

М.В. Франчук¹
С.І. Сміян¹
І.І. Кулешко¹
О.С. Маховська²
У.С. Слаба¹
Н.В. Грималюк¹

¹Тернопільський
національний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України

²КНП «Тернопільська
обласна клінічна лікарня»
Тернопільської обласної
ради

Ключові слова: АНЦА-
васкуліт, рак, фактори ризику,
діагностика, терапія, прогноз.

АНЦА-АСОЦІЙОВАНИЙ ВАСКУЛІТ У КОНТЕКСТІ ОНКОЛОГІЇ: ДІАГНОСТИЧНИЙ ВИКЛИК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

За даними досліджень, у пацієнтів з васкулітом, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА), відмічають вищий ризик розвитку злоякісних пухлин порівняно із загальною популяцією. Найчастіше діагностують рак легені, нирки, сечового міхура, молочної залози, передміхурової залози, товстої кишки, а також немеланомних ракових пухлин шкіри, гематологічних злоякісних новоутворень. Основними причинами, які зумовлюють ризик розвитку пухлин, вважають особливості імунних механізмів, а також імуносупресивні препарати, які можуть знижувати або маскувати ранні прояви онкологічних процесів. Важливо проводити глибоку диференційну діагностику як васкулітів, так і злоякісних новоутворень. Одним із основних методів підтвердження діагнозу буде біопсія ураженої тканини. Коли АНЦА-васкуліти пов'язані з гематологічними злоякісними процесами, фіксується гірший прогноз, ускладнене лікування, підвищений ризик бактерійної інфекції. У цьому огляді описані основні положення, що характеризують механізми розвитку, перебіг та прогноз онкопатології у пацієнтів з АНЦА-васкулітом.

Васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА), — це група рідкісних системних некротичних васкулітів дрібних судин. Гранулематозний поліангіїт і мікроскопічний поліангіїт становлять 80–90% усіх АНЦА-асоційованих васкулітів (ААВ). За даними досліджень, поширеність раку серед цих пацієнтів варіює в межах 10–26%. Пацієнти з ААВ часто мають підвищений ризик розвитку немеланомних ракових пухлин шкіри, гематологічних злоякісних новоутворень, а також раку сечового міхура, молочної залози, легені, передміхурової залози та товстої кишки. Основними причинами, які зумовлюють ризик розвитку пухлин, вважають особливості імунних механізмів, а також терапію, яку застосовували у пацієнтів з ААВ, а саме, імуносупресивні препарати, які можуть знижувати або маскувати ранні прояви онкологічних процесів. Після 5 років імуносупресивної терапії ризик онкологічних захворювань значно зростає. За даними сучасних досліджень, до факторів, які також можуть впливати на ці ризики, належать кремнеземний пил, пестициди, хронічне носійство *Staphylococcus aureus*, інфекції, побічна дія ліків, накопичення криоглобуліну (особливо для злоякісних гематологічних захворювань). При підозрі на васкуліт пацієнти з клінічними ознаками хронічного рецидивуючого риносинуситу, пурпури або гострого ураження нирок повинні бути направлені для визначення АНЦА. Найвищий рівень смертності серед пацієнтів з ААВ відмічався у перший рік після встановлення діагнозу і залишався підвищеним. Значне зростання смертності виявлено в осіб віком старше 60 років на момент встановлення діагнозу,

поєднання інфекцій та неінфекційних захворювань дихальної системи [1–5].

Повідомлялося, що в західних країнах ризик злоякісних новоутворень був вищим у пацієнтів з ААВ порівняно з такими у загальній популяції. У дослідженні Xiang-Yu Han та співавторів (2024) з вибіркою 552 пацієнтів у 1995–2021 рр. встановили частоту виникнення і фактори ризику злоякісних пухлин у пацієнтів з ААВ в Китаї. З них 23 пацієнти мали злоякісні новоутворення до або одночасно з діагностикою ААВ, а у 43 із решти 529 пацієнтів онкопроцеси розвинулися протягом $4,3 \pm 4,2$ року після діагностування ААВ. У цих 66 пацієнтів виявлено 20 різних локалізацій злоякісних новоутворень, причому найчастіше рак легені, а також рак нирки, сечового міхура, сечоводу та передміхурової залози. Чоловіча стать характеризувалася підвищеним ризиком розвитку онкологічної патології. Встановлено, що ризик злоякісних новоутворень у пацієнтів з ААВ у Китаї вищий, ніж у загальній популяції та у західних країнах [6].

Це може свідчити про спільні патогенетичні механізми між двома патологічними станами. Проте результати досліджень залишаються неоднозначними і часто обмежуються пацієнтами з гранулематозним поліангіїтом. У рамках цього можна проаналізувати ризик злоякісних захворювань, що передують діагностиці ААВ. У дослідженні Emma van Daalen (2020) рівень ризику розвитку злоякісних пухлин до діагностики ААВ загалом відповідає показникам у загальній популяції. Аналіз окремих типів злоякісних новоутворень, таких як рак шкіри, сечового міхура, нирки, легені, шлунка, прямої кишки та матки,

також не показав помітних відхилень від середньостатистичних значень, що підтверджує аналогічний ризик у цих пацієнтів порівняно із загальною популяцією. Крім того, при порівнянні пацієнтів з гранулематозним поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом не виявлено суттєвих відмінностей у ризику розвитку злоякісних пухлин. Це підтверджує припущення, що асоціація між злоякісними процесами і ААВ не залежить від підтипу захворювання. Щодо ризику онкологічних недуг, зумовленого базисною терапією у 323 пацієнтів, зафіксовано 45 випадків онкологічних процесів за середній період спостереження в 5,6 року. Якщо виключити немеланомний рак шкіри, ризик підвищення був статистично незначущим. У пацієнтів, які отримували лікування циклофосфамідом, відмічено значно вищий ризик розвитку злоякісних новоутворень порівняно із загальною популяцією. Натомість у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, ризик був подібний до такого у загальній популяції. Ризик розвитку раку у пацієнтів, які отримували циклофосфамід, був у 4,61 раза вищим порівняно з пацієнтами, які отримували ритуксимаб. Терапія ритуксимабом не асоціювалася з підвищеним ризиком злоякісності порівняно із загальною популяцією. Тому ритуксимаб може бути безпечною альтернативою циклофосфаміду в лікуванні ААВ [7].

У дослідженні Caroline Heijl та співавторів (2011) пацієнти з ААВ демонструють вищий рівень ризику розвитку злоякісних новоутворень порівняно із загальною популяцією у Південній Швеції. Аналіз охопив 195 пацієнтів із ААВ, зокрема гранулематозним поліангіїтом, мікроскопічним поліангіїтом та еозинофільним гранулематозним поліангіїтом в період 1997–2010 рр. Протягом періоду спостереження зареєстровано 60 випадків раку серед 195 пацієнтів. На відміну від попередніх досліджень, в яких аналізували ризик злоякісних пухлин у пацієнтів із ААВ, це дослідження демонструє стабільно підвищений ризик раку сечового міхура та підшлункової залози, а також значно підвищений ризик розвитку плоскоклітинної карциноми у цій популяційній когорті. При цьому зростання захворюваності на рак не виявлено у пацієнтів, які отримували менше 10 г циклофосфаміду. Однак ризик розвитку немеланомного раку шкіри залишався підвищеним, що, ймовірно, пов'язано з лікуванням азатіоприном. У цьому дослідженні відзначалося також, що ризик розвитку злоякісних новоутворень був нижчим у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, ніж у тих, хто отримував циклофосфамід [8, 9].

Аутоімунні захворювання (АЗ) відмічають у 10–20% пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС). Доступні дані вказують на те, що АЗ частіше виникають у молодих пацієнтів. Типи МДС, асоційовані з АЗ, переважно включають МДС із одноклітинною дисплазією і МДС з надлишком бластів. Описані різні типи АЗ, пов'язані з МДС, — від обмежених клінічних проявів до системних захворювань, що уражують кілька органів. Найчастіше це васкуліт, захворювання сполучної тканини,

запальний артрит. Тому системні запальні та АЗ, а також МДС часто взаємоасоційовані. Іншими їх проявами можуть бути захворювання щитоподібної залози, нейтрофільні дерматози, поліартрит, захворювання сполучної тканини, аутоімунні цитопенії. Первинний МДС є гетерогенним клональним гематопоетичним розладом, який клінічно проявляється цитопенією різного ступеня тяжкості та підвищеною ймовірністю лейкемії. Визначена підгрупа з МДС демонструє явні аутоімунно-запальні прояви, проте основний патогенез і прогностичне значення цих проявів залишаються дискусійними. Епідеміологічні дослідження, які вивчають ризик розвитку МДС з/без супутніх аутоімунних хвороб, мають різні висновки. Патолофізіологія МДС тісно пов'язана з підвищеною запальною активністю в кістковому мозку, яка може прямо або через стимуляцію адаптивної імунної відповіді зумовлювати розвиток системних запальних і АЗ, що, своєю чергою, призводить до мієлоїдних новоутворень. Крім того, після лікування АЗ імуносупресивними препаратами зафіксовані терапевтично пов'язані МДС. Ці асоціації ставлять питання: що є першою причиною? Відомий синдром VEXAS, що проявляється як мієлодисплазією, так і аутозапаленням. Вперше він описаний у 2020 р., спричинений мутацією, яка впливає на клітини, обмежені мієлоїдом. Усі гематологічні новоутворення, неоплазматичні зміни органів, В-клітинні лімфопроліферативні захворювання, МДС можуть супроводжуватися васкулітом [10–13].

У дослідженні Tuba Demirci Yıldırım та співавторів (2023) описують клінічний випадок васкуліту на нижніх кінцівках в поєднанні з поліартралгіями, зменшенням маси тіла та рясним потовиділенням вночі. При лабораторних дообстеженнях встановлено високопозитивні значення гострофазових маркерів запалення та антинуклеарних антитіл (ANA) у високому титрі. При огляді також виявлено збільшений лімфатичний вузол на шиї до ~4 см в діаметрі. При подальшій його біопсії встановлено В-клітинну лімфоїдну неоплазію низького ступеня злоякісності. У результаті позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)-комп'ютерної томографії (КТ) у пацієнта діагностовано ранню стадію ходжкінської лімфоми [14].

Важливо проводити глибоку диференційну діагностику як васкулітів, так і злоякісних новоутворень. Одним із основних методів підтвердження діагнозу буде біопсія ураженої тканини. Коли ААВ пов'язані з гематологічними злоякісними процесами, відзначають гірший прогноз, ускладнене лікування, підвищений ризик розвитку бактерійної інфекції. Аутоімунні ланки можуть відігравати важливу роль у запаленні шлунка, яке є початковим етапом у розвитку раку шлунка. Цей механізм може набувати більшої значущості, оскільки поширеність основного етіологічного фактора — *Helicobacter pylori* — знижується. Цей аналіз показує різноманіття АЗ, пов'язаних із раком шлунка, що може вказувати на приховані зв'язки між цими станами та аутоімунним гастритом. Тому ретель-

Порівняння загального ризику та факторів раку між дослідженнями Bilgin et al. (2024) та Han et al. (2024)

Параметр	Bilgin et al. (2024) (TRVaS)	Han et al. (2024)
Загальний ризик раку	У 2,1 раза вищий, ніж у загальній популяції	У 2,24 раза вищий, ніж у загальній популяції
Найпоширеніший тип раку	Рак легені (SIR=4,0)	Рак легені (SIR=5,01)
Інші типи раку	Рак голови та шиї (SIR=27,3), рак сечового міхура	Рак нирки (SIR=8,00), сечового міхура (SIR=4,76), сечоводу (SIR=45,46)
Фактори ризику	Чоловіча стать, вік ≥ 60 років, паління	Чоловіча стать, вік ≥ 60 років
Вплив циклофосфаміду	Не пов'язаний зі значним підвищенням ризику	Суттєво підвищує ризик при дозах >20 г
Вплив ритуксимабу	Знижує ризик раку	Дані відсутні

не спостереження гастроентеролога, регулярна гастроскопія та інші діагностичні заходи можуть бути економічно ефективними та клінічно корисними для пацієнтів, у яких діагностовано ці АЗ. Васкуліти, пов'язані з раком, класифікуються як «васкуліти можливої етіології» відповідно до консенсусної конференції Чепел-Хілл. Наприклад: ААВ, асоційований з раком шлунка. За даними деяких авторів, етіологічно найбільш поширені васкуліти, асоційовані з онкопроцесом, вважаються при раку нирки та раку легені. Крім того, важливим є регулярне обстеження шкіри на меланому, поряд із немеланомним раком шкіри, особливо у пацієнтів, які піддаються більшому впливу ультрафіолетового випромінювання [15–20].

Ми провели порівняльний аналіз двох останніх досліджень, які вивчали частоту та локалізацію онкозахворювань у пацієнтів з ААВ. У вищезгаданому дослідженні Han та співавторів (2024) описано, що рак легені (SIR=5,01, $p<0,001$) та сечостатевої системи, зокрема нирки (SIR=8,0) і сечоводу (SIR=45,46), є найбільш поширеними серед пацієнтів з цієї когорти. Натомість у дослідженні Bilgin та співавторів (2024) акцент було зроблено на підвищеному ризику раку легені (SIR=4,0, $p<0,001$) та раку голови-шиї (SIR=27,3, $p<0,001$). Обидві роботи підтвердили, що чоловіча стать та вік старше 60 років є значними факторами ризику розвитку раку у пацієнтів з ААВ (табл. 1, 2) [21].

Таким чином, ААВ є рідкісними системними АЗ, які характеризуються запаленням дрібних судин та наявністю АНЦА. Численні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень у пацієнтів з ААВ порівня-

но із загальною популяцією. Основними факторами, що асоціюються з онкологічним ризиком, є чоловіча стать, вік старше 60 років на момент діагностування васкуліту та вплив імуносупресивної терапії, зокрема циклофосфаміду у високих кумулятивних дозах. Найчастішими локалізаціями злоякісних новоутворень у пацієнтів є легені, що підтверджується різними дослідженнями з різних географічних регіонів. Також відзначається підвищена частота раку голови та шиї (особливо у чоловіків) та сечостатевої системи, зокрема сечового міхура та нирки.

Сучасні дані демонструють, що застосування ритуксимабу як альтернативи циклофосфаміду може знижувати ризик розвитку злоякісних новоутворень, що є важливим фактором при виборі терапевтичної стратегії у пацієнтів з високим онкологічним ризиком. Водночас у пацієнтів з ААВ існує ймовірність підвищеного ризику розвитку онкозахворювань незалежно від терапії, що вказує на потенційний взаємозв'язок між хронічним запаленням і канцерогенезом.

Отже, необхідний комплексний підхід до моніторингу пацієнтів з ААВ, що включає ранній онкологічний скринінг, особливо серед осіб старшого віку та пацієнтів з тривалою історією лікування імуносупресивними препаратами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chevet B. et al. (2023) Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*, 62(5): 1787–1803.
2. Thet Z. et al. (2020) Cancer risks along the disease trajectory in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Clinical Rheumatology*, 39(9): 2501–2513.
3. Tieu J. et al (2022) Cancer in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis and polyarteritis nodosa in Australia: A population-based study. *ACR Open Rheumatology*, 4(3): 223–230.
4. van Daalen E. et al. (2020) Incidence of malignancy prior to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to the general population. *Journal of Rheumatology*, 47(9): 1273–1279.
5. Wester Trejo M.A.C., Bajema I.M., van Daalen E.E. (2018) Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and malignancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(1): 44–49.
6. Han X.-Y. et al (2024) Malignancy is increased in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China. *Arthritis Research & Therapy*, 26(1): 113.
7. van Daalen E. et al. (2017) Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6): 1064–1069.
8. Heijl C. et al. (2011) Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(8): 1415–1421.

Таблиця 1

Кількість випадків онкозахворювань за локалізацією у дослідженнях Bilgin et al. (2024) та Han et al. (2024)

Локалізація	Bilgin et al. (2024) (TRVaS)	Han et al. (2024)
Загальна кількість пацієнтів	19	43
Рак легені	6	22
Рак голови та шиї	3	Немає даних
Рак сечового міхура	2	2
Уроепітеліальна пухлина	2	2
Рак нирки	Немає даних	2
Рак передміхурової залози	1	2
Рак шлунка	1	2
Злоякісна меланома	1	Немає даних
Лімфома	1	1
Мезенхімальна пухлина	1	Немає даних
Рак яєчника / шийки матки	Немає даних	1
Рак тимуса	Немає даних	1
Інші види раку	Немає даних	2

9. Heijl C. et al. (2020) Malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A population-based cohort study. *Journal of Rheumatology*, 47(8): 1229–1237.

10. Enright H., Miller W. (1997). Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia & Lymphoma*, 24(5–6): 483–489.

11. Giannouli S., Voulgarelis M. (2014) A comprehensive review of myelodysplastic syndrome patients with autoimmune diseases. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(12): 1679–1688.

12. Grignano E. et al. (2018) Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology*, 97(11): 2015–2023.

13. Hochman M.J., Zern A.E. (2022) Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: Two sides of the same coin? *The Lancet Haematology*, 9(7): e523–e534.

14. Demirci Y., Kenar A. (2023) Cancer associated vasculitis. *Acta Medica*, 54(Suppl. 1): 23–24.

15. Folci M. et al. (2019) ANCA-Associated Vasculitides and Hematologic Malignancies: Lessons from the Past and Future Perspectives. *Journal of Immunology Research*, 2019: 1732175.

16. Jennette J.C. et al. (2013) *Arthritis & Rheumatology*, 65(1): 1–11.

17. Podjasek J.O. et al. (2012) Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: The Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(2): e55–65.

18. Song M. et al (2019) Autoimmune diseases and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Research and Treatment*, 51(3): 841–850.

19. Tieu J. et al. (2022) Mortality and cause of death in patients with ANCA-associated vasculitis and polyarteritis nodosa in Australia—a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*, 61(3): 1062–1071.

20. Zádori N. et al. (2021) Six autoimmune disorders are associated with increased incidence of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of half a million patients. *Frontiers in Immunology*, 12: 750–753.

21. Bilgin E. et al. (2024) Unveiling cancer risk in ANCA-associated vasculitis: result from the Turkish Vasculitis Study Group (TRVaS). *Intern. Emerg. Med.* 2024 Jun; 19(4): 1025–1034.

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS IN THE CONTEXT OF ONCOLOGY: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

M.V. Franchuk¹, S.I. Smiyan¹, I.I. Kuleshko¹,
O.S. Makhovska², U.S. Slaba¹,
N.V. Hrymalyuk¹

¹Ternopil National Medical University named after
I. Ya. Horbachevsky Ministry of Health of Ukraine

²KNP «Ternopil Regional Clinical Hospital»
of the Ternopil Regional Council

Abstract. According to research, patients with ANCA-vasculitis demonstrate a higher risk of developing malignancy compared to the general population. The most common are lung, kidney, bladder, breast, prostate, colon, non-melanoma skin cancers, hematological malignancies. The main reasons contributing to the risk of tumor development are immunosuppressive drugs that can reduce or mask early manifestations of oncological processes. It is important to conduct a thorough differential diagnosis of both vasculitis and malignant neoplasms. One of the main methods for confirming the diagnosis will be a biopsy of the affected tissue. When ANCA-vasculitis is associated with hematological malignancies, a worse prognosis, more complicated treatment, and an increased risk of bacterial infection are recorded. This review describes the main points characterizing the mechanisms of development, course, and prognosis of oncopathology in patients with ANCA-vasculitis.

Key words: ANCA-vasculitis, cancer, risk factors, diagnosis, therapy, prognosis.

Відомості про авторів

Франчук М.В. — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
ORCID ID: 0000-0002-2708-3614

Сміян С.І. — докторка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
ORCID ID: 0000-0001-7205-9077

Кулешко І.І. — кандидатка медичних наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
ORCID ID: 0000-0001-5734-307X

Маховська О.С. — завідувачка ревматологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні.
ORCID ID: 0009-0008-6519-5060

Слаба У.С. — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
ORCID ID: 0000-0003-2862-6497

Грималюк Н.В. — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
ORCID ID: 0000-0002-4258-4361