

Вопросы онкологической настороженности у пациентов с ревматическими заболеваниями

А. М. Ли́ла, д.м.н., проф., директор¹

А. С. Сычева, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

Д. А. Хланта, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

А. В. Носова, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

А. Л. Верткин, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Cancer vigilance in patients with rheumatic diseases

A. M. Lila, A. L. Vertkin, A. S. Sycheva, D. A. Khlantia

Scientific and Research Institute for Rheumatology n.a. V. A. Nasonova, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Обзор рассматривает вопросы онкологической и ревматологической настороженности в терапевтической практике. Процессы, лежащие в основе злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний, хоть и различны по своей природе, однако имеют ряд сходных проявлений. Нередко злокачественные новообразования протекают под маской аутоиммунных процессов, что требует соблюдения принципа онкологической настороженности со стороны врачей разных специальностей, и в первую очередь – терапевтов амбулаторного звена, которые первыми контактируют с больными. Злокачественные новообразования, ассоциированные с аутоиммунными процессами, имеют особенности течения, в связи с чем вызывают интерес медицинского сообщества и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ревматические заболевания, коморбидность, онкологическая настороженность.

Summary

The processes underlying malignant neoplasms and autoimmune diseases are similar in many aspects. Some malignant neoplasms may be similar to autoimmune diseases, which requires doctors of different specialties to observe the principle of cancer vigilance. Malignant neoplasms which are associated with autoimmune processes have their own characteristics, and therefore are of interest to the medical community and require further study.

Key words: malignant neoplasms, rheumatic diseases, comorbidity, oncological alertness.

Введение

В современной медицинской литературе известны ряд исследований, показавших более высокий риск развития злокачественных новообразований (ЗН) у пациентов с ревматическими заболеваниями [1–4].

Ассоциация ЗН и аутоиммунных процессов реализуется несколькими путями. Среди них: манифестация опухолевого процесса происходит в виде ревматического паранеопластического синдрома (ПС); общность этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии ревматических заболеваний и злокачественных новообразований, малигнизующее влияние препаратов с иммунодепрессантным эффектом, которые широко используются в терапии ревматических заболеваний. В пользу подобных факторов свидетельствует трансформация синдрома Шегрена в В-клеточную лимфому [5, 6], манифестация и течение

лимфопролиферативных заболеваний и других ЗН на фоне ревматоидного артрита (РА), связи неопластических процессов с полимиозитами и дерматомиозитами [7, 8].

Основная часть

Существует два главных вопроса в отношении патогенеза двух полярных процессов и первичности их: могут ли аутоиммунные заболевания вызывать неопластический процесс или, напротив, неопластический процесс вызывает аутоиммунные заболевания.

Ответ на первый вопрос кроется в понимании хронического воспаления, которое изначально ассоциируется с риском развития онкологического процесса: например, хронический воспалительный процесс в легких или воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) достоверно увеличивают в несколько раз риск топического онкологического процесса [10].

По сути своей аутоиммунное заболевание является хроническим воспалением низкой степени активности, связанным с лимфоцитарной инфильтрацией и, как следствие, повышением уровня местных и системных медиаторов воспаления (цитокины, хемокины, интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.), активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), аутоантител. Накопление этих факторов приводит к медленному и постепенному повреждению тканей, их ремоделированию, что и является связующим звеном между аутоиммунной реакцией и неоплазией. ROS и RNS могут вызывать повреждение ДНК, индукцию фермента AID (activation induced [cytidine] deaminase), которая приводит к соматическому гипермутированию и накоплению нуклеотидных изменений, что в совокупности с вышеупомянутыми медиаторами ведет к генетической нестабильности и служит основой неопластических процессов [3].

В исследовании M. Annelie, M.P.H. Landgren *et al.* [11] изучались широкий спектр аутоиммунных заболеваний и последующий риск развития ЗН желудочно-кишечного тракта. Была подтверждена важность локализованного воспаления, характеризующегося высвобождением различных факторов, способствующих пролиферации клеток, окислительному повреждению ДНК и другим звеньям канцерогенеза пищеварительного тракта. В исследовании приняли участие более 4,5 млн пациентов, в анамнезе у которых присутствовало локализованное аутоиммунное заболевание, которое увеличивало риск заболевания онкологией в пораженных им органах. Так, первичный билиарный цирроз и рак печени (ОШ = 6,01; 95% ДИ: 4,76–7,57); пернициозная анемия и рак желудка (ОШ = 3,17; 95% ДИ: 2,47–4,07); язвенный колит и рак тонкой кишки, толстой кишки и прямой кишки (ОШ = 2,53, 95% ДИ: 1,05–6,11; ОШ = 2,06, 95% ДИ: 1,70–2,48; ОШ = 2,07, 95% ДИ: 1,62–2,64 соответственно). Кроме того, присутствующие в анамнезе целиакия, реактивный артрит и системный склероз – все были связаны со значительным риском развития рака пищевода (ОШ = 1,86–2,86). Таким образом, в ходе исследования был установлен двукратный риск развития рака тонкой, толстой и прямой кишки среди пациентов с ЯК, среди пациентов с БК – восьмикратный риск рака тонкой кишки.

Менее исследованным является вопрос о том, может ли ЗН привести к аутоиммунному процессу. На цитогистологическом уровне неопластический процесс сопровождается воспалением, то есть генетические события, активирующие онкогены или ингибирующие гены-супрессоры, также могут приводить к индукции воспалительных белков. EGFR – рецептор эпидермального фактора роста активирует СОХ-2 (ЦОГ-2), gas-белки – продукты протоонкогенов принимают участие в индукции хемокина IL-8 (ИЛ-8), мутации гена *PTEN* (мутации в котором доказанно являются причиной злокачественного перерождения клеток [12]) вызывают активацию транскрипционного фактора NF-1, который активирует рецептор хемоки-

на CXCR4 [10]. В результате последних исследований было высказано предположение, что мутации в гене *POLR3A*, редкие в человеческих опухолях, были инициаторами событий, запускающими иммунный ответ [13].

Особенно важно дифференцировать начальные проявления ЗН и признаки аутоиммунных заболеваний. В одних случаях ревматические ПС развиваются одновременно с возникновением злокачественного новообразования, в других – на фоне уже имеющегося опухолевого процесса и часто манифестируют задолго до возникновения его местных симптомов [4].

Диапазон ревматических проявлений при злокачественных опухолях широк – от отдельных симптомов и синдромов (артрит, миозит, фасцит, остеоартропатии и т.д.) до картины системных заболеваний соединительной ткани, среди которых наиболее известны паранеопластические дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ). Дерматомиозит и полимиозит относятся к гетерогенной группе хронических воспалительных заболеваний с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов, относящаяся к диффузным болезням соединительной ткани (идиопатические воспалительные миопатии) [14, 15]. Одним из более прогностически неблагоприятных типов воспалительных миопатий является паранеопластический миозит.

Распространенность и частота ПМ/ДМ варьируют в различных популяциях. В соответствии с современными взглядами, в группу идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) входят больные, подходящие критериям A. Bohan и J. Peter [16]. Показатели заболеваемости при этом варьируют от 2,18 до 7,70 случая заболевания в год на 1 млн человек.

ДМ значительно чаще ассоциируется с оккультными ЗН, чем с ПМ [17]. Спорным является вопрос о том, предшествует ли воспалительная миопатия злокачественной опухоли и может ли она считаться первичным ревматическим заболеванием с известным риском развития ЗН или

просто представляет собой проявление ПС. Существует мнение, что ЗН, связанные с воспалительными миопатиями, развиваются через много лет после постановки диагноза миопатии, поэтому так необходимы соблюдение принципа онкологической настороженности и проведение скрининговых исследований [18].

По данным метаанализа пяти исследований с 4538 пациентами [19] и исследования с участием 192 пациентов соответственно [20], а также когортного норвежского исследования [21], было обнаружено, что возникновение воспалительной миопатии сопровождалось повышенным риском развития ЗН. Опухолевые патологии представляют собой одну из ведущих причин смертности при воспалительных миопатиях, ко всему прочему стандартный коэффициент заболеваемости значительно повышен у пациентов с активными формами миозитов [22]. Клиническим подтверждением опухолевой патологии, связанной с ДМ, часто является быстрое развитие воспалительной миопатии, наличие тяжелых кожных поражений и их некротический характер. Пожилой возраст также может быть фактором риска, поскольку после 65 лет возрастает риск возникновения ЗН в целом в популяции. Кроме того, как известно, отсутствие ответа на кортикостероиды также будет являться фактором риска [23].

ДМ чаще всего ассоциируется с опухолями молочной железы, яичников, легких и желудка в европейской популяции и со злокачественными опухолями носоглотки – в азиатской [18]. Пациенты с паранеопластическим ДМ могут иметь более выраженные мышечные симптомы с поражением диафрагмы и более слабый ответ на лечение глюкокортикоидами. Эрадикация опухоли приводит к регрессу симптомов воспалительной миопатии [24].

С целью изучения возможной корреляции между ЗН и паранеопластическими ревматическими синдромами было проведено исследование пациентов, у части которых отмечались гематологические ЗН, а у других – солидные злокачественные опухоли [22]. Средний возраст исследуемых составлял 65,5 года. ЗН были выявлены после диагностирования

ревматического синдрома. По сравнению с солидными опухолями, гематологические ЗН диагностировались в более поздние сроки (16,2 против 7,3 месяца). Основным ревматическим проявлением поражения опорно-двигательного аппарата были полиартрит (50 % больных) и полимиалгии (20 % больных). Костно-мышечные симптомы полностью репрессировали у 66,7 % больных после проведения противоопухолевой терапии. При возникновении рецидива опухоли ревматические симптомы не возникли ни у одного (100 %) из пациентов. Н. Yamashita, Yo Ueda *et al.* пришли к выводу, что ревматические заболевания с атипичной клинической симптоматикой, плохим ответом на лечение, а также с системными проявлениями в совокупности с потерей веса и наличием проявлений паранеопластического синдрома должны являться «красными флагами» для проведения онкологического скрининга.

Известно, что волчаночноподобный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями включает в себя полисерозиты, синдром Рейно. С волчаночноподобным синдромом ассоциируются такие злокачественные заболевания, как рак молочной железы, мезотелиома и волосатоклеточный лейкоз. Синдром Рейно может ассоциироваться с гастроинтестинальными опухолями, раком легких, яичников, почек, лимфопролиферативными заболеваниями [25]. Склеродермоподобную маску могут «примерять» рак легких, кожи, молочной железы и яичников [26].

Синдром Шегрена характеризуется доброкачественным лимфоцитарным инфильтратом слюнных и слезных желез. Развитие лимфопролиферативных заболеваний на фоне синдрома Шегрена, возможно, является примером повышенного риска развития ЗН у пациентов с хроническим воспалением. Наиболее часто встречающимися лимфопролиферативными заболеваниями в данном случае являются неходжкинская лимфома, MALT-лимфома. Макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфолейкоз и множественная миелома регистрируются реже [27, 28]. Заболеваемость другими

злокачественными новообразованиями не увеличивается у пациентов с синдромом Шегрена [29].

Считается, что при синдроме Шегрена хроническая В-клеточная стимуляция может привести к множественным клональным нарушениям. Наличие вирусного триггера, такого как вирус Эпштейна–Барр (EBV), является одной из возможных причин малигнизации. Также сообщалось о наличии хромосомной транслокации (протоонкоген bcl-2) у пациентов с синдромом Шегрена, у которых развилась лимфома [27].

Данные нескольких исследований сообщают, что у пациентов с РА риск развития лимфопролиферативных заболеваний увеличивается примерно в два или три раза по сравнению с общей популяцией. Детерминанты этой ассоциации неизвестны, но предполагаемый механизм включает несколько вариантов: постоянная иммунологическая стимуляция, которая может привести к клональной селекции и злокачественной трансформации CD5⁺ В-клеток; активация латентной инфекции EBV; пониженный апоптоз поврежденных В-клеток; снижение активности естественных киллеров (NK-клетки). Все вышеперечисленное может быть усугублено в ходе применения иммуномодулирующей терапии [27].

В целом лимфомы у пациентов с РА, по-видимому, не отличаются гистологическими вариантами или иммунофенотипами от лимфом, наблюдаемых в общей популяции [30]. Большинство исследований предполагают, что риск развития лимфомы связан со степенью выраженности воспаления [31]. Установлено, что у пациентов с синдромом Фелти в 12 раз повышен риск возникновения неходжкинской лимфомы [32].

Askling *et al.* оценили связь между РА и ЗН в азиатских популяциях. В исследование были включены 23644 пациента с РА, у которых ранее не было злокачественных новообразований. Среди пациентов с РА было зарегистрировано 935 случаев неоплазии. Исследование выявило повышенный риск, особенно для гематологических ЗН (SIR = 2,74; 95 % CI: 2,68–2,81). Относительный риск ЗН был выше среди молодых людей [33].

Таким образом, возникновение и развитие злокачественного новообразования на фоне ревматических заболеваний требует тщательного мониторинга симптомов у пациента с ревматическими заболеваниями и, в частности, с ревматоидным артритом, дерматомиозитом и полимиозитом или проявлениями паранеопластического синдрома. В силу малой обеспеченности ревматологами это наблюдение в современной отечественной медицине проводят терапевты и врачи общей семейной практики. Свою лепту вносят и общее старение населения, выраженная коморбидность, что требует учета сопутствующей патологии и применяемой терапии [34]. Выдающийся отечественный клиницист Николай Николаевич Трапезников писал об этом: «Своевременно заподозрить злокачественное новообразование можно только при наличии у врача постоянной онкологической настороженности, умения провести углубленный и вдумчивый опрос больного, правильно истолковать жалобы и динамику развития заболевания».

Симптомы тревоги («красные флаги»), которые должны насторожить врача в отношении ЗН, неспецифичны, но должны служить основанием для углубленного обследования и (или) консультации узкого специалиста [35].

К «красным флагам» онконастороженности относят:

- прогрессирующее похудание;
- синдром малых признаков;
- хронический кашель;
- кровохарканье;
- быстро нарастающий, рецидивирующий геморрагический плевральный выпот;
- затяжное, рецидивирующее течение пневмонии;
- появление, изменение внешнего вида, быстрый рост родинок;
- незаживающие язвы кожи, слизистых;
- обнаружение опухоли (молочные железы, лимфоузлы, подкожные образования, щитовидная железа), пальпируемые образования в брюшной полости;
- острый полиартрит у женщин;
- длительный субфебрилитет;
- лихорадка при исключении инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний;

Таблица

- выделения из влагалища, особенно в постменопаузе;
- изменение ритма дефекации и мочеиспускания;
- осиплость голоса;
- дисфагия, затруднение глотания
- анемия;
- лейкопения;
- гематурия.

Часть этих симптомов характерна и для имеющих ревматических заболеваний, в таком случае настораживающим будет изменение клинической картины или появление новых симптомов.

Таблица содержит основные проявления самых распространенных видов ЗН, требующих углубленной диагностики для выявления злокачественных новообразований.

Заключение

Признание того, что между злокачественными новообразованиями и ревматическими заболеваниями существует связь, важно для понимания патогенеза этих процессов. Во многих случаях злокачественные новообразования первоначально диагностируются как ревматические заболевания, что пролонгирует срок от начала болезни до момента установки правильного диагноза, задерживая начало лечения и ухудшая прогноз. В связи с этим врачам терапевтического профиля, а также ревматологам и онкологам стоит учитывать вероятность наличия онкологического процесса у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе или с манифестным проявлением последних и соблюдать принцип онкологической настороженности в отношении состояний, протекающих под маской аутоиммунных заболеваний, а также четко отслеживать тревожные симптомы у своих пациентов.

Список литературы

1. Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol*. 2016 Jan; 174 (1): 158–64.
2. András C, Levente B, Nagy-Vincze M et al. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res*. 2019 Oct 23.
3. Rahat MA, Shakya J. Parallel Aspects of the Micro-environment in Cancer and Autoimmune Disease. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 4375120.

Рак желудка	Синдром малых признаков – сочетание немотивированной слабости, снижения работоспособности, утомляемости, депрессии со снижением аппетита, похуданием, явлениями желудочного дискомфорта Боль или тяжесть в эпигастрии после приема пищи Отрыжка, рвота, приносящая облегчение Рвота «кофейной гущей» (следствие желудочного кровотечения) Анемия
Рак пищевода	Дисфагия (ощущение нарушения прохождения пищи по пищеводу), затруднения при глотании Одинофагия (боль за грудиной во время прохождения пищи по пищеводу) Прогрессирующее похудание
Рак легкого	Периферический рак часто протекает бессимптомно Длительный кашель Кровохаркание Одышка Боль в грудной клетке Беспричинное повышение температуры тела Прогрессирующее похудание
Колоректальный рак	Вздутие живота Чередование запоров и поносов Приступы схваткообразной боли в животе Ощущение инородного тела в заднем проходе Ощущение неполного опорожнения прямой кишки при акте дефекации Частые, ложные позывы на стул Прощупываемая опухоль живота Кишечные кровотечения (примесь кровь в кале) Анемия
Рак молочной железы	Изменение формы молочной железы, ее кожи и соска Выделения из соска молочной железы Пальпируемое уплотнение в молочной железе Увеличение подмышечных лимфоузлов
Рак шейки матки	Кровотечения, не связанные с менструацией Гнойные выделения из половых путей Приступы боли внизу живота Длительно существующая нелеченная эрозия шейки матки
Рак тела матки	У молодых женщин – первичное бесплодие, ациклические маточные кровотечения, дисфункция яичников У женщин в постменопаузальном периоде – маточное кровотечение
Рак яичников	Боль, чувство дискомфорта в гипогастрии Диспепсия Дизурия Нарушения менструального цикла Увеличение живота в объеме за счет асцита или опухолевых масс) Респираторные симптомы – одышка, кашель (следствие транссудации жидкости в плевральную полость, увеличение внутрибрюшного давления при нарастании асцита и массы опухоли)
Рак простаты	Учащенное мочеиспускание Частые ночные мочеиспускания Вялая струя мочи Мочеиспускание малыми порциями Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря Неприятные ощущения при мочеиспускании Гематурия Задержка мочеиспускания
Рак почки	Боли и тяжесть в поясничной области Гематурия
Рак щитовидной железы	Уплотнение (опухолевое образование) на шее Боль в области шеи, иногда распространяющаяся на область уха Охриплость голоса, нарушение глотания Затрудненное дыхание, кашель, не связанный с инфекционным заболеванием
Лимфопролиферативные заболевания	Увеличенные лимфоузлы на шее, в подмышечных, паховых областях, брюшной и грудной полости и др. Симптомы лимфогранулематоза: повышение температуры тела, упорный кожный зуд, обильный пот, особенно по ночам Прогрессирующее похудание Одышка Боли в грудной клетке

4. Bellan M, Boggio E, Sola D et al. Association between rheumatic diseases and cancer: results from a clinical practice cohort study. 2017, Vol. 12, is.5, p. 621–627.
5. Kleinert S, La Rosée P, Krüger K. Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms. *Z Rheumatol*. 2017 Oct; 76 (Suppl 2): 38–45.
6. Grignano E, Jachiet V., Fenau, P. et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 97. 2015–2023 (2018).
7. Ceribelli, A., Isailovic, N., De Santis, M. et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 36, 469–475 (2017).
8. Ahumada Piña H, Fuentes Cabrera L, Selamé Glenna R et al. Dermatomyositis as the first manifestation of small cell carcinoma: case report and literature review. *Medwave*. 2016 Nov 15; 16 (10): e6609.
9. Cho HG, Kuo KY, Xiao K et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan; 78 (1): 27–28. e1.
10. Khan S, Jain M, Mathur V, Feroz SM. Chronic Inflammation and Cancer: Paradigm on Tumor Progression, Metastasis and Therapeutic Intervention. *Gulf J Oncolog*. 2016 Jan; 1(20): 86–93.
11. Annelie M, Landgren MPH, Ola Landgren MD, PhD, Gloria Gridley MS et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer*. 2011 Mar 15; 117 (6): 1163–71.
12. Correia NC, Gírio A, Antunes I et al. The multiple layers of non-genetic regulation of PTEN tumour suppressor activity. *Eur J Cancer*. 2014 Jan; 50 (1): 216–25.
13. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol*. 2019 Jan 10; 9: 3112.
14. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 18; 12: 1179547619855370.
15. Mazurov V.I., Lila A.M., Stolov S.V. et al. Immunological aspects of systemic enzymotherapy. *Cytokines and inflammation*. 2002; 1 (2): 169–170.
16. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis. Part I and II. *N. Engl. J. Med*. 1975; 292: 344–407.
17. Leatham H, Schadt C, Chisolm S et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan; 97 (2): e9639.
18. Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct; 149 (5): 525–37.
19. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017 Mar/Apr; 21 (2): 131–136.
20. Fang YF, Wu YJ, Kuo CF et al. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug; 35 (8): 1977–1984.
21. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec; 45 (3): 301–8.
22. Yamashita H, Ueda Y, Ozaki T et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod Rheumatol*. 2014 May; 24 (3): 492–8.
23. R. C. Batut, H. Juchet, M. Tubery et al. Arlet Dermato-polymyositis et cancer: étude rétrospective de 12 cas parmi une cohorte de 50. *Évolution et facteurs prédictifs. Rev Med Interne*, 19 (Suppl. 1) (1998), p. 120.
24. Yu KH, Kuo CF, Huang LH et al. Cancer Risk in Patients with Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May; 95 (18): e3540.
25. Leipe J, Schulze-Koops H. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Internist (Berl)*. 2018 Feb; 59 (2): 145–150.
26. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct; 16 (10): 1049–1057.
27. Chakravarty SD, Markenson JA. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. 10th ed. Elsevier; 2017.
28. Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr; 54 (2): 131–9.
29. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17; 10 (1): 90.
30. Mercer UK, Regierer AC, Mariette X et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec; 76 (12): 2025–2030.
31. Hellgren K, Boecklund E, Backlin C et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr; 69 (4): 700–708.
32. Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2019 Feb; 60 (2): 22–229.
33. 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.
34. Верткин А.А., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии ее профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013. № 4 (12). С. 68–74.
35. Верткин А.А. Пациент с подозрением на онкологическое заболевание на амбулаторном приеме у терапевта. *Терапия*. 2016. № 6 (10). С. 62–63.

Для цитирования: Лила А.М., Сычева А.С., Хланта Д.А., Носова А.В., Верткин А.А. Вопросы онкологической настороженности у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский алфавит*. 2020; (38):9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-9-13>.

For citation: Lila A.M., Sycheva A.S., Khlanda D.A. Cancer vigilance in patients with rheumatic diseases. *Medical alphabet*. 2020; (38):9–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-9-13>.



В Ростовском онкоцентре начали применять новый метод борьбы с внутрибрюшинными метастазами

Специалисты Национального медицинского исследовательского центра онкологии освоили новый метод борьбы с внутрибрюшинными метастазами – внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением. Метод, разработанный в Германии, успешно развивают московские онкологи МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. На базе НМИЦ онкологии ростовские и московские специалисты провели совместное научно-практическое мероприятие, которое состояло из теоретической части (лекции) и практической (операция). В Ростовском онкоцентре первую внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением выполнили женщине с IV стадией рака желудка.

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIRAC) применяется для лечения пациентов с запущенными формами рака желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и женских репродуктивных органов. При этих злокачественных новообразованиях могут появляться метастазы в виде множественных мелких узелков на поверхности брюшины и плевры. Метод локальной химиотерапии позволяет доставить лекарственный препарат напрямую к опухолевым клеткам.

«Пациенту выполняют лапароскопический доступ. Онкологи визуально оценивают степень поражения брюшины и берут множественную биопсию из метастатических очагов. Далее под давлением происходит распыление противоопухолевых препаратов в брюшной полости. При таком способе введения лекарственные препараты способны воздействовать на мелкие метастазы в самых отдаленных участках брюшной полости», – пояснил генеральный ди-

ректор Национального медицинского исследовательского центра онкологии, онкохирург, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Олег Кит.

Для выполнения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии применяется специальная форсунка, которая преобразует раствор с химиопрепаратами в мелкодисперсный аэрозоль, который, словно туман, равномерно распределяется по всей брюшной полости. Процесс распыления длится несколько минут, потом в течение получаса лекарство выдерживается в полости, оказывая повреждающее действие на метастазы. Остатки аэрозоля эвакуируются через закрытую систему сброса газа.

«Применение данного метода лечения показало существенное увеличение продолжительности жизни у пациентов с карциноматозом брюшины. Специалисты МНИОИ отмечают, что, например, при запущенном раке желудка с карциноматозом брюшины продолжительность жизни пациентов возросла с нескольких месяцев до полутора–двух лет», – подчеркнул заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, к.м.н. Владимир Хомяков.

Пациентка Ростовского онкоцентра, которой выполнили первую внутрибрюшинную аэрозольную химиотерапию под давлением, хорошо перенесла операцию и готовится к выписке. Для достижения максимальной эффективности онкологи рекомендуют проводить несколько сеансов лечения с интервалом 6–8 недель.

Источник: НМИЦ онкологии Минздрава России

