

Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе

Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Лила А.М., Самигуллина Р.Р., Махортова С.А., Трофимова А.С.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Потенциальная связь между таргетной терапией и злокачественными новообразованиями (ЗНО) у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и перенесенными ранее ЗНО часто вызывает вопросы в повседневной ревматологической практике.

В 2024 г. рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) сформулировала пять основополагающих принципов и семь гипотез в отношении инициации таргетной терапии у пациентов с активным артритом и ЗНО в стадии ремиссии, а также одну гипотезу для пациентов с активным артритом, у которых ремиссия онкологического заболевания не была достигнута.

Основные вопросы включали: а) необходимость оценки индивидуального риска рецидива онкологического заболевания в зависимости от особенностей пациента, ЗНО и основного заболевания; б) важность взаимодействия со специалистами по лечению онкологических заболеваний и определения тактики терапии на основе совместного решения пациента и ревматолога; в) необходимость безотлагательного начала соответствующей таргетной терапии артрита у пациентов с ремиссией онкологического заболевания; г) предложение применять ингибиторы Янус-киназ и абатацепт с осторожностью и только в отсутствие альтернативных опций, поскольку нет данных об их использовании в связи с предыдущими ЗНО.

В рамках настоящих рекомендаций были разработаны пункты, требующие особого внимания при назначении таргетной терапии пациентам с активным артритом и ЗНО.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; таргетная терапия; генно-инженерная биологическая терапия; иммуновоспалительные заболевания суставов.

Контакты: Светлана Александровна Махортова; mahortova.sweta@yandex.ru

Для ссылки: Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Лила АМ, Самигуллина РР, Махортова СА, Трофимова АС. Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе. Современная ревматология. 2025;19(3):33–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-33-39

Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy

Trofimov E.A., Mazurov V.I., Lila A.M., Samigullina R.R., Makhortova S.A., Trofimova A.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg 41, Kirochnaya Street, Saint-Petersburg 191015, Russia

The potential link between targeted therapies and malignancies (MN) in patients with inflammatory joint diseases and a history of MNs remains a frequent concern in routine rheumatological practice.

In 2024, the EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) task force formulated five overarching principles and seven hypotheses regarding the initiation of targeted therapy in patients with active arthritis and MN in remission, as well as one hypothesis for patients with active arthritis who have not achieved remission of the oncological disease.

Key considerations included: a) the necessity of assessing the individual risk of cancer recurrence based on patient-specific factors, the type of MN, and the underlying disease; b) the importance of close cooperation with oncology specialists and determining the therapeutic strategy through shared decision-making between the patient and rheumatologist; c) the need for the timely initiation of appropriate targeted arthritis therapy in patients with cancer remission; d) a recommendation to use Janus kinase inhibitors and abatacept cautiously and only when no alternatives are available, due to the lack of data on their use in patients with prior MN.

These guidelines identify specific points that require particular attention when prescribing targeted therapy to patients with active arthritis and a history of MN.

Keywords: malignancy; targeted therapy; biologic therapy; immune-mediated inflammatory joint diseases.

Contact: Svetlana Aleksandrovna Makhortova; makhortova.sweta@yandex.ru

For reference: Trofimov EA, Mazurov VI, Lila AM, Samigullina RR, Makhortova SA, Trofimova AS. Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):33–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-33-39

Введение

С момента создания первого ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) существенно увеличилась доступность и расширилось использование генно-инженерных биологических (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при иммуновоспалительных заболеваниях суставов (ИВЗС) [1]. Термин «иммуновоспалительные заболевания суставов» включает в себя такие нозологии, как ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит (СпА) и псориатический артрит (ПсА).

Известно, что воспалительные артриты ассоциированы с повышенным риском развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Наряду с этим выявлена связь ИВЗС с увеличением вероятности возникновения отдельных злокачественных новообразований (ЗНО). Эта связь может быть обусловлена как прямым влиянием воспалительных или аутоиммунных процессов, так и косвенными факторами, включая сопутствующую патологию и общие факторы риска, в частности курение [2]. Например, такие препараты, как метотрексат и азатиоприн, могут повышать риск в первую очередь неметастатического рака кожи [3].

Согласно недавнему исследованию, пациентам с РА и ЗНО в анамнезе реже назначают таргетную терапию из-за опасений рецидива опухоли. Это предубеждение особенно заметно в отношении иФНО α . В результате такие пациенты могут получать менее эффективное лечение из-за избыточной осторожности врачей [4]. Вместе с тем связь между таргетной терапией и ЗНО изучена недостаточно и требует дальнейших исследований с учетом роли цитокинов, лимфоцитов и других звеньев иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний [5].

Методы

Рабочей группой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) были рассмотрены статьи, опубликованные с января 2010 г. по 15 июля 2022 г. Обобщенные данные, были представлены в обзоре в виде таблиц с результатами и оценкой риска предвзятости [6]. Авторы обзора ознакомили рабочую группу с данными об иммунопатогенезе и заболеваемости ЗНО у пациентов, получавших ГИБП/тсБПВП и не имевших ЗНО в анамнезе, и о применении ГИБП/тсБПВП у пациентов с обострением ранее существовавшего аутоиммунного заболевания.

В анализ были включены все ГИБП/тсБПВП, одобренные Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA):

- ингибиторы Янус-киназ (иЯК) упадацитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб;
- моноклональные антитела к ФНО α адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол;
- ингибитор рецептора ФНО α этанерцепт;
- моноклональное анти-CD20-антитело ритуксимаб;
- моноклональные антитела к рецептору интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб и сарилумаб;

- моноклональные антитела, специфичные для ИЛ17A, секукинумаб и иксекизумаб;
- моноклональное антитело к ИЛ17A/F бимекизумаб;
- моноклональное антитело к ИЛ12/23 (p40) устекинумаб;
- моноклональные антитела к ИЛ23 (p19) гуселькумаб и ризанкизумаб;
- ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт;
- антагонист рецепторов ИЛ1 анакинара.

Результаты

Рабочая группа использовала основополагающие принципы для получения информации об общем лечении ЗНО при ИВЗС. Следующие принципы относятся к фундаментальным понятиям, не требующим специфических уровней доказательности.

А. Гипотезы основаны на рекомендациях EULAR по лечению ИВЗС. Уровень доказательности (УД) не определен; уровень согласия (УС) – 9,6 (0,7).

Эта инициатива EULAR посвящена особенностям лечения ИВЗС у пациентов со ЗНО в анамнезе. Все существующие гипотезы соответствуют рекомендациям EULAR по лечению РА, СпА и ПсА. Например, рекомендации EULAR по РА применимы также к пациентам с РА и ЗНО в анамнезе.

В. Новое или рецидив предыдущего ЗНО может развиваться у пациентов с ИВЗС, имевших ЗНО в анамнезе. УД не определен; УС – 9,9 (0,2).

В этой гипотезе, как и в большинстве публикаций по данной теме, рабочая группа предложила не проводить различия между заболеваемостью новым ЗНО, гистологически отличным от предыдущего, и рецидивирующим ЗНО. Все основополагающие принципы и гипотезы, за исключением гипотезы 8, касаются пациентов, успешно прошедших лечение ЗНО, и при обсуждении противоречивых результатов терапии их состояние считалось ремиссией.

С. Индивидуальный риск рецидива ЗНО необходимо оценивать с учетом особенностей пациента, ЗНО и основного ИВЗС. УД – не определен; УС – 9,8 (0,6).

Особенности пациента имеют решающее значение для определения риска рецидива и включают сопутствующие заболевания, образ жизни и оценку пациентом активности заболевания и целей лечения ИВЗС (см. рисунок). Также важно принимать во внимание характеристики ЗНО (тип, гистологическую картину, стадию, противоопухолевое лечение и любые предыдущие рецидивы). В систематическом обзоре представлены недостаточные данные о риске рецидива ЗНО у пациентов с определенными типами/подгруппами опухоли, такими как меланома, результаты метаанализа также демонстрируют ограниченные сведения о продолжительности наблюдения после инициации терапии у пациентов со ЗНО и ИВЗС. Необходимо учитывать тип ИВЗС, включая предыдущее лечение, оценку врачом активности, тяжести и прогноза заболевания (риск повреждения, damage risk), а также доступные терапевтические опции (кроме таргетной терапии).

Д. Ревматолог отвечает за лечение пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. УД — не определен; УС — 9,7 (0,7).

Рабочая группа подчеркнула ключевую роль ревматолога. В его обязанности входят знание ИВЗС и противоревматических препаратов, оценка активности заболевания, а также взаимодействие с пациентом, врачами смежных специальностей и онкологом, отвечающим за лечение ЗНО.

Е. Лечение пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе должно быть оптимальным и основываться на совместном решении пациента и ревматолога. УД не определен; УС — 9,7 (0,8).

Рабочая группа указала на важность улучшения исходов терапии, что предполагает минимизацию риска рецидива ЗНО, повышение качества жизни пациента, эффективный контроль активности заболевания и сопутствующей патологии, предотвращение повреждений и оптимизацию лекарственной терапии.

Кроме того, по мнению рабочей группы, крайне важно содействовать совместному принятию решений врачом и пациентом (см. рисунок). Это гарантирует, что ревматолог и онколог четко информируют пациента о прогнозе ИВЗС и потенциальном риске возникновения новых форм ЗНО. Необходимо учитывать мнение пациента и его восприятие баланса между потенциальными преимуществами таргетной терапии и риском возникновения нового ЗНО.

Персонализированные гипотезы

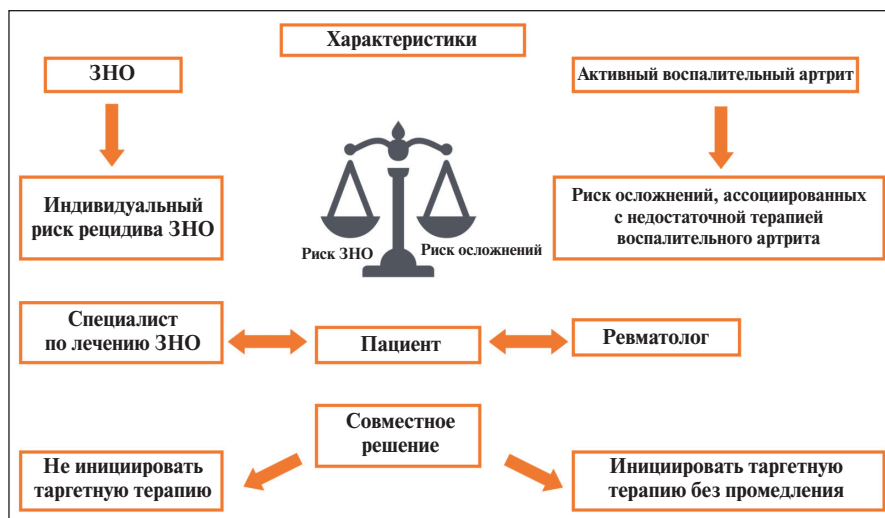
Рабочая группа предлагает восемь персонализированных гипотез.

1. Эффективное лечение ИВЗС у пациентов со ЗНО в анамнезе важно для снижения потенциального сопутствующего риска развития ЗНО. УД — 5; УС — 8,9 (2,1).

Аутоиммунные заболевания представляют собой особый фактор риска развития ЗНО при отсутствии терапии или ее недостаточности на фоне отягощенного анамнеза ЗНО. Это особенно хорошо продемонстрировано в случае ЛПЗ у пациентов с РА, у которых риск возрастает при высокой активности РА. Связь риска возникновения ЛПЗ с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) не установлена [7]. Особо подчеркнуто, что эффективное лечение ИВЗС может способствовать снижению риска развития ЗНО *de novo* или его рецидива.

2. Риск осложнений, вызванных недостаточным контролем активности заболевания, следует сопоставлять с потенциальным риском рецидива ЗНО, связанного с противоревматической терапией. УД — 5; УС — 9,8 (0,5).

Рабочая группа отметила серьезность признания многофакторного риска развития ЗНО, обусловленного не только хроническим воспалением и аутоиммунитетом, но и недостаточностью терапии ИВЗС. Кроме того, персистирующее воспаление ассоциировано с широкой коморбидностью, в частности с повышенным риском смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений, риском инфекций, а также с состояниями, связанными с длительным приемом глюко-



Начало таргетной терапии у пациента с активным ИВЗС и ЗНО в стадии ремиссии после успешного лечения

Initiation of targeted therapy in patients with active arthritis and malignancies in remission after successful treatment

кортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов. Следовательно, риск развития ЗНО, обусловленный лечением, должен быть сопоставлен с риском недостаточного лечения хронического воспаления [8].

3. Ревматологу следует сотрудничать с другими специалистами, занимающимися лечением онкологических заболеваний, для совместного ведения пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. УД — 5; УС — 9,5 (1,1).

Эксперты подчеркнули значимость мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов-онкологов. Ревматолог должен проинформировать онколога об особенностях течения ИВЗС и потенциальном риске осложнений в случае его недостаточного лечения, а также о доступных методах терапии. Термин «совместное ведение» также подчеркивает роль онколога, который более профессионально оценивает риск развития ЗНО *de novo* или его рецидива в соответствии с прогностическими факторами, специфичными для данного варианта [9].

4. Пациентам со ЗНО в стадии ремиссии можно незамедлительно назначить соответствующее таргетное противоревматическое лечение. УД — 4; УС — 9,4 (0,9).

Эксперты EULAR убеждены в том, что ЗНО в стадии ремиссии не должно стать препятствием для начала таргетной терапии, если она показана при активной стадии ИВЗС (см. рисунок). При назначении противоревматической терапии менее чем через 5 лет после установления диагноза ЗНО не наблюдалось существенной разницы в отношении риска возникновения нового ЗНО у пациентов, получающих таргетные препараты и БПВП [10–13].

5. У пациентов со ЗНО в анамнезе и JAK и абатацепт можно применять с осторожностью и только при отсутствии терапевтических альтернатив. УД — 5; УС — 8,9 (1,1).

Рабочая группа подчеркнула необходимость проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении и JAK и абатацепта у пациентов со ЗНО в анамнезе, поскольку недостаточно данных о безопасности их использования у этой категории больных. Кроме того, в исследовании S.R. Ytterberg и соавт. [14], которые сравнивали распростра-

ненность сердечно-сосудистых осложнений и ЗНО на фоне терапии тофацитинибом и иФНОα у пациентов с РА без ЗНО в анамнезе, сообщалось о значительном росте онкологической заболеваемости. Согласно рекомендациям ЕМА, следует использовать иЯК только после оценки факторов риска (возраст ≥65 лет и старше, повышенный риск развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, курение, а также повышенный риск возникновения ЗНО) и при отсутствии альтернативных методов лечения. В крупном клиническом исследовании Н. Рэн соавт. [9] проанализировали долгосрочные исходы терапии упадацитинибом и его безопасность у пациентов с ИВЗС. В каждой группе наблюдались случаи ЗНО (за исключением немеланомного рака кожи) — 0,3–1,4 на 100 пациенто-лет, что является сопоставимым показателем для разных заболеваний и для упадацитиниба относительно препаратов сравнения (метотрексат, адалимумаб). Результаты данного исследования показывают, что упадацитиниб имеет удовлетворительную переносимость, а наблюдаемые различия в профилях безопасности, вероятно, обусловлены различиями в характеристиках пациентов с разными ИВЗС.

Решение рабочей группы в отношении абатацепта было принято с учетом выводов, представленных в систематическом обзоре. В пяти из семи обсервационных исследований сообщалось о росте заболеваемости ЗНО при использовании абатацепта по сравнению с другими целевыми препаратами у пациентов с РА без ЗНО в анамнезе. Эти исследования показали увеличение заболеваемости ЗНО у пациентов, получавших абатацепт в течение 2–5 лет, по сравнению с другими ГИБП [15–19]. В двух исследованиях не отмечено различия между развитием ЗНО у пациентов, получавших абатацепт и другие ГИБП, по сравнению с общей группой пациентов без ЗНО в анамнезе [20, 21]. Таким образом, при лечении пациентов со ЗНО в анамнезе рабочая группа рекомендует изучить альтернативные терапевтические опции, если они доступны, прежде чем использовать иЯК и абатацепт.

6. Если пациентам со ЗНО в анамнезе (кроме меланомы) показана таргетная терапия, иФНОα могут быть предпочтительнее других ГИБП. УД – 4; УС – 9,2 (1,3).

Что касается солидных форм рака, то в этот перечень не включена меланома, поскольку только в одном исследовании терапии иФНОα сравнивалась с терапией БПВП у пациентов с меланомой в анамнезе, однако значимых различий в частоте образования этой опухоли не выявлено [22].

По современным данным, иФНОα могут быть предпочтительнее по сравнению с другими ГИБП, поскольку обладают наибольшей доказательной базой (14 опубликованных исследований). Во всех публикациях, включенных в систематический обзор, проводилось сравнение групп пациентов с РА и ЗНО в анамнезе, получавших иФНОα и БПВП. Результаты исследования показали отсутствие повышенного риска развития ЗНО *de novo* при применении иФНОα по сравнению с использованием БПВП [12, 23–29].

Что касается ритуксимаба, то было опубликовано только два исследования, посвященных его влиянию на течение РА у пациентов со ЗНО в анамнезе [29]. Единогласно было принято решение, что у пациентов со ЗНО в анамнезе следует использовать иФНОα. О применении ингибиторов ИЛ (иИЛ) 6 у пациентов со ЗНО в анамнезе можно судить только по данным трансляционных исследований [21, 30]. Важно отметить, что в текущих рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о сочетании ингибиторов конт-

рольных точек (ИКТ) и рецепторов ИЛ6 (иИЛ6Р) для индукции противоопухолевого ответа и предотвращения иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (НР) у пациентов, получающих ИКТ. Рабочая группа отдает предпочтение иФНОα у пациентов со ЗНО в анамнезе по сравнению с иИЛ6, иИЛ12/23, иИЛ17 и иИЛ23.

7. У пациентов с лимфомой в анамнезе выбор делается в пользу анти-В-клеточной терапии по сравнению с использованием других ГИБП. УД – 5; УС – 9,3 (1,1) [31].

В связи с ограниченностью данных о терапии ГИБП/тсБПВП у пациентов с лимфомой в анамнезе рабочая группа включила этот вопрос в программу дальнейших исследований.

8. У пациентов со ЗНО вне стадии ремиссии и с активным ИВЗС решение о начале таргетной терапии должно приниматься совместно пациентом, онкологом и ревматологом. УД – 5; УС – 9,8 (0,5).

Такой вариант лечения предназначен для пациентов с активным ИВЗС и вялотекущими видами ЗНО (хронический лимфоцитарный лейкоз, вялотекущая миелома или др.), а также для пациентов с рецидивами ИВЗС, которые могли быть вызваны прекращением противоревматического лечения после диагностики ЗНО, ранее проведенной терапией ИКТ, и/или для пациентов с новым ИВЗС, индуцированным ИКТ [32]. Кроме того, влияние иммуномодулирующей терапии на противоопухолевый эффект до сих пор неизвестно. Существуют противоречивые результаты исследований в отношении воздействия таргетной терапии на общую выживаемость или выживаемость без осложнений по сравнению с БПВП у пациентов со ЗНО вне стадии ремиссии, получавших лечение ИВЗС, индуцированного ИКТ [33–37]. Учитывая, что данные о пациентах со ЗНО вне стадии ремиссии и с активными ИВЗС остаются весьма ограниченными, рабочая группа включила этот вопрос в программу исследований.

Обсуждение

Результаты отечественного исследования подтверждают гипотезу 2 о том, что высокая активность ИВЗС сопряжена с высоким риском развития ЗНО у пациентов с ИВЗС [8]. Не менее важными факторами оказались пожилой возраст и большая продолжительность ИВЗС, при этом не отмечено увеличения частоты возникновения ЗНО на фоне терапии ГИБП/тсБПВП по сравнению с общепопуляционной. Несмотря на доказанную безопасность и отсутствие повышения частоты ЗНО на фоне терапии иФНОα, необходима усиленная онконастороженность при ведении пациентов, получающих препараты этой группы. Применение ГИБП/тсБПВП ассоциировано с определенным риском серьезных осложнений, тем не менее результаты большинства исследований, проводившихся для оценки безопасности этих препаратов у пациентов с ИВЗС, опровергают тезис об увеличении риска развития ЗНО на фоне такой терапии.

Сегодня нет данных о повышенном риске рецидива ЗНО при использовании ГИБП или тсБПВП у пациентов с ИВЗС и ЗНО в анамнезе. Недавно опубликованные данные о ЗНО свидетельствуют о роли некоторых путей и популяций клеток в противоопухолевом контроле. Также было показано, что ГК и некоторые БПВП, такие как метотрексат, повышают заболеваемость ЗНО у пациентов без ЗНО в анамнезе [3, 38]. Большинство исследований, включенных в анализ ра-

бочей группой EULAR, касаются РА, некоторые — воспалительных заболеваний кишечника. Поскольку все ИВЗС имеют некоторые общие черты, касающиеся патогенеза, связи со ЗНО, вопросов безопасности и терапевтических стратегий, то результаты систематического обзора можно экстраполировать и за пределы РА. Однако, как указано в программе исследований, необходимо изучение других типов ИВЗС, кроме РА.

Обзор выявил ограниченные данные о риске рецидива ЗНО у пациентов с определенными типами/подгруппами онкологических заболеваний (в частности, с меланомой), у пациентов, получающих ГИБП и тсБПВП, отличные от иФНОα, а также у пациентов с ИВЗС, кроме РА. В исследованиях, посвященных этой теме, данные о конкретных видах ЗНО были очень ограничены, а о прогностических факторах, связанных со ЗНО, как правило, не сообщалось [23–27]. Кроме того, средняя продолжительность наблюдения в исследованиях, включенных в систематический обзор, составила менее 3 лет. Такой небольшой срок необходимо обсудить по двум причинам: а) некоторые рецидивы ЗНО (например, метастатический рак молочной железы) наблюдаются более чем через 10 лет после установления диагноза и б) в большинстве публикаций упоминались только пациенты с ограниченным временем воздействия таргетной терапии [39]. Только в четырех исследованиях, в каждом из которых оценивались иФНОα, сообщалось, что продолжительность лечения ГИБП превышала 5 лет [12, 26, 27, 40]. В поддержку гипотезы о зависимости риска от продолжительности лечения можно привести некоторые данные о том, что риск развития ЗНО возрастает лишь после минимального срока терапии (например, для иJAK — более 18 мес) [41].

Таким образом, данных, позволяющих сделать выводы о сроках применения БПВП, для дополнения предложенной гипотезы недостаточно. Кроме того, в большинстве исследований не проводилось различия между рецидивом и вновь развившимся ЗНО. Наконец, о случаях без прогрессирования ИВЗС и об общей выживаемости не сообщалось. Это подчеркивает, что пациенты с ИВЗС и ЗНО в анамнезе, полу-

чающие БПВП, требуют особого внимания и нужны совместные усилия для сбора более полных данных.

В систематическом обзоре интервал между установлением диагноза ЗНО и началом терапии ГИБП/тсБПВП составил 4 года. Нет доказательств задержки инициации терапии у пациентов с ремиссией опухоли. Поэтому рабочая группа рекомендует клиницисту совместно с онкологом принимать решение о времени начала таргетной терапии с учетом активности основного заболевания и прогностических факторов, связанных со ЗНО, при этом терапия после диагностики ЗНО должна назначаться незамедлительно.

В некоторых исследованиях не выявлено указаний на проблемы безопасности иИЛ6Р у пациентов с солидной опухолью в анамнезе. Клинические данные о безопасности иИЛ12/23, иИЛ17 и иИЛ23 у пациентов со ЗНО также очень ограничены. У пациентов с лимфомой в анамнезе анти-В-клеточная терапия может быть предпочтительнее других таргетных методов лечения. В предыдущее десятилетие ритуксимаб был наиболее предпочтительным вариантом лечения пациентов с РА и ЗНО в анамнезе независимо от типа опухоли, поскольку он является единственным ГИБП, используемым для лечения РА и лимфомы.

Применение иJAK и абатацепта может обсуждаться у пациентов при отсутствии других терапевтических альтернатив. Принимая во внимание недостаточный контроль ИВЗС, терапия данными ГИБП/тсБПВП может использоваться у отдельных пациентов с учетом сопутствующих заболеваний, помимо ЗНО в анамнезе, или рефрактерности к другим видам ГИБП.

Заключение

Основополагающие принципы и гипотезы EULAR (2024) содержат рекомендации по наблюдению за пациентами с активным ИВЗС и ЗНО в анамнезе. В программе наблюдений подчеркивается целесообразность дальнейшего изучения безопасности различных базисных синтетических и анти-цитокиновых препаратов, а также влияния таргетной терапии на ИВЗС, индуцированные ИКТ, на фоне активного ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
- Szekanecz Z, Gomez I, Soos B, et al. Eight pillars of oncorheumatology: Crossroads between malignancies and musculoskeletal diseases. *Autoimmun Rev*. 2020 Nov;19(11):102658. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102658. Epub 2020 Sep 14.
- Yan MK, Wang C, Wolfe R, et al. Association Between Low-Dose Methotrexate Exposure and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 Oct 1;158(10):1157–1166. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.3337.
- Chatzidionysiou K, Delcoigne B, Frisell T, et al. How do we use biologics in rheumatoid arthritis patients with a history of malignancy? An assessment of treatment patterns using Scandinavian registers. *RMD Open*. 2020 Sep;6(2):e001363. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001363.
- Burke F. Cytokines (IFNs, TNF-α, IL-2 and IL-12) and animal models of cancer. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999 Mar;5(1):51–61.
- Sebbag E, Molina Collada J, Lauper K, et al. Systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR points to consider task force on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2025 Apr;84(4):643–652. doi: 10.1136/ard-2024-225981. Epub 2025 Jan 31.
- 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 Mar;54(3):692–701. doi: 10.1002/art.21675.
- Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Махортова СА и др. Безопасность биологической и таргетной терапии в отношении риска возникновения злокачественных новообразований. *Терапия*. 2025;(1):46–53. [Trofimov EA, Mazurov VI, Makhortova SA, et al. Safety of biological and targeted therapy in relation to the risk of malignant neoplasms. *Terapiya*. 2025;(1):46–53. (In Russ.)].
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):88–95. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.007. Epub 2020 Oct 13.
- Strangfeld A, Hierse 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;12(1):R5. doi: 10.1186/ar2904. Epub 2010 Jan 8.
12. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 Sep 4;169(5):291-299. doi: 10.7326/M17-2812. Epub 2018 Aug 14.
13. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):58-64. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.037. Epub 2015 Aug 3.
14. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
15. Simon TA, Boers M, Hochberg M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 8;21(1):228. doi: 10.1186/s13075-019-1992-x.
16. de Gernay S, Bagheri H, Despas F, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2360-2367. doi: 10.1093/rheumatology/kez604.
17. Wadström H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017 Nov 1;177(11):1605-1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4332.
18. Montastruc F, Renoux C, Dell'Aniello S, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):683-691. doi: 10.1093/rheumatology/key352.
19. Huss V, Bower H, Wadström H, et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1810-1818. doi: 10.1093/rheumatology/keab570.
20. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, et al. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jun 7;21(1):141. doi: 10.1186/s13075-019-1921-z.
21. Simon TA, Suissa S, Boers M, et al. Malignancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: Results from a 10-year international post-marketing study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb;64:152240. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152240. Epub 2023 Jun 30.
22. 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.
23. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol*. 2016 Feb;152(2):164-72. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3029.
24. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, 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 Jun;71(6):869-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200622. Epub 2012 Jan 12.
25. Mamtani R, Clark AS, Scott FI, et al. Association Between Breast Cancer Recurrence and Immunosuppression in Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Oct;68(10):2403-11. doi: 10.1002/art.39738.
26. Raaschou P, Frisell T, Askling J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745. Epub 2014 Aug 8.
27. Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015 Nov 23;10(11):e0143286. doi: 10.1371/journal.pone.0143286. eCollection 2015.
28. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):276-284. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30362-0. Epub 2019 Dec 10.
29. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):372-8. doi: 10.3899/jrheum.140853. Epub 2015 Jan 15.
30. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
31. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909-20. doi: 10.1136/ard.2010.144998. Epub 2011 Mar 6.
32. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23.
33. Braaten TJ, Brahmeh JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):332-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20.
34. Zou F, Faleck D, Thomas A, et al. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. *J Immunother Cancer*. 2021 Nov;9(11):e003277. doi: 10.1136/jitc-2021-003277.
35. Verheijden RJ, May AM, Blank CU, et al. Association of Anti-TNF with Decreased Survival in Steroid Refractory Ipilimumab and Anti-PD1-Treated Patients in the Dutch Melanoma Treatment Registry. *Clin Cancer Res*. 2020 May 1;26(9):2268-2274. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3322. Epub 2020 Jan 27.
36. Van Not OJ, Verheijden RJ, van den Eertwegh AJM, et al. Association of Immune-Related Adverse Event Management With Survival in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol*. 2022 Dec 1;8(12):1794-1801. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5041.
37. Bass AR, Abdel-Wahab N, Reid PD, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):920-926. doi: 10.1136/ard-2023-223885. Epub 2023 Apr 5.
38. Oh TK, Song IA. Long-Term Glucocorticoid Use and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study in South Korea. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020 Dec;13(12):1017-1026. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0161. Epub 2020 Aug 24.
39. Kamata A, Hino K, Kamiyama K, Takasaka Y. Very Late Recurrence in Breast Cancer: Is Breast Cancer a Chronic Disease? *Cureus*. 2022 Mar 3;14(3):e22804. doi: 10.7759/cureus.22804.
40. 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-Rheuma-

toid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2033-2039. doi: 10.1093/rheumatology/kew314. Epub 2016 Aug 22.
41. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF

inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar; 82(3):331-343. doi: 10.1136/ard-2022-222543. Epub 2022 Dec 5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.04.2025/27.05.2025/30.05.2025

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.

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Махортова С.А. <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>
Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>