

Є.Д. Єгудіна¹
С.А. Трипілка²

¹Клініка сучасної
ревматології, м. Київ

²Медичний центр «Здоров'я»,
м. Харків

Ключові слова: автоімунні системні захворювання, злоякісні новоутворення, онкологічний ризик, імунна дисрегуляція, серологічні маркери, клінічний скринінг.

АВТОІМУННІ СИСТЕМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕХРЕСТЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПРОФІЛІ ТА КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Автоімунні захворювання (АІЗ) являють собою гетерогенну групу хронічних імунзапальних станів, для яких характерні порушена імунна толерантність та персистуюча імунна активація. Упродовж останніх десятиліть накопичено переконливі докази існування двобічного зв'язку між АІЗ та злоякісними новоутвореннями. Для низки нозологій, зокрема дерматомиозиту, хвороби Шегрена та системного склерозу, продемонстровано підвищений ризик окремих типів пухлин, передусім лімфом, раку легень і гінекологічних злоякісних процесів. Патогенетичні механізми цього взаємозв'язку є багатофакторними та включають хронічне запалення, оксидативний стрес, геномну нестабільність, порушення протипухлинного імунного нагляду, а також паранеопластичні імунні реакції. Додаткову роль відіграє фармакотерапія, зокрема тривале застосування імуносупресивних і таргетних препаратів, вплив яких на онкологічний ризик залишається предметом активних досліджень. У цьому нарративному огляді узагальнено сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології та клінічних характеристик злоякісних новоутворень при основних автоімунних системних захворюваннях. Особливу увагу приділено ролі серологічних маркерів, часовим асоціаціям та принципам стратифікованого онкологічного скринінгу. Отримані дані підкреслюють необхідність індивідуалізованого підходу до оцінки онкологічного ризику з метою раннього виявлення пухлин і оптимізації ведення пацієнтів з АІЗ.

Автоімунні захворювання (АІЗ) — це хронічні патологічні стани, для яких характерна порушена регуляція імунної системи з формуванням імунної відповіді проти власних антигенів [1]. Упродовж останніх років суттєво зросла зацікавленість у вивченні взаємодії між автоімунними процесами та злоякісними новоутвореннями, що пов'язано з дедалі більшою кількістю даних про спільність патогенетичних механізмів і взаємне посилення цих станів [2]. Для низки АІЗ, зокрема дерматомиозиту та хвороби Шегрена, чітко продемонстровано асоціацію з підвищеною частотою окремих онкологічних захворювань, насамперед лімфопроліферативних процесів і певних солідних пухлин [3, 4].

Формування онкологічного ризику при автоімунних захворюваннях є багатофакторним і включає декілька взаємопов'язаних патогенетичних ланок. Тривале збереження імунної активації підтримує стан

хронічного запалення, викликає накопичення оксидативних ушкоджень і мутацій ДНК, що створює передумови для геномної нестабільності та злоякісної трансформації клітин [5]. Порушується ефективність імунного нагляду, унаслідок чого трансформовані клітини отримують здатність уникати розпізнавання та елімінування імунною системою [6]. У зворотному напрямку злоякісні пухлини можуть ініціювати або посилювати автоімунні реакції, активуючи механізми молекулярної мімікрії, поширення епітопів або індукцію автоантитіл до пухлиноасоційованих антигенів [2, 7]. Типовими клінічними моделями такого феномену є автоімунні міозити та системний склероз із певними асоційованими автоантитілами [2].

Додатковим модифікувальним чинником онкологічного ризику у пацієнтів з АІЗ є фармакотерапія. Тривале застосування окремих імуносупресивних препаратів, зокрема алкілюючих агентів, асоціюється зі зростанням частоти гематологічних злоякісних

захворювань і раку сечового міхура [5]. Водночас поява таргетних і біологічних засобів, включно з інгібіторами фактора некрозу пухлини- α (іФНП- α) та інгібіторами янус-кіназ, зумовила нові дискусії щодо їх потенційного впливу на ризик розвитку солідних пухлин і немеланомного раку шкіри у пацієнтів окремих груп [5]. Чітке розмежування ризиків, зумовлених самим захворюванням, і ризиків, пов'язаних із терапією, залишається складним завданням і зумовлює необхідність проведення довготривалих спостережних досліджень.

Метою цього огляду літератури є узагальнення сучасних уявлень про взаємозв'язок між системними АІЗ і злоякісними новоутвореннями. У роботі проаналізовано епідеміологічні особливості, ключові патофізіологічні механізми та характерні онкологічні профілі для основних нозологій на підставі даних нещодавніх когортних досліджень, метааналізів і позицій експертних груп з метою покращення стратифікації онкологічного ризику та оптимізації клінічного ведення таких пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для підготовки цього огляду проведено комплексний несистематичний пошук літератури з використанням баз даних PubMed / MEDLINE, Scopus і Google Scholar. Основний акцент зроблено на обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті переважно за останні 10 років, але з нього не виключали основних робіт, опублікованих раніше. Пошук проводили за такими ключовими словами: «автоімунні системні захворювання», «злоякісні новоутворення», «онкологічний ризик», «імунна дисрегуляція», «серологічні маркери», «клінічний скринінг».

ІДІОПАТИЧНІ ЗАПАЛЬНІ МІОПАТІЇ (АВТОІМУННІ МІОЗИТИ)

Автоімунні міозити (АМ) становлять клінічно гетерогенну групу хронічних АІЗ, для яких основною ознакою є запальне ураження скелетних м'язів у поєднанні з частим залученням інших органів і систем [8]. До основних клінічних підтипів належать дерматомиозит, поліміозит, антисинтетазний синдром (АСС), імуноопосередкована некротизуюча міопатія (ІОНМ), а також міозит із включеннями (МзВ).

Взаємозв'язок між міозитами та злоякісними новоутвореннями був неодноразово підтверджений у численних епідеміологічних та клінічних дослідженнях [9–11]. Онкологічний ризик при АМ має чітко окреслений часовий характер: найвища ймовірність виявлення злоякісного процесу відзначається в інтервалі від 3 років до встановлення діагнозу АМ і до 3 років після нього, з максимальним піком протягом першого року [12]. Така орієнтована з часом асоціація підтримує концепцію онкоасоційованого міозиту та, ймовірно, відображає спільні патогенетичні механізми, зокрема імунну дисрегуляцію, персистуюче запалення та експресію пухлиноасоційованих антигенів, особливо характерну для дерматомиозиту [2, 5, 7]. Незважаючи на сучасні підходи до лікування, злоякісні новоутворення залишаються

однією з провідних причин смертності серед пацієнтів з АМ, що значною мірою зумовлено пізнім виявленням пухлин у багатьох випадках [13].

Водночас онкологічний ризик є нерівномірним серед різних підтипів АМ [10, 14]. Найбільш виражений зв'язок зі злоякісними новоутвореннями характерний для дерматомиозиту, тоді як при поліміозиті ризик зростає помірно. ІОНМ також асоціюється з підвищеною ймовірністю злоякісних новоутворень, переважно у пацієнтів за наявності антитіл до HMGCR (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази). Натомість для АСС, ювенільного дерматомиозиту та МзВ чіткої асоціації з надмірним онкологічним ризиком наразі не встановлено.

Спектр злоякісних новоутворень при АМ варіює. Дерматомиозит найчастіше поєднується з раком яєчника, легені, підшлункової залози, шлунка та колоректальним раком, а також із неходжкінськими лімфомами, тоді як при поліміозиті частіше реєструють неходжкінські лімфоми, рак легені і сечового міхура [15].

Низка клінічних, демографічних і лабораторних характеристик може бути використана для стратифікації онкологічного ризику у пацієнтів з АМ [11, 14, 16]. До факторів, що асоціюються з підвищеною ймовірністю злоякісних новоутворень, належать вік старше 45 років на момент встановлення діагнозу, чоловіча стать, наявність дисфагії, шкірні виразки або некроз, а також рефрактерний чи агресивний перебіг захворювання. Натомість інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), феномен Рейно та артрит, за результатами спостережень, пов'язані зі зниженим ризиком асоційованої онкопатології.

Біохімічні показники також мають певне прогностичне значення. Значне підвищення рівня креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази частіше асоціюється з нижчою ймовірністю злоякісного процесу, тоді як рівень маркерів запалення не демонструє стабільного зв'язку з онкологічним ризиком [11, 14, 16].

Суттєву роль у стратифікації ризику відіграють автоантитіла. Особливе клінічне значення мають антитіла до TIF1 γ (транскрипційний проміжний фактор 1-гамма), які спрямовані проти білків, задіяних у процесах онкогенезу [14]. Асоціація anti-TIF1 γ зі злоякісними новоутвореннями може зберігатися до 10 років, що обґрунтовує необхідність тривалого онкологічного нагляду за пацієнтами з позитивним статусом порівняно з anti-TIF1 γ -негативними особами [12]. Антитіла до NXP2 (ядерний матриксний білок 2) також пов'язані з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень у дорослих пацієнтів, тоді як у дитячому віці подібна асоціація не підтверджується. При імуноопосередкованій некротизуючій міопатії антитіла до HMGCR можуть бути маркером підвищеного онкологічного ризику, особливо за відсутності інших супутніх автоантитіл [12].

На протипагу цьому, наявність антитіл до Mi-2 (ядерний матриксний білок 2) та MDA-5 (ген 5, асоційований із диференціацією меланоми) не супроводжується суттєвим зростанням частоти злоякісних новоутворень [14]. Аналогічно у пацієнтів з антисинтетазними антитілами (зокрема anti-Jo1, PL7,

PL12, EJ, KS або ZI) або з антитілами до SRP (частинка розпізнавання сигналу) ймовірність асоційованої онкопатології залишається відносно низькою [14].

З метою поліпшення раннього виявлення злоякісних процесів і зниження онкологічної смертності міжнародні експертні спільноти, зокрема Міжнародна група з оцінки міозиту та клінічних досліджень (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group — IMACS), розробили настанови, засновані на доказах, для ідентифікації пацієнтів з ідіопатичними запальними міопатіями, які потребують більш інтенсивного онкологічного скринінгу [16]. Запропонований підхід передбачає стратифікацію ризику залежно від кількості та типу факторів (табл. 1): наявність 2 або більше факторів високого ризику відповідає високій ймовірності злоякісного новоутворення; 2 або більше факторів проміжного ризику чи 1 фактор високого ризику визначають помірний ризик; за відсутності чітких факторів ризику онкологічна ймовірність вважається подібною до такої в загальній популяції.

Таблиця 1

Фактори ризику злоякісних новоутворень та стратифікація ризику у пацієнтів з ідіопатичними запальними міопатіями (адаптовано за Oldroyd та співавт. [16])

Високий ризик	Проміжний ризик	Низький ризик
Дерматомиозит	Аміопатичний дерматомиозит	Антисинтетазний синдром
Вік >40 років на момент діагнозу	Поліміозит	Оверлап-синдром
Рефрактерність до лікування або рецидиви	Імуноопосередкована некротизуюча міопатія	Феномен Рейно
Дисфагія (помірна / тяжка)	Чоловіча стать	Артрит
Шкірний некроз або виразкування	Анти-HMGCR	ІЗЛ
Анти-TIF1γ	Анти-Mi-2	Анти-SRP
Анти-NXP2	Анти-MDA-5	Анти-Jo1
		Анти-PM-Scl, анти-Ku, анти-RNP, анти-Ro/La

Визначення міозитспецифічних аутоантитіл рекомендоване всім пацієнтам із вперше встановленим діагнозом АМ з метою коректної стратифікації схильності до онкологічних захворювань. Обсяг подальшого онкологічного скринінгу має адаптуватися відповідно до визначеної категорії ризику.

Для осіб зі стандартним ризиком доцільним є проведення базового обстеження, яке включає детальний збір анамнезу, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, оцінку функції печінки, визначення маркерів запалення, електрофорез білків сироватки крові, загальний аналіз сечі та рентгенографію органів грудної клітки.

Пацієнтам з підвищеним онкологічним ризиком рекомендовано розширене обстеження, що охоплює комп'ютерну томографію ший, органів грудної клітки, черевної порожнини та таза, цитологічне дослідження шийки матки, мамографію, визначення простатспецифічного антигену, рівня СА-125, трансвагінальне ультразвукове дослідження та тестування калу на приховану кров [16].

У окремих клінічних ситуаціях із високим ризиком доцільним може бути використання позитронно-емісійної томографії, поєднаної з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ), зокрема у дорослих пацієнтів віком старше 40 років з позитивними антитілами до TIF1γ та наявністю додаткових факторів ризику [16].

Клініцисти повинні зберігати онкологічну настороженість за наявності тривожних симптомів, таких як немотивоване зменшення маси тіла, обтяжений сімейний анамнез щодо злоякісних новоутворень, тютюнопаління, персистуюча лихоманка або нічна пітливість. Усі пацієнти, незалежно від категорії ризику, мають продовжувати проходити рекомендовані для загальної популяції скринінгові програми відповідно до національних або регіональних настанов.

ХВОРОБА ШЕГРЕНА

Хвороба Шегрена (ХШ) є системним АІЗ, для якого характерна лімфоцитарна інфільтрація екзокринних залоз, що клінічно проявляється ксерофтальмією та ксеростомією. Окрім ураження залоз, захворювання нерідко супроводжується позазалолистими проявами з боку легень, нервової та кровотворної систем, а також інших органів і систем [17]. Уже протягом багатьох десятиліть ХШ розглядається як стан із підвищеною ймовірністю розвитку неоплазій, насамперед щодо гематологічних злоякісних новоутворень. Згідно з даними нещодавнього метааналізу, який охопив понад 47 000 пацієнтів, ймовірність розвитку гематологічних неоплазій у хворих на ХШ приблизно в 11,6 раза перевищує таку в загальній популяції [18].

Серед гематологічних злоякісних захворювань найчастіше при ХШ діагностується неходжкінська лімфома (НХЛ), відносний ризик якої, за результатами досліджень, оцінюється як підвищений у 13–14 разів [19]. Асоціація між ХШ і НХЛ є більш вираженою, ніж при інших АІЗ, зокрема системному червоному вовчаку (приблизно 7-кратне зростання ризику) або ревматоїдному артриті (близько 4-кратного) [20]. Кумулятивний ризик підвищується з тривалістю хвороби: повідомляється про поширеність близько 4% у перші 5 років із подальшим збільшенням до 18% через 20 років спостереження [21].

Найтипівішою формою НХЛ при ХШ є низькозлоякісна В-клітинна лімфома, зокрема екстранодальна лімфома маргінальної зони, асоційована зі слизовою оболонкою (MALT-лімфома), яка найчастіше уражує слинні залози, передусім привушні. Хоча ці лімфоми зазвичай характеризуються індолентним перебігом, у частини пацієнтів можливе прогресування до більш агресивних варіантів, таких як дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома [22].

Окрім НХЛ, ХШ асоціюється і з підвищеною частотою інших гематологічних злоякісних новоутворень [18]. Зокрема, ймовірність розвитку лімфоми Ходжкіна та множинної мієломи оцінюється як підвищена приблизно у 8–9 разів, тоді як ризик лейкемій — орієнтовно утричі порівняно із загальною популяцією [18].

Питання щодо зв'язку ХШ із солідними пухлинами залишається більш дискусійним. Сучасні огляди свідчать про наявність помірного, але відносно

стабільного зростання онкологічної схильності, яке є значно нижчим, ніж для гематологічних неоплазій. Загальний ризик розвитку солідних злоякісних новоутворень у пацієнтів із ХШ оцінюється як підвищений у 1,5–2 рази [18, 19].

Низка досліджень ідентифікувала клінічні та серологічні предиктори, асоційовані з підвищеним ризиком розвитку лімфом у пацієнтів із ХШ. До найбільш стабільно відтворюваних чинників належать збільшення привушних слинних залоз і лімфаденопатія, наявність криоглобулінів та позитивність ревматоїдного фактора, гіпокомплементемія (передусім С4), а також моноклональна гамопатія. Вважається, що ці показники відображають інтенсивну В-клітинну імунну активацію, яка створює передумови для лімфомогенезу, що наочно підтверджується переважанням низькозлоякісних В-клітинних лімфом у слинних залозах [23]. Крім того, продемонстровано позитивну кореляцію між індексами активності захворювання та ризиком розвитку лімфоми [23, 24].

Основу фармакотерапії ХШ становлять глюкокортикоїди, традиційні стероїдозберігальні імуносупресивні препарати та ритуксимаб. Їхній вплив на онкологічний ризик є неоднозначним. З одного боку, імуносупресивна дія теоретично може підвищувати сприйнятливості до злоякісних новоутворень через пригнічення протипухлинного імунного нагляду. З іншого боку, ефективний контроль запального процесу та зниження хронічної В-клітинної стимуляції потенційно здатні знижувати ймовірність розвитку неопластичних захворювань, зважаючи на те, що висока активність ХШ асоціюється з підвищеним ризиком лімфоми [25]. Результати досліджень у когорті пацієнтів із ХШ не продемонстрували підвищення частоти злоякісних новоутворень на тлі терапії ритуксимабом [25].

СИСТЕМНИЙ СКЛЕРОЗ

Системний склероз (системна склеродермія) (ССк) є хронічним АІЗ сполучної тканини, ключовими патогенетичними рисами якого є фіброз, васкулопатія та імунна дисрегуляція з можливим ураженням багатьох органів і систем [26]. Зв'язок між ССк та злоякісними новоутвореннями визнається протягом тривалого часу і розглядається як з позицій підвищеного онкологічного ризику для окремих типів пухлин, так і в контексті паранеопластичної гіпотези, особливо у певних клінічних і серологічних підгрупах пацієнтів. Злоякісні новоутворення також належать до провідних причин летальності серед хворих на ССк [27].

Надмірний ризик злоякісних новоутворень при ССк, ймовірно, зумовлений сукупністю кількох патогенетичних механізмів. Тривале запалення, персистуюче ушкодження тканин і порушення імунної регуляції формують мікрооточення, сприятливе для онкогенезу, насамперед в органах з фіброзними змінами, таких як легені та шлунково-кишковий тракт [27]. У пацієнтів з антитілами до РНК-полімерази III соматичні мутації гена *POLR3A* у пухлинній тканині можуть призводити до появи неоантигенів, здатних одночасно індукувати протипухлинну та автоімунну відповідь. Ці спостереження підтримують концепцію

паранеопластичного автоімунітету у частини хворих на ССк [7, 27].

Наявність підвищеного загального ризику злоякісних новоутворень при ССк підтверджена епідеміологічними даними [28, 29] і результатами великих популяційних метааналізів [30], які демонструють вищу частоту онкопатології порівняно із загальною популяцією у **1,5–2,0 рази**. Максимальний ризик відзначають у перші роки після дебюту захворювання, що узгоджується з гіпотезою про паранеопластичну природу ССк в окремих випадках [27, 31], а в подальшому перебігу хвороби можливе повторне зростання онкологічної захворюваності.

Найбільш виражене підвищення онкологічного ризику при ССк стосується раку легені, який залишається провідною причиною онкологічно зумовленої смертності в цій популяції, а також гематологічних злоякісних новоутворень [31]. Стандартизовані коефіцієнти захворюваності для цих локалізацій зазвичай перевищують показники загальної популяції у **2–4 рази** [31]. Ризик раку легені є особливо високим у пацієнтів із клінічно значущим ІЗЛ та анамнезом тютюнопаління [28]. Щодо гематологічних неоплазій, передусім НХЛ, точні оцінки залишаються неоднорідними через відмінності у визначенні підтипів і обмежені розміри вибірок у низці досліджень [30, 32].

Ключовим чинником стратифікації ризику при ССк є серологічний профіль. Пацієнти з антитілами до РНК-полімерази III мають підвищену ймовірність злоякісних новоутворень, насамперед раку молочної залози та легені [33, 34]. На відміну від цього, антитіла до центромер (ACA) та топоізомерази I (АТІ) не демонструють зв'язку з конкретними типами пухлин; водночас позитивність щодо АТІ має клінічне значення через асоціацію з тяжким ІЗЛ, що може опосередковано підвищувати ризик раку легені [28].

Можливий зв'язок між антитілами до РМ/ScI та зростанням онкологічної захворюваності. Останні дані припускають, що позитивність щодо anti-PM/ScI може бути пов'язана з немеланомним раком шкіри [31], проте обмежені розміри вибірок не дозволяють зробити остаточні висновки. Натомість антитіла до РНК-полімерази I та Th/To пов'язані зі зниженим онкологічним ризиком [35]. Додатково повідомлялося, що онкоасоційована ССк частіше відмічається у пацієнтів, негативних щодо ACA та АТА, особливо при дифузній формі захворювання [36].

На сьогодні не існує загальноприйнятих універсальних рекомендацій щодо онкологічного скринінгу при ССк, окрім стандартних популяційних програм, зокрема маммографії, цитологічного дослідження шийки матки, тестування калу на приховану кров та/або колоноскопії. Рішення щодо розширення скринінгу повинні ухвалюватися з урахуванням індивідуального профілю ризику. Рутинне використання сироваткових пухлинних маркерів у скринінгових цілях залишається дискусійним і наразі не вважається обґрунтованим. У літературі наголошується на необхідності індивідуалізованого підходу з урахуванням клінічних і серологічних факторів ризику [34], із посиленням нагляду в перші роки після встановлення діагнозу, коли онкологічний ризик є максимальним.

Посилений онкологічний нагляд рекомендовано підтримувати протягом перших 2–5 років після встановлення діагнозу ССк; після цього періоду систематичне інтенсивне онкологічне спостереження за відсутності додаткових показань зазвичай не рекомендується [34].

СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Численні дослідження продемонстрували, що захворюваність на злоякісні новоутворення серед пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) перевищує очікувані показники порівняно із загальною популяцією або відповідно підібраними контрольними групами [37, 38]. За даними більшості метааналізів, імовірність розвитку неоплазій при СЧВ підвищується приблизно на **16–33%** [39], хоча в окремих роботах повідомляється про ще вищі оцінки — до **62%** [40]. Частина виявлених асоціацій, імовірно, відображає дію таких чинників, як тривала імунна активація, зміни гормонального фону або особливості впливу імуносупресивної терапії [2, 3, 5, 7].

Найбільш вираженим і стабільним є зв'язок СЧВ з гематологічними злоякісними новоутвореннями, передусім з НХЛ, частота яких у хворих на СЧВ зростає у **4–5 разів** порівняно із загальною популяцією. Підвищені ризики також описані для лімфоми Ходжкіна, лейкомії і мієлодиспластичних синдромів [38, 39, 41]. Другою за силою асоціацією є зв'язок СЧВ із пухлинами шийки матки, вульви та піхви, які виникають у **3–4 рази** частіше у цієї категорії пацієнтів, ніж у загальній популяції [38, 40, 41]. Така закономірність може бути зумовлена підвищеною схильністю до персистуючої інфекції вірусу папіломи людини (ВПЛ) та зниженим кліренсом вірусу на тлі імуносупресивної терапії [41]. Узгоджені з цим нещодавні метааналізи також підтвердили підвищений ризик анального раку при СЧВ [39, 40, 42].

Асоціації СЧВ з іншими солідними пухлинами загалом є менш вираженими та більш варіабельними. Дані сучасних одноцентрових когортних досліджень свідчать про поширеність злоякісних новоутворень на рівні близько **10%** серед пацієнтів із СЧВ, при цьому переважають негематологічні неоплазії — особливо у хворих з пізнішим віком дебюту та тривалішим перебігом захворювання [42]. У когортах СЧВ частіше повідомляють про рак легені, а також про злоякісні новоутворення ділянки шиї (глотки, гортані або щитоподібної залози) і гепатобіліарної системи, насамперед гепатоцелюлярну карциному [38–41]. Низка досліджень вказує на підвищений ризик раку сечового міхура у пацієнтів із СЧВ [40, 41], як можливий чинник ризику розглядається експозиція циклофосфаміду.

На відміну від інших локалізацій, більшість досліджень узгоджено свідчать про відсутність підвищення частоти раку яєчника у пацієток із СЧВ [39–41]. Подібні результати отримано і щодо раку молочної залози, передміхурової залози та ендометрія, більше того, в окремих роботах повідомляється навіть про зниження частоти цих пухлин у хворих на СЧВ [39, 41]. Ймовірним поясненням такого феномену частково є гормональні чинники, оскільки для жінок із СЧВ характерні пізніший початок менархе та більш рання

менопауза [43]. Серед інших гіпотез обговорюється можливий протекторний вплив антималярійних препаратів, а також роль окремих аутоантитіл [43].

Водночас у пацієнтів із СЧВ описано підвищений ризик немеланомного раку шкіри, тоді як імовірність розвитку меланоми, навпаки, є зниженою [39–41]. Такий парадокс може пояснюватися свідомим униканням сонячного опромінення цими пацієнтами [43] або підвищеним рівнем білка AIM2 (білок, відсутній у меланомі 2), який чинить пухлиносупресивний ефект щодо меланоми, раку молочної та передміхурової залоз, але потенційно може підвищувати ризик інших новоутворень, зокрема раку легені [44]. Водночас ці механізми залишаються гіпотетичними та потребують подальшого підтвердження.

Дані щодо асоціації окремих терапевтичних підходів із онкологічним ризиком залишаються неоднозначними [45]. Застосування циклофосфаміду пов'язують із підвищеною ймовірністю злоякісних новоутворень, зокрема гематологічних неоплазій, немеланомного раку шкіри, а також цервікальної дисплазії та раку шийки матки, при цьому відмічається дозозалежний ефект [45]. Натомість антималярійні препарати, особливо гідроксихлорохін, асоціюються зі зниженням ризику розвитку злоякісних новоутворень у пацієнтів із СЧВ. Цей потенційно протекторний ефект також має дозозалежний характер і був описаний щодо загальної онкологічної захворюваності, раку молочної залози та немеланомних пухлин шкіри [46].

Для інших імуносупресивних засобів (зокрема азатиоприну, метотрексату або мікофенолату мофетилу), а також для глюкокортикоїдів не виявлено чіткого зв'язку з підвищенням загального онкологічного ризику. Водночас окремі дані свідчать про можливе зростання ймовірності розвитку лімфом при високих кумулятивних дозах глюкокортикоїдів і тривалому застосуванні імуносупресивної терапії [45, 46].

Специфічних рекомендацій щодо онкологічного скринінгу при СЧВ, окрім загальнопопуляційних програм, наразі не розроблено. Водночас рекомендується посилений нагляд щодо раку шийки матки із щорічним проведенням цитологічного дослідження (Pap-тесту), особливо у жінок, які отримують імуносупресивні препарати, зокрема циклофосфамід [47]. Для пацієнтів із попереднім впливом циклофосфаміду деякі експерти також пропонують розглядати цитологічне дослідження сечі з метою скринінгу раку сечового міхура, хоча така стратегія поки що не має універсальної підтримки [47].

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

У пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) загальний онкологічний ризик є помірно підвищеним порівняно із загальною популяцією і, за більшістю оцінок, становить приблизно **на 10% більше** [48]. Найстабільніше відтворюване зростання ризику відмічено щодо раку легені і гематологічних злоякісних новоутворень, передусім В-клітинних та Т/НК-клітинних НХЛ [48]. Імовірність розвитку раку легені при РА оцінюється як підвищена приблизно у **1,5–3,5 рази** порівняно з особами без РА, що частково пояснюється

високою поширеністю тютюнопаління та супутнього ІЗЛ [49].

Виражений зв'язок із РА також має лейкоїмія великих гранулярних лімфоцитів (ЛГЛ), що особливо часто виявляється у пацієнтів із синдромом Фелті [50]. Клональні розширення ЛГЛ можуть виникати на тлі тривалого перебігу РА або навіть передувати встановленню діагнозу, що відображає спільні імунопатогенетичні механізми. Крім того, у хворих на РА описано підвищену частоту гострих мієлоїдних лейкоїмії і мієлодиспластичних синдромів, зокрема при серонегативних формах захворювання [51].

На противагу цьому, низка досліджень і метааналізів повідомляє про **дещо знижений ризик** колоректального раку та раку молочної залози у пацієнтів із РА, що може бути пов'язано з тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та хронічною протизапальною терапією [48]. Найбільш переконливі докази щодо зниження імовірності колоректального раку вказують на протекторну роль НПЗП та інгібіторів циклооксигенази-2 [48]. До відомих факторів підвищеного онкологічного ризику при РА належать тютюнопаління, серопозитивність за ревматоїдним фактором або антитілами до цитрулінових пептидів (АСРА), старший вік, чоловіча стать, наявність вторинного синдрому Шегрена, а також позасуглобові прояви, зокрема ІЗЛ або синдром Фелті [48]. Висока активність захворювання та персистуюче запалення також ідентифіковані як ключові рушії онкогенезу, особливо щодо гематологічних злоякісних новоутворень, і, ймовірно, чинять більш вагомий вплив, ніж генетична схильність [52].

Незважаючи на потенційні ризики, пов'язані з окремими методами лікування, ефективна терапія РА, спрямована на пригнічення хронічного запалення, загалом розглядається як чинник, що знижує сумарний онкологічний ризик [53]. Окремі дані вказують на можливе підвищення частоти немеланомного раку шкіри на тлі метотрексату [54]. Водночас результати великих когортних досліджень не підтвердили суттєвого зростання загального ризику солідних пухлин, пов'язаного із застосуванням метотрексату [54]. На відміну від СЧВ, переконливих доказів протекторного впливу антималярійних препаратів, зокрема гідроксихлорохіну, щодо ризику злоякісних новоутворень при РА наразі не отримано.

Безпека іФНП- α у контексті ризику розвитку онкологічного захворювання була предметом численних досліджень. Первинні побоювання щодо можливого дозозалежного зростання ризику лімфом на тлі застосування іФНП- α [55] не підтверджені результатами подальших масштабних аналізів. Згідно з даними великих когортних метааналізів, застосування іФНП- α не асоціюється зі значущим підвищенням загального онкологічного ризику порівняно з традиційними синтетичними базисними протиревматичними препаратами [55]. Питання безпеки інгібіторів янускіназ, зокрема тофацитинібу, набуло особливої актуальності після публікації результатів дослідження ORAL Surveillance [56]. У цьому рандомізованому дослідженні зафіксовано вищу частоту злоякісних новоутворень, включно з раком легені і лімфомами, по-

рівняно з іФНП- α , особливо серед пацієнтів старшого віку з наявними онкологічними факторами ризику. У зв'язку з цим сучасні рекомендації пропонують застосовувати інгібітори янускінази за відсутності надмірного ризику злоякісних новоутворень [56].

Специфічних настанов щодо онкологічного скринінгу для пацієнтів із РА поза межами загальнопопуляційних рекомендацій наразі не розроблено. Тому ключовими залишаються дотримання вікових програм скринінгу, підвищена клінічна настороженість щодо «червоних прапорців» або змін шкіри, а також заохочення регулярної участі в програмах скринінгу раку шийки матки з метою раннього виявлення злоякісних новоутворень у хворих на РА [48, 49].

ВИСНОВКИ

Взаємозв'язок між системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ) та злоякісними новоутвореннями є складним, багатофакторним і суттєво варіює залежно від конкретної нозології. Хоча для більшості СЗСТ загальний онкологічний ризик підвищений помірно, окремі захворювання — зокрема дерматоміозит, ССк та ХШ, мають чітко задокументовані асоціації з певними типами злоякісних новоутворень, насамперед лімфомами, раком легені і гінекологічними пухлинами. У частини пацієнтів автоімунні прояви можуть відображати паранеопластичний процес, тоді як в інших випадках провідну роль відіграють хронічне запалення, імунна дисрегуляція та вплив імуносупресивної терапії, що разом створюють умови для онкогенезу.

З огляду на значну гетерогенність онкологічного ризику між різними автоімунними та імунозапальними захворюваннями, універсальної стратегії онкологічного скринінгу на сьогодні не існує. Натомість рішення щодо обсягу та інтенсивності скринінгу мають базуватися на індивідуальній оцінці ризику з урахуванням віку, статі, серологічного профілю, підтипу та активності захворювання, а також анамнезу лікування. Загалом усім пацієнтам рекомендовано дотримуватися стандартних популяційних програм скринінгу відповідно до віку та статі, тоді як у окремих осіб із підвищеним ризиком доцільним може бути використання додаткових методів візуалізації або цільових обстежень.

Нарешті, хоча потенційна онкологічна схильність, пов'язана з імуносупресивною терапією, залишається предметом занепокоєння, ефективний контроль активності захворювання в багатьох випадках є радше захисним, ніж шкідливим чинником. Вибір терапії має ґрунтуватися на зваженій оцінці співвідношення користі та ризику з урахуванням онкологічного анамнезу та клінічного контексту, особливо у пацієнтів із перенесеними злоякісними новоутвореннями або високою онкологічною схильністю.

З метою покращення раннього виявлення злоякісних новоутворень і оптимізації клінічних результатів лікарям слід своєчасно ідентифікувати ключові клінічні та серологічні ознаки, які можуть потребувати розширеного онкологічного обстеження (табл. 2).

Таблиця 2

Ознаки, що можуть свідчити про наявність прихованого злоякісного новоутворення

Захворювання	Вік, стать	Клінічні ознаки	Серологічні показники
Ідіопатичні запальні міопатії	>40 років на момент встановлення діагнозу Чоловіча стать	Дисфагія Шкірне виразкування або некроз Рефрактерний або агресивний перебіг захворювання	TIF1 γ , NXP2
Хвороба Шегрена	—	Персистуюче збільшення привушних слинних залоз Лімфаденопатія	Знижений рівень комплексу C4 Моноклональна гаммапатія Кріоглобуліни, високий ревматоїдний фактор
Системний склероз (ССк)	Початок захворювання >65 років	Агресивний, атипичний або рефрактерний до лікування перебіг Значне зменшення маси тіла або інші загальні симптоми (непропорційні тяжкості АІЗ) ІЗЛ	Антитіла до РНК-полімерази III Негативність щодо АСА та АТА при дифузній формі ССк
Системний червоний вовчак (СЧВ)	—	Значне зменшення маси тіла або інші загальні симптоми (непропорційні активності СЧВ) Персистуюча інфекція ВПЛ Попередній вплив циклофосфаміду або тривала імуносупресивна терапія	—
Ревматоїдний артрит	Старший вік Чоловіча стать	Персистуюче запалення або висока активність захворювання ІЗЛ Синдром Фелті	Серопозитивність

Примітки. АСА – антицентромерні антитіла; АТА – антитіла до топоізомерази I.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sciarra F., Campolo F., Franceschini E. et al. (2023) Gender-specific impact of sex hormones on the immune system. *Int. J. Mol. Sci.*; 24(7): 6302. doi:10.3390/ijms24076302.
2. Szekecz Z., Gomez I., Soós B. et al. (2020) Eight pillars of oncorheumatology: Crossroads between malignancies and musculoskeletal diseases. *Autoimmun. Rev.*; 19: 102658. doi:10.1016/j.autrev.2020.102658.
3. Zhou Z., Liu H., Yang Y. et al. (2022) The five major autoimmune diseases increase the risk of cancer: Epidemiological data from a large-scale cohort study in China. *Cancer Commun. (Lond.)*; 42: 435–446. doi:10.1002/cac2.12291.
4. Hemminki K., Huang W., Sundquist J. et al. (2020) Autoimmune diseases and hematological malignancies: Exploring the underlying mechanisms. *Semin. Cancer Biol.*; 64: 114–121. doi:10.1016/j.semcancer.2019.06.006.
5. Masetti R., Tiri A., Tignanelli A. et al. (2021) Autoimmunity and cancer. *Autoimmun. Rev.*; 20: 102882. doi:10.1016/j.autrev.2021.102882.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.*; 144: 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
7. Cappelli L.C., Shah A.A. (2020) The relationships between cancer and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*; 34: 101472. doi:10.1016/j.berh.2020.101472.

8. Selva-O'Callaghan A., Pinal-Fernandez I., Trallero-Araguás E. et al. (2018) Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.*; 17: 816–828. doi:10.1016/S1474-4422(18)30254-0.

9. Olazagasti J.M., Baez P.J., Wetter D.A., Ernste F.C. (2015) Cancer risk in dermatomyositis: A meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Clin. Dermatol.*; 16: 89–98. doi:10.1007/s40257-014-0100-5.

10. Oldroyd A.G.S., Allard A.B., Callen J.P., et al. (2021) A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*; 60: 2615–2628. doi:10.1093/rheumatology/keaa471.

11. Liu S., Zhang Z., Yan S. et al. (2025) Risk, risk factors, and screening of malignancies in dermatomyositis: Current status and future perspectives. *Front Oncol.*; 15: 1503140. doi:10.3389/fonc.2025.1503140.

12. Oldroyd A., Sergeant J.C., New P. et al.; UKMyoNet (2019) The temporal relationship between cancer and adult-onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*; 58: 650–655. doi:10.1093/rheumatology/key337.

13. Campar A., Alves I., da Silva A.M. et al. (2023) Idiopathic inflammatory myopathies—The burden of disease: Cohort analysis focusing on damage and comorbidities. *Autoimmun. Rev.*; 22: 103455. doi:10.1016/j.autrev.2023.103455.

14. Moghadam-Kia S., Oddis C.V., Ascherman D.P., Aggarwal R. (2020) Risk factors and cancer screening in myositis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*; 46: 565–576. doi:10.1016/j.rdc.2020.05.007.

15. Hsu J.L., Liao M.F., Chu C.C. et al. (2021) Reappraisal of the incidence, various types and risk factors of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan. *Sci. Rep.*; 11: 4545. doi:10.1038/s41598-021-83978-1.

16. Oldroyd A.G.S., Callen J.P., Chinoy H. et al. (2023) International guideline for idiopathic inflammatory myopathy-associated cancer screening: An IMACS initiative. *Nat. Rev. Rheumatol.*; 19: 805–817. doi:10.1038/s41584-023-00956-6.

17. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R. et al. (2017) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.*; 69: 35–45. doi:10.1002/art.39859.

18. Zhong H., Liu S., Wang Y. et al. (2022) Primary Sjögren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*; 21: 103084. doi:10.1016/j.autrev.2022.103084.

19. Goulabchand R., Malafaye N., Jacot W. et al. (2021) Cancer incidence in primary Sjögren's syndrome: Data from the French hospitalization database. *Autoimmun. Rev.*; 20: 102987. doi:10.1016/j.autrev.2021.102987.

20. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. (2005) The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*; 165: 2337–2344. doi:10.1001/archinte.165.20.2337.

21. Nishishinya M.B., Pereda C.A., Muñoz-Fernández S. et al. (2015) Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.*; 35: 17–26. doi:10.1007/s00296-014-3099-1.

22. Titsinides S., Nikitakis N., Piperi E., Sklavounou A. (2017) MALT lymphoma of minor salivary glands in a Sjögren's syndrome patient: A case report and review of literature. *J. Oral. Maxillofac. Res.*; 8: e5. doi:10.5037/jomr.2017.8405.

23. Brito-Zerón P., Kostov B., Fraile G. et al. (2017) Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Hematol. Oncol.*; 10: 90. doi:10.1186/s13045-017-0464-5.

24. Kahraman Denizhan T., Oguz Kokoglu E., Kiziltepe M. et al. (2025) Evaluation of the incidence of malignancy in Sjögren's syndrome: A single-center study from Turkey. *Cureus*; 17: e81219. doi:10.7759/cureus.81219.

25. Berardicurti O., Pavlych V., Cola I.D. et al. (2022) Long-term safety of rituximab in primary Sjögren's syndrome: he experience of a single center. *J. Rheumatol.*; 49: 171–175.

26. Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. (2023) Systemic sclerosis. *Lancet*; 401: 304–318. doi:10.1016/S0140-6736(22)02490-8.

27. **Morrisroe K., Nikpour M.** (2020) Cancer and scleroderma: Recent insights. *Curr. Opin. Rheumatol.*; 32: 479–487. doi:10.1097/BOR.0000000000000733.
28. **Pauling J.D., McHugh N.J., McGrogan A.** (2025) Systemic sclerosis and cancer in the UK: An epidemiological analysis using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*; 64: 1959–1965. doi:10.1093/rheumatology/keae087.
29. **Varga J., Denton C.P.** (2015) Systemic sclerosis and malignancy. *Curr Opin Rheumatol.*; 27: 563–568. doi:10.1097/BOR.0000000000000216.
30. **Zhang J.Q., Wan Y.N., Peng W.J. et al.** (2013) The risk of cancer development in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol.*; 37: 523–527. doi:10.1016/j.canep.2013.05.006.
31. **Nemes-Tömöri D., Jász D.K., Tari D. et al.** (2025) Malignancy in systemic sclerosis: A multicenter retrospective study. *Biomedicines*; 13: 993. doi:10.3390/biomedicines13040993.
32. **Colaci M., Giuggioli D., Vacchi C., Ferri C.** (2017) Haematological malignancies in systemic sclerosis patients: Case reports and review of the world literature. *Case Rep. Rheumatol.*; 2017: 6230138. doi:10.1155/2017/6230138.
33. **Partouche L., Goulabchand R., Maria A.T.J. et al.** (2020) Biphasic temporal relationship between cancers and systemic sclerosis: A clinical series from Montpellier University Hospital and review of the literature. *J. Clin. Med.*; 9: 853. doi:10.3390/jcm9030853.
34. **Lazzaroni M.G., Cavazzana I., Colombo E. et al.** (2017) Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: Analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *J. Rheumatol.*; 44: 639–647. doi:10.3899/jrheum.161168.
35. **Igusa T., Hummers L.K., Visvanathan K. et al.** (2018) Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann. Rheum. Dis.*; 77: 1179–1186. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212625.
36. **Tonutti A., Motta F., Isailovic N. et al.** (2024) Autoantibodies, cutaneous subset and immunosuppressants contribute to the cancer risk in systemic sclerosis. *RMD Open*; 10: e004492. doi:10.1136/rmdopen-2024-004492.
37. **Tallback K.R., Pettersson T., Pukkala E.** (2018) Increased incidence of cancer in systemic lupus erythematosus: A Finnish cohort study with more than 25 years of follow-up. *Scand. J. Rheumatol.*; 47: 461–464. doi:10.1080/03009742.2017.1418420.
38. **Westermann R., Zobbke K., Cordtz R. et al.** (2021) Increased cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared with the general population: A Danish nationwide cohort study. *Lupus*; 30: 752–761. doi:10.1177/0961203320988258.
39. **Clarke A.E., Pooley N., Marjenberg Z. et al.** (2021) Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.*; 51: 1230–1241. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.08.006.
40. **Zhang M., Wang Y., Wang Y. et al.** (2022) Association between systemic lupus erythematosus and cancer morbidity and mortality: Findings from cohort studies. *Front Oncol.*; 12: 860794. doi:10.3389/fonc.2022.860794.
41. **Song L., Wang Y., Zhang J. et al.** (2018) The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.*; 20: 270. doi:10.1186/s13075-018-1760-3.
42. **Clifford G.M., Georges D., Shiels M.S. et al.** (2021) A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int. J. Cancer*; 148: 38–47. doi:10.1002/ijc.33175.
43. **Ladouceur A., Tessier-Cloutier B., Clarke A.E. et al.** (2020) Cancer and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.*; 46: 533–550. doi:10.1016/j.rdc.2020.05.002.
44. **Zhu H., Zhao M., Chang C. et al.** (2021) The complex role of AIM2 in autoimmune diseases and cancers. *Immun. Inflamm. Dis.*; 9: 649–665. doi:10.1002/iid3.430.
45. **Cho S.K., Han J.Y., Jeon Y. et al.** (2025) Cancer incidence and the influence of immunosuppressive agents in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.*; 27: 14. doi:10.1186/s13075-025-03347-9.
46. **Li X.B., Cao N.W., Chu X.J. et al.** (2021) Antimalarials may reduce cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann. Med.*; 53: 1687–1695. doi:10.1080/07853890.2021.1973491.
47. **Tessier-Cloutier B., Clarke A.E., Pineau C.A. et al.** (2015) What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? *Lupus*; 24: 781–787. doi:10.1177/0961203314558670.
48. **Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K. et al.** (2015) Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.*; 17: 212. doi:10.1186/s13075-015-0728-9.
49. **Fragoulis G.E., Chatzidionysiou K.** (2020) Lung cancer in rheumatoid arthritis: Is there a need for better risk assessment and screening? *Clin. Rheumatol.*; 39: 957–961. doi:10.1007/s10067-019-04867-6.
50. **Moosic K.B., Ananth K., Andrade F. et al.** (2022) Intersection between large granular lymphocyte leukemia and rheumatoid arthritis. *Front Oncol.*; 12: 869205. doi:10.3389/fonc.2022.869205.
51. **Hong L.E., Wechalekar M.D., Kutyna M. et al.** (2024) IDH-mutant myeloid neoplasms are associated with seronegative rheumatoid arthritis and innate immune activation. *Blood*; 143: 1873–1877. doi:10.1182/blood.2023021684.
52. **Baecklund E., Smedby K.E., Sutton L.A. et al.** (2014) Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders—What are the driving forces? *Semin. Cancer Biol.*; 24: 61–70. doi:10.1016/j.semcancer.2013.12.001.
53. **Baecklund E., Iliadou A., Askling J. et al.** (2006) Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 54: 692–701. doi:10.1002/art.21675.
54. **Kreher M.A., Konda S., Noland M.M.B. et al.** (2023) Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part II: Methotrexate, alkylating agents, biologics, and small molecule inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*; 88: 534–542. doi:10.1016/j.jaad.2022.10.051.
55. **Lopez-Olivo M.A., Tayar J.H., Martinez-Lopez J.A. et al.** (2012) Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: A meta-analysis. *JAMA*; 308: 898–908. doi:10.1001/jama.2012.10850.
56. **Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al.** (2023) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*; 82: 3–18. doi:10.1136/annrheumdis-2022-223214.

AUTOIMMUNE SYSTEMIC DISEASES AND MALIGNANCY: PATHOGENETIC INTERSECTIONS, EPIDEMIOLOGICAL PATTERNS, AND CLINICAL APPROACHES TO CANCER RISK STRATIFICATION (LITERATURE REVIEW)

Ye.D. Yehudina¹, S.A. Trypilka²

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

²Health Medical Center, Kharkiv

Abstract. Autoimmune diseases (AIDs) comprise a heterogeneous group of chronic immune-mediated inflammatory conditions characterized by loss of immune tolerance and persistent immune activation. Over recent decades, increasing evidence has highlighted a complex and bidirectional relationship between autoimmunity and malignancy. Several autoimmune systemic diseases, including dermatomyositis, Sjögren's syndrome, and systemic sclerosis, are consistently associated with an increased risk of specific cancers, particularly lymphomas, lung cancer, and selected gynaecological malignancies. The mechanisms underlying this association are multifactorial and include chronic inflammation, oxidative

stress, genomic instability, impaired tumour immune surveillance, and paraneoplastic immune responses triggered by tumour-associated antigens. In addition, immunosuppressive and targeted therapies may further modulate cancer susceptibility, although disentangling treatment-related risk from disease-related risk remains challenging. This narrative review summarizes current evidence on the epidemiology, pathophysiological mechanisms, and cancer patterns observed across major autoimmune systemic diseases. Particular emphasis is placed on temporal relation-

ships, disease- and antibody-specific risk profiles, and the role of serological markers in cancer risk stratification. Furthermore, contemporary approaches to tailored malignancy screening are discussed. Overall, the data support an individualized, risk-adapted strategy to cancer surveillance in patients with AIDs, aiming to facilitate early detection and improve long-term clinical outcomes.

Key words: autoimmune systemic diseases, malignancies, cancer risk, immune dysregulation, serological markers, clinical screening.

Відомості про авторів

Єгудіна Єлизавета Давидівна — докторка медичних наук, професорка, Клініка сучасної ревматології, м. Київ.

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8702-5638

Трипілка Світлана Анатоліївна — кандидатка медичних наук, доцентка, лікарка-ревматологиня, Медичний центр «Здоров'я», м. Харків.

E-mail: svtripolka@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6630-9893

Надійшла до редакції/Received: 9.01.2026

Прийнято до друку/Accepted: 20.01.2026

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Комітет з лікарських засобів для застосування у людини рекомендував до схвалення 10 препаратів

На засіданні в листопаді 2025 р. Комітет з лікарських засобів для застосування у людини (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) рекомендував до схвалення 10 лікарських засобів. Серед них — 2 орфанні лікарські засоби, 2 біосиміляри та 1 генерик.

До переліку входить Dawnzera (донідалорсен) для рутинної профілактики рецидивуючих нападів спадкового ангіоневротичного набряку у дорослих та підлітків віком від 12 років. У таких пацієнтів можуть періодично виникати раптові набряки шкіри та слизових оболонок.

CHMP також надав позитивний висновок GalenVita (хлорид германію (⁶⁸Ge) / хлорид галію (⁶⁸Ga)), що використовується для виробництва розчину хлориду галію. Його застосовують для радіоактивного мічення *in vitro* різних наборів для приготування радіофармацевтичних препаратів. Сам розчин хлориду галію не призначений для безпосереднього застосування у пацієнтів.

Позитивне рішення отримав препарат Inluriyo (імунострант) для лікування дорослих пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози зі специфічною мутацією в гені *ESR1*.

Ще одним рекомендованим препаратом став Teizeild (теплізумаб) — перший у своєму класі засіб, що дозволяє відтермінувати розвиток цукрового діабету I типу III стадії у дорослих та дітей віком від 8 років із цукровим діабетом I типу II стадії. Лікарський засіб отримав підтримку в межах ініціативи Priority Medicine (PRIME), яка забезпечує ранню регуляторну підтримку перспективних лікарських

засобів, що мають потенціал для закриття незадоволених медичних потреб.

«Зелене світло» також отримали Vascpertagen — ацелюлярна вакцина для профілактики кашлюку, Waskyra (etuvetidigene autotemcel) — перша генна терапія для лікування синдрому Віскотта — Олдріча, рідкісного спадкового захворювання, яке виявляється майже виключно у чоловіків і уражує клітини крові та імунної системи.

За гібридною заявкою рекомендовано до схвалення Enzalutamide Accordpharma (ензалутамід) для лікування раку передміхурової залози. Гібридна заявка частково спирається на результати доклінічних та клінічних випробувань референтного препарату і частково на нові дані.

Також CHMP ухвалив позитивні висновки щодо 2 біосимілярів — Ondibta (інсулін гларгін) для лікування цукрового діабету та Osqay (деносумаб) для лікування остеопорозу та втрати кісткової маси, а також генеричного препарату Teduglutide Viatrix (тедуглутид) для лікування синдрому короткої кишки, при якому поживні речовини та рідини не засвоюються належним чином кишечником зазвичай через те, що велика його частина видалена хірургічним шляхом.

З урахуванням цих рішень загалом від початку року позитивний висновок CHMP отримали вже 97 нових лікарських засобів.

Крім того, у жовтні 2025 р. CHMP рекомендував розширити показання для 4 лікарських засобів, які вже дозволені в Європейському Союзі: Koselugo, Minjuvi, Veyvondi та Xerava.

За матеріалами www.ema.europa.eu