Epub 2013 Nov 5.
22. Batut RC, Juchet H, Tubery M, et al. ArletDermatopolymyosite et cancer: etude retrospective de 12 cas parmi une cohorte de 50. Evolution et facteurs predictifs. *Rev Med Interne*. 1998;19(Suppl. 1):120.
23. Yu KH, Kuo CF, Huang LH, et al. Cancer Risk in Patients With Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3540. doi: 10.1097/MD.0000000000003540
24. Leipe J, Schulze-Koops H. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Internist (Berl)*. 2018 Feb;59(2):145-50. doi: 10.1007/s00108-017-0376-z.
25. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1049-57. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022. Epub 2017 Aug 1.
26. Chakravarty SD, Markenson JA. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Elsevier; 2017.
27. Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr;54(2):131-9.
28. Brito-Zeron P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17;10(1):90. doi: 10.1186/s13045-017-0464-5
29. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2025-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211623. Epub 2017 Aug 19.
30. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheum*. 2017 Apr;69(4):700-8. doi: 10.1002/art.40017.
31. Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2019 Feb;60(2):223-9. doi: 10.3349/ymj.2019.60.2.223
32. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013 Apr 8;346:f1939. doi: 10.1136/bmj.f1939
33. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer: clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):393-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257. Epub 2017 Nov 16.
34. Yates WB, Vajdic CM, Na R, et al. Malignancy risk in patients with inflammatory eye disease treated with systemic immunosuppressive therapy: a tertiary referral cohort study. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):265-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.024. Epub 2014 Oct 11.
35. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):99-105. doi: 10.1038/ajg.2012.334. Epub 2012 Oct 2.
36. Liu Y, Fan W, Chen H, et al. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3403-10.
37. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):497-503. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209389. Epub 2016 Aug 8.
38. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):35-54.
39. Van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, et al. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):49-53. doi: 10.3109/03009742.2013.834961. Epub 2013 Nov 1.
40. Wells AF, Curtis JR, Betts KA, et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2017 Aug;39(8):1680-94.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20.
41. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Bogunia-Kubik K. Paraneoplastic syndromes and rheumatic diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Jul 4;68:944-54.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2020/25.04.2020/29.04.2020

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сычёва А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Вёрткин А.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>

Хланта Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>