

# 生物制剂与炎症性肠病恶性肿瘤发生风险关系的研究进展

毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏

毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310003

毛雨晴, 研究生在读, 住院医师, 研究方向为炎症性肠病基础和临床研究.

**基金项目:** 浙江省中医药科技计划, No. 2019ZA056、No. 2022ZB129和 No. 2021ZA057; 浙江省医药卫生厅科技计划项目, No. 2023KY864.

**作者贡献分布:** 此课题由毛雨晴设计; 由孙少鹏查阅文献; 论文写作由毛雨晴和孙少鹏完成; 吕宾、范一宏对文章的知识性内容做批判性审阅.

**通讯作者:** 范一宏, 教授, 主任医师, 310003, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. yhfansjr@163.com

收稿日期: 2024-01-04

修回日期: 2024-02-04

接受日期: 2024-03-14

在线出版日期: 2024-03-28

## Progress in understanding of relationship between use of biological agents and risk of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease

Yu-Qing Mao, Shao-Peng Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan

**Yu-Qing Mao, Shao-Peng Sun, Bin Lv, Yi-Hong Fan,** Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Zhejiang Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan, No. 2019ZA056, No. 2022ZB129, and No. 2021ZA057; Zhejiang Provincial Medical and Health Technology Plan Project, No. 2023KY864.

**Corresponding author:** Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, No. 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2024-01-04

Revised: 2024-02-04

Accepted: 2024-03-14

Published online: 2024-03-28

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease that requires lifelong treatment, and targeted therapy with biological agents is currently the main treatment method for IBD. With the increasing number of IBD patients with malignant tumors, the relationship between biological agents and the risk of malignant tumors in IBD patients is attracting increasing attention. This article reviews the relationship between the use of biological agents and the risk of malignant tumor occurrence and development in IBD patients, with the aim of providing reference for clinical medication decisions in IBD patients.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Biologics; Malignancy; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Tumor necrosis factor

**Citation:** Mao YQ, Sun SP, Lv B, Fan YH. Progress in understanding of relationship between use of biological agents and risk of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(3): 221-227

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/221.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i3.221>

## 摘要

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)作为一种慢性疾病需终身治疗, 使用生物制剂开展靶向治疗是当前IBD的主要治疗方法. 随着IBD合并恶性肿瘤患者的逐渐增多, 生物制剂与IBD患者恶性肿瘤的发生风险之间的关系日益引起关注. 本文对生物制剂的使用与否与IBD患者恶性肿瘤的发生和发展风险进行

综述, 以期为IBD患者的临床用药决策提供参考。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 生物制剂; 恶性肿瘤; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病, 抗肿瘤坏死因子

**核心提要:** 炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)的肿瘤风险与生物制剂之间的关系日益引起业界关注. 本文从IBD的自然肿瘤风险、使用生物制剂后的新发肿瘤风险及复发风险三个角度进行综述, 以期为临床药物决策提供参考。

**文献来源:** 毛雨晴, 孙少鹏, 吕宾, 范一宏. 生物制剂与炎症性肠病恶性肿瘤发生风险关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(3): 221–227

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i3/221.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i3.221>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 需终身药物治疗<sup>[1]</sup>, 但传统的药物治疗因药物耐受及不良反应等原因很难使患者长期获益. 生物制剂是一类针对免疫细胞、炎症因子或以受体为靶点的单克隆抗体或天然抑制剂的重组产物, 具有优良的免疫调节和抗炎活性, 可精准地阻断关键的免疫系统靶点而控制疾病进程. 生物制剂的出现推动IBD进入了靶向治疗时代, 对既往应用传统药物治疗无效或无法耐受的IBD患者意义重大, 现已被广泛用于治疗IBD等自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>. 目前我国药品监督管理局批准用于治疗IBD的生物制剂共有4种, 分别是两种抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )制剂—英夫利昔单抗(infliximab, IFX)和阿达木单抗(adalimumab, ADA); 抗整合素受体拮抗剂—维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)和抗白介素IL-12/23抗体—乌司奴单抗(ustekinumab, UST). 然而生物制剂精准阻断的靶点在宿主免疫防御过程中同样不可或缺, 因此长期使用生物制剂可能会削弱宿主免疫系统<sup>[3]</sup>, 增加恶性肿瘤的发病风险<sup>[4]</sup>. 生物制剂对IBD患者恶性肿瘤发生及进展风险的影响成为医患共同关注的焦点, 平衡生物制剂的治疗收益和远期风险仍面临挑战. 本文旨在对上述4种生物制剂的使用与IBD患者恶性肿瘤发生风险的关系进行综述, 以期为IBD患者使用生物制剂提供参考。

## 1 IBD患者的恶性肿瘤发生风险

无论治疗与否, IBD患者存在一定的恶性肿瘤发病风险。

其中普遍认为IBD患者肠道恶性肿瘤的发病风险较高, 而肠外恶性肿瘤(extra-intestinal cancer, EIC)的发生风险尚存在争议。

**1.1 IBD与肠道恶性肿瘤风险** IBD患者患肠道肿瘤的风险较高, 然而UC和CD患者的发病风险并不相同. 对于UC患者而言, 其结直肠癌的患病风险较低, 且风险不随着时间而增加. 一项纳入116项研究的荟萃分析指出, UC患者的结直肠癌总体患病率为3.7%, 总发病率(incidence rate, IR)为3/1000人年, 患病10年、20年和30年结直肠癌的IR分别为2/1000, 7/1000和12/1000人年, 研究指出随着时间的推移, UC患者发生结直肠癌的风险没有显著增加<sup>[5]</sup>. 此外, Jess等<sup>[6]</sup>对47374名丹麦IBD患者进行了为期30年的结直肠癌风险研究发现, UC患者发生结直肠癌的总体相对风险(relative risk, RR)与普通人群相当(RR, 1.07), UC患者结直肠癌的RR值从1979-1988年的1.34下降到1999-2008年的0.57. UC的诊断不再增加患者患结直肠癌的风险. 我国的一项多中心回顾性研究显示<sup>[7]</sup>, UC患者的结直肠癌变率为0.81%(29/3561).

而CD患者患肠道恶性肿瘤的风险较高. 尽管Jess等<sup>[6]</sup>的研究指出CD患者结直肠癌的总体RR为0.85, 这一值没有随时间变化, 可能与治疗方法改进有关. 然而荟萃分析表明<sup>[8]</sup>CD患者的结直肠癌标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)在0.9-2.2之间, 小肠癌的风险总体增加.

**1.2 IBD与肠外恶性肿瘤风险** 有研究报道IBD能增加EIC的发病风险<sup>[9]</sup>, Greenstein等<sup>[10]</sup>报道了1961名IBD(1227名CD和734名UC)患者罹患霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的RR分别为6.12和3.41, 在对CD和UC进行分层分析后, 结果仍然一致. Farrell等<sup>[11]</sup>的研究同样表明IBD患者罹患NHL的风险增加. 瑞典一项前瞻性队列研究(47679例IBD患者)<sup>[12]</sup>发现, UC患者患髓系白血病的风险显著增加(SIR 1.8), CD患者患淋巴瘤的风险显著升高(SIR 1.3). 然而IBD患者EIC发病风险的相关研究结果并不一致. Lewis等<sup>[13]</sup>的一项回顾队列研究(1988-1997)共纳入6605名CD患者、10391名UC患者和60506名健康对照组, 将IBD患者与随机选择的对照组在年龄、性别等方面匹配后进行比较, 发现UC和CD患者淋巴瘤的发生风险并没有增加. 同样, Herrinton等<sup>[14]</sup>对16023名IBD患者将近6年的随访发现, IBD队列和健康人群的淋巴瘤发病率无差异, 而患有和不患有淋巴瘤的IBD患者在既往IBD相关就诊、手术或检查方面也没有差异。

鉴于这些研究结果的不一致, Pedersen等<sup>[15]</sup>对8项IBD队列研究进行了荟萃分析, 结果表明虽然IBD患者

发生EIC的总风险没有增加(*SIR* 1.10), 但亚组分析显示CD患者上消化道癌症(*SIR* 2.87)、肺癌(*SIR* 1.82)、泌尿膀胱癌(*SIR* 2.03)和皮肤癌(*SIR* 2.35)的发生风险均增加; 而UC患者肝胆管癌(*SIR* 2.58)和白血病(*SIR* 2.00)的风险则显著增加, 但肺癌风险(*SIR* 0.39)降低。鉴于IBD患者生物制剂的使用在20世纪90年代末变得广泛, 而该研究纳入的患者队列均在生物制剂广泛使用之前, 因此基本排除了生物制剂的干扰, 较客观反应了IBD患者的患癌基线风险。2021年, Lo等<sup>[16]</sup>进一步将最新的11项CD研究和12项UC研究进行荟萃分析, 结果发现与对照人群相比, CD患者和UC患者的EIC总风险均增加, 发病率比(*incidence rate ratio*, *IRR*)分别为1.43和1.15, 皮肤恶性肿瘤风险(*IRR*分别为2.22和1.38)和肝胆恶性肿瘤风险(*IRR*分别为2.31和2.05)均增加。此外, CD患者患血液病(*IRR* 2.40)和肺癌(*IRR* 1.53)的风险增加。为了排除药物治疗带来的潜在干扰, 研究者根据队列人群的诊断时间(2000年之前或之后)进行分层分析, 结果表明, 2000年前CD患者罹患EIC的总体风险增加, 而UC患者的患癌风险则没有增加。

尽管目前IBD患者并发恶性肿瘤风险的相关研究大多未指出完整的治疗信息, 难以根据不同的治疗情况对患者进行分层分析, 无法完全排除不同药物治疗这一混杂因素, 因此IBD患者的患癌基线风险评估存在一定的干扰。总体来说, 基于目前的研究可知, 相比于健康人, IBD患者, 尤其是CD患者并发恶性肿瘤的风险增加, 其中淋巴瘤的发病风险报道较多。

## 2 生物制剂与新发恶性肿瘤的关系

### 2.1 抗TNF- $\alpha$ 生物制剂

TNF- $\alpha$ 是IBD患者肠道免疫激活的核心因子, 抗TNF- $\alpha$ 生物制剂通过阻断TNF- $\alpha$ 与相应受体结合而抑制炎症反应通路<sup>[17]</sup>。然而有研究表明抗TNF- $\alpha$ 生物制剂在抑制炎症反应的同时, 又能够促进肿瘤细胞的存活和增殖<sup>[18,19]</sup>, 这一双向效应导致抗TNF- $\alpha$ 生物制剂可能引起肿瘤的发生发展。因此, 多项研究对抗TNF- $\alpha$ 生物制剂治疗IBD而致患者新发恶性肿瘤的风险进行了探讨。

来自丹麦的一个基于人群的队列研究中<sup>[20]</sup>, 调查人员历时30多年比较了广泛使用TNF- $\alpha$ 生物制剂前后, IBD患者发生肠道肿瘤的风险, 结果表明, CD与胃肠道恶性肿瘤的发生相关, 而UC与胃肠道恶性肿瘤发生的相关性较弱。该研究结果还指出, 自1978年以来, 胃肠道恶性肿瘤发病风险有所降低, 表明治疗胃肠道炎症、对胃肠道异型增生进行检测和管理有助于降低胃肠道恶性肿瘤的发生风险。最近, Alkhayat等<sup>[21]</sup>评估了美国1999-2000的一个多中心数据库, 发现接受抗TNF药物治疗

的IBD患者发生结肠癌的风险显著较低(CD患者: *OR*, 0.69;  $P<0.0001$ ; UC患者: *OR*, 0.78;  $P<0.0001$ )。虽然无法从这项研究中确定因果关系, 推测抗TNF治疗可以治愈粘膜炎症, 从而减少结肠异型增生和由此产生的致癌作用。

2009年Siegel等<sup>[22]</sup>的荟萃分析显示, 使用抗TNF- $\alpha$ 生物制剂治疗的CD患者NHL的发生率为6.1例/1万患者年, 显著高于美国癌症流行病学数据库中1.9例/1万患者年的预期发生率。同样, Olén等<sup>[23]</sup>基于瑞典和丹麦的队列研究(1969-2019)发现, 在过去20年中, IBD患者淋巴瘤风险的增加与同期免疫抑制剂和生物制剂使用的增加相对应。Lemaitre等<sup>[24]</sup>基于法国国家健康保险数据库的全国性队列研究(2009-2013)数据, 对接受抗TNF- $\alpha$ 单药治疗(30294名)、硫唑嘌呤单药治疗(50405名)、联合治疗(14229名)以及从未接触过免疫抑制治疗(123069名)的IBD患者开展了平均6.7年的随访, 结果发现分别有32例、70例、14例和220例罹患淋巴瘤(发病率分别为0.41、0.54、0.95和0.26)。值得注意的是, 与从未接触过免疫抑制治疗的IBD患者相比, 抗TNF- $\alpha$ 单药治疗患者的淋巴瘤风险比(*hazard ratio*, *HR*)为2.41, 小于硫唑嘌呤单药治疗和联合治疗。

Long等<sup>[25]</sup>进行的回顾性队列和嵌套病例对照研究将108579名IBD患者与非IBD患者进行匹配, 结果表明抗TNF- $\alpha$ 治疗增加了患黑色素瘤的风险(*OR* 1.88; 95%*CI*: 1.08-3.29)。荟萃分析<sup>[26]</sup>对74项抗TNF- $\alpha$ 治疗(IFX、ADA和依那西普)至少4 wk的随机对照研究展开分析, 结果发现抗TNF- $\alpha$ 治疗的患者中有0.84%(130/15418)的患者被诊断为癌症, 高于对照组患者(48/7486, 0.64%)。其中, 接受抗TNF- $\alpha$ 治疗患者的黑色素皮肤癌的相对风险(*RR* 2.02)显著高于其他类型的恶性肿瘤(*RR* 0.99)。

与上述研究结果相反, 有研究报道了抗TNF- $\alpha$ 生物制剂不会增加患者恶性肿瘤的发病风险。Nyboe等<sup>[27]</sup>开展的回顾性队列研究纳入了56146名15岁及以上的IBD患者, 分别对TNF- $\alpha$ 拮抗剂接触时间和剂量进行分层分析, 结果均表明IBD患者抗TNF- $\alpha$ 治疗与癌症风险增加无关。Burmester等<sup>[28]</sup>对71项ADA临床试验进行了大规模的安全性分析, 结果显示, 在23458名患有CD等自身免疫性疾病的患者中, 恶性肿瘤的年发病率为0-0.9, 与普通人群的预期发病率一致。儿童IBD患者的免疫抑制治疗被认为会增加恶性肿瘤和淋巴增生性疾病的风险, 包括噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(*hemophagocytic lymphohistiocytosis*, *HLH*)。一项前瞻性研究<sup>[29]</sup>比较接受IFX治疗的IBD儿童患者与未接受生物制剂的患者相比(恶性肿瘤: 1.12/1000患者年; *HLH*: 0.56/1000患者年), 只接受IFX治疗的患者恶性肿瘤(0.46/1000患者年)或*HLH*(0.0/1000患者年)的风险并没有增加。进一步调整年

龄、性别等因素后, 结论仍成立。

现有证据对抗TNF- $\alpha$ 治疗与IBD患者恶性肿瘤发生风险的研究结论并不完全一致。尽管部分研究发现抗TNF- $\alpha$ 治疗与IBD患者的淋巴瘤、黑色素瘤、黑色素皮肤癌等风险小幅增加有关, 但这些事件的发生率仍然很低, 应与治疗相关的实质性益处进行权衡。

**2.2 VDZ** VDZ通过阻断肠道特异性整合素MAdCAM-1的 $\alpha 4$ 和 $\beta 7$ 两个亚基, 实现对肠道免疫反应的抑制, 具有高度肠道选择性效应<sup>[30]</sup>。Colombel等<sup>[31]</sup>整合了既往的VDZ六项试验安全性数据, 对接受 $\geq 1$ 剂VDZ单抗或安慰剂的患者进行不良事件评估。该研究共纳入2830名接受VDZ治疗的IBD患者, 结果发现共18名参与者( $<1\%$ )被诊断为恶性肿瘤, 其中12例接受了VDZ治疗, 6例实施了安慰剂对照治疗。在接受VDZ治疗的患者中, 胃肠道恶性肿瘤最常见, 其次是皮肤恶性肿瘤。输注VDZ $\geq 20$ 次后的患者报告的恶性肿瘤包括肾癌、B细胞淋巴瘤、鳞状细胞癌和肝细胞癌各1例。该研究指出恶性肿瘤的发展与IBD患者年龄、性别、或VDZ暴露的持续时间之间没有明显的关系。Cohen等<sup>[32]</sup>对VDZ上市4年后安全数据进行分析, 在VDZ治疗的208050患者年中, 共251例IBD患者报告恶性肿瘤( $<1\%$ ), 尽管缺乏直接对照组, 但是在IBD患者中VDZ治疗后的恶性肿瘤发生率较低。尽管缺乏长期数据, 这些真实世界的的数据支持VDZ具有良好的安全性。

**2.3 UST** UST是一款人源IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体, 具有结合IL-12和IL-23共有的p40亚基的能力, 该抗体通过阻断IL-12和IL-23与效应细胞(包括T细胞和NK细胞)表面的 $\beta$ -1链的相互作用来发挥作用<sup>[33]</sup>。一项由Hanauer等<sup>[34]</sup>进行的UST安全性试验研究共纳入567名经过156周治疗的CD患者, 结果指出接受UST治疗的IBD患者恶性肿瘤发生率较低, 甚至低于接受其他治疗方法(如IFX或非生物制剂)的患者, 在使用UST的IBD患者中, 淋巴瘤的患病风险没有增加。在IM-UNITI项目中, UC患者3年的随访数据显示, 每100患者年中, 安慰剂组和UST治疗组患者的恶性肿瘤发生率分别为0.66和0.72, 无显著性差异<sup>[35]</sup>。而CD患者长达5年的随访数据同样表明<sup>[36]</sup>, 安慰剂组和UST治疗组的恶性肿瘤发生率相似。

VDZ和UST被批准用于临床的时间较短, 相关安全性研究的数据不足, 目前尚无证据表明IBD患者在使用VDZ和UST治疗后其发生恶性肿瘤风险的增大, 后续需更多大样本前瞻性研究以进一步证实。

### 3 生物制剂与恶性肿瘤复发的关系

**3.1 伴有恶性肿瘤病史的IBD患者生物制剂使用风险** 伴有恶性肿瘤病史的IBD患者在接受生物制剂治疗后,

其恶性肿瘤的复发风险尚不明确, 这为此类IBD患者的治疗决策带来了独特挑战。Axelrad等<sup>[37]</sup>开展的一项多中心回顾性研究共调查了333名有癌症病史的IBD患者, 分析了患者在接受抗TNF- $\alpha$ 治疗、传统免疫调节剂(硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、联合使用和未使用免疫抑制剂治疗(对照组)后的恶性肿瘤复发情况。研究共发现90名患者(27%)罹患癌症, 在调整了既往不同癌症类型后, 各组患者之间的癌症复发风险均无差异。一项对炎症性疾病(IBD、类风湿性关节炎、银屑病)患者免疫治疗后癌症复发风险( $n = 11702$ 名患者, 31258人年随访评估)的荟萃分析<sup>[38]</sup>同样表明, 癌症复发率在接受抗TNF- $\alpha$ 治疗(33.8/1000患者年)、传统免疫调节剂治疗(36.2/1000患者年)或不接受免疫抑制(37.5/1000患者年)的个体中相似, 但在接受联合免疫抑制的患者中(54.5/1000患者年)较高, 对疾病进行亚组分析后上述结论仍成立。

Vedamurthy等<sup>[39]</sup>的研究纳入了463名诊断为癌症的IBD患者, 其中96名患者后续接受了VDZ治疗, 184名接受了抗TNF- $\alpha$ 治疗, 183名则未接受任何免疫抑制治疗。在平均6.2年的随访中, 与未接受免疫抑制治疗的患者相比, 使用VDZ(HR: 1.38, 95%CI: 0.38-1.36)或抗TNF- $\alpha$ 治疗(HR: 1.03, 95%CI: 0.65-1.64)的患者新发或复发癌症的风险均未增加。与上述的研究结果一致, 欧洲的一项多中心回顾性研究<sup>[40]</sup>对接受抗TNF- $\alpha$ 治疗和VDA治疗的IBD患者的癌症复发率进行了类似的比较, 发现各组患者之间癌症的复发率也无明显差异。

**3.2 活动期或近期癌症IBD患者生物制剂使用风险** 另有研究则对生物制剂在活动期或近期癌症IBD患者中的安全性进行研究。Holmer等<sup>[41]</sup>进行的一项多中心回顾性队列研究纳入了诊断癌症后接受抗TNF- $\alpha$ 治疗和传统药物治疗(美沙拉秦或皮质类固醇)的IBD患者, 并将患者分为活动性癌症(队列A)或近期癌症队列( $\leq 5$ 年, 队列B), 分别比较两种治疗方式的无进展生存期(队列A)或无复发生存期(队列B)。研究发现在队列A中, 接受抗TNF- $\alpha$ 治疗的55名患者中发现10例(IR 4.4/100患者年)有癌症进展, 而接受传统药物治疗的40名患者中发现9例(IR 10.4/100患者年)有癌症进展, 两种治疗方式的无进展生存风险没有差异(HR: 0.76, 95%CI: 0.25-2.30)。而在队列B中, 接受抗TNF- $\alpha$ 治疗的78例患者和传统药物治疗的66例患者中有分别有8例(IR 3.4)和5例(IR 3.7)出现癌症复发, 两组患者无复发生存的风险也保持一致(HR: 0.94, 95%CI: 0.24-3.77)。该研究表明, 在患有活动性或近期癌症的IBD患者中, 尚未发现抗TNF- $\alpha$ 治疗与癌症的复发相关。

综上所述, 生物制剂不会增加癌症发展的风险, 但是否会降低癌症复发风险仍不清楚。最近, Seishima

等<sup>[42]</sup>对生物制剂(IFX、ADA、VDZ和戈利木单抗)治疗晚期IBD相关肠癌的风险进行了探索, 研究纳入了在1983年至2020年被诊断为IBD相关肠道肿瘤(癌前病变或癌)的患者共1042名(214名CD和828名UC)患者, 根据CD和UC患者使用的生物制剂对病理性癌症分期进行比较, 结果发现在CD患者中, 生物制剂的使用与癌症分期无关; 而在UC患者中, 晚期癌症分期与较少使用生物制剂(早期7.7% vs 晚期2.0%,  $P < 0.001$ )显著相关, 生物制剂的使用与较低的晚期癌症发生率相关(不使用24.5% vs 使用9.1%,  $P = 0.043$ )。多因素分析显示, 生物制剂的使用与较低的晚期癌症风险显著相关(OR: 0.111, 95%CI: 0.034-0.356,  $P < 0.001$ )。目前的证据表明, 在有活动性癌症或病史的IBD患者中, 生物制剂仍是相对安全的, 并没有增加癌症新发或复发的风险, 并且能够降低癌症的病理进展风险。

#### 4 IBD合并肿瘤患者生物制剂的选择

尽管现有证据表明, 合并有恶性肿瘤的IBD患者使用抗TNF- $\alpha$ 和VDZ治疗并不会增加恶性肿瘤的进展或复发风险。然而目前研究缺乏个体癌症类型、生物制剂治疗时间等相关数据, 对于一些临床迫切需要解决的问题, 如IBD患者诊断肿瘤后生物制剂的使用、IBD患者肿瘤治疗后生物制剂的种类和干预时间等问题, 仍不能提供很好的临床指导。

针对此类问题, 2013年Bernheim等<sup>[18]</sup>总结了肿瘤患者和其他自身免疫性疾病中的抗TNF治疗经验, 并创造性地提出了合并有恶性肿瘤的IBD患者免疫抑制剂使用管理策略。作者提出, 对传统治疗无效的严重IBD患者来说, 免疫抑制治疗(包含抗TNF治疗)应被视为抢救性治疗, 尽管对癌症风险有任何潜在的有害影响。2023年, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织指南特别指出<sup>[43]</sup>, 在罹患肿瘤的IBD患者用药决策上, 应进行包含肿瘤学家参与的多学科讨论, 并充分考虑生物制剂对恶性肿瘤类型的潜在影响、IBD患者疾病活动和替代治疗方案等诸多因素, 同时应邀请患者参与, 充分告知风险和收益, 以确定最终的临床用药。

#### 5 结论

本文分别对IBD疾病本身、使用生物制剂的IBD患者恶性肿瘤的发生风险, 以及罹患恶性肿瘤的IBD患者在使用生物制剂后其恶性肿瘤的复发风险进行了总结。本研究认为在IBD患者发生肠道恶性肿瘤的风险增加, 发生EIC的风险尚存在争议。其次, 生物制剂的使用与IBD恶性肿瘤发生风险的各项研究结果也并不完全一致, 抗TNF- $\alpha$ 治疗与IBD患者的淋巴瘤风险小幅增加有关, 有

限的研究表明VDZ和UST并没有增加IBD患癌风险。此外, 在有活动性或近期癌症病史的IBD患者中, 尚未有研究指出生物制剂的使用与癌症复发的风险相关。

鉴于IBD的发病原因和机制尚未明确, 患者普遍受困于肠内和肠外多种症状, 在使用生物制剂治疗时, 临床医生应根据患者意愿, 结合临床实际, 对患者进行个体化风险评估和监测, 以平衡治疗风险和获益; 同时建议开展IBD诊疗的多学科合作, 建议与肿瘤科密切合作, 以期达到最佳的治疗效果。此外, 目前生物制剂的使用对IBD患者癌症的发生风险相关数据仍然有限, 未来需要更多的长期、大样本的临床试验研究以深入探讨长期使用生物制剂的疗效和安全性, 以期对IBD患者提供靶向治疗的同时, 最大程度减轻生物制剂的副作用, 从而提高患者的生活质量。

#### 6 参考文献

- 1 吴开春, 梁洁, 冉志华, 钱家鸣, 杨红, 陈昱湖, 何瑶. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). 中国实用内科杂志 2018; 38: 796-813 [DOI: 10.19538/j.cnk12018090106]
- 2 曹倩, 陈昱湖, 高翔, 何瑶, 梁洁, 钱家鸣, 吴开春, 杨红. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见. 胃肠病学 2022; 27: 601-614 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2022.10.005]
- 3 刘玲, 董文道, 王邦茂, 曹海龙. 生物制剂治疗免疫检查点抑制剂相关性结肠炎的研究进展. 中华炎症肠病杂志 2023; 355-359 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20221213-00204]
- 4 Mason M, Siegel CA. Do inflammatory bowel disease therapies cause cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1306-1321 [PMID: 23470503 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182807618]
- 5 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- 6 Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012; 143: 375-81.e1; quiz e13-4 [PMID: 22522090 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.016]
- 7 张琴, 万健, 吴开春. 十二五”炎症性肠病癌变项目组. 溃疡性结肠炎癌变流行病学调查: 一项全国多中心回顾性研究. 中华炎症肠病杂志 2017; 1: 5 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.03.009]
- 8 Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-2729 [PMID: 16393226 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x]
- 9 李伏超, 于成功. 炎症性肠病肠外实性肿瘤的发生风险与监测. 中华炎症肠病杂志 2022; 293-298 [DOI: 10.3760/cma.j.cn101480-20221011-00163]
- 10 Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-2921 [PMID: 4052961 DOI: 10.1002/1097-0142(19851215)56:12<2914::aid-cncr2820561232>3.0.co;2-j]
- 11 Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Brian DS, Kelleher D, Keeling PW, Weir DG. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000; 47: 514-519 [PMID: 10986211 DOI: 10.1136/gut.47.4.514]

- 12 Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, Ekblom A. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-622 [PMID: 15831904 DOI: 10.1136/gut.2004.051771]
- 13 Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1080-1087 [PMID: 11677199 DOI: 10.1053/gast.2001.28703]
- 14 Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-2153 [PMID: 22031357 DOI: 10.1038/ajg.2011.283]
- 15 Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1480-1487 [PMID: 20332773 DOI: 10.1038/ajg.2009.760]
- 16 Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The Risk of Extraintestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1117-1138.e19 [PMID: 32801010 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.015]
- 17 杨贝贝, 王丹丹, 耿丽, 王许平, 杜晓博, 高闯, 冯百岁. 肿瘤坏死因子超家族在炎症性肠病中的作用. *中华炎症肠病杂志* 2020; 55-58 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2020.01.013]
- 18 Bernheim O, Colombel JF, Ullman TA, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz SH. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut* 2013; 62: 1523-1528 [PMID: 23903238 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305300]
- 19 Wu L, Jin Y, Zhao X, Tang K, Zhao Y, Tong L, Yu X, Xiong K, Luo C, Zhu J, Wang F, Zeng Z, Pan D. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- $\alpha$ . *Cell Metab* 2023; 35: 1580-1596.e9 [PMID: 37506695 DOI: 10.1016/j.cmet.2023.07.001]
- 20 Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, Baron JA. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 265-73.e1 [PMID: 23602821 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.034]
- 21 Alkhayyat M, Abureesh M, Gill A, Khoudari G, Abou Saleh M, Mansoor E, Regueiro M. Lower Rates of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Using Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 1052-1060 [PMID: 33051651 DOI: 10.1093/ibd/izaa252]
- 22 Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-881 [PMID: 19558997 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.004]
- 23 Olén O, Smedby KE, Erichsen R, Pedersen L, Halfvarson J, Hallqvist-Everhov Å, Bryder N; SWIBREG Study Group, Askling J, Ekblom A, Sachs MC, Sørensen HT, Ludvigsson JF. Increasing Risk of Lymphoma Over Time in Crohn's Disease but Not in Ulcerative Colitis: A Scandinavian Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 3132-3142 [PMID: 37061104 DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.001]
- 24 Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686 [PMID: 29114832 DOI: 10.1001/jama.2017.16071]
- 25 Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390-399.e1 [PMID: 22584081 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.004]
- 26 Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 119-130 [PMID: 21254282 DOI: 10.1002/pds.2046]
- 27 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, Munkholm P, Hviid A, Jess T. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014; 311: 2406-2413 [PMID: 24938563 DOI: 10.1001/jama.2014.5613]
- 28 Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517-524 [PMID: 22562972 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201244]
- 29 Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, Faubion W, Fell J, Gold BD, Griffiths A, Koletzko S, Kugathasan S, Markowitz J, Ruemmele FM, Veereman G, Winter H, Masel N, Shin CR, Tang KL, Thayu M. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 1901-1914.e3 [PMID: 28193515 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.004]
- 30 方洒, 吴开春, 时永全, 王玉龙, 韩霜, 陈敏. 维得利珠单抗一线及后线治疗炎症性肠病的疗效比较. *胃肠病学和肝病杂志* 2024; 33: 55-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.01.010]
- 31 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
- 32 Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 192-204 [PMID: 31504340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz137]
- 33 程鑫, 金奕婕, 童锦禄. 乌司奴单抗治疗炎症性肠病的临床进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2023; 32: 687-689 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.06.017]
- 34 Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johans J, Adedokun OJ, Sands BE, Rutgeerts P, de Villiers WJS, Colombel JF, Ghosh S. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 23-32 [PMID: 31158271 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz110]
- 35 Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1222-1234 [PMID: 35239968 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac030]
- 36 Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJS, Colombel JF, Feagan BG, Lynch JP. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 578-590.e4 [PMID: 33618023 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.025]
- 37 Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V, Hoffman G, Agrawal M, Lukin D, Desai A, McEachern E, Bosworth B, Scherl E, Reyes A, Zaidi H, Mudireddy P, DiCaprio D, Sultan K, Korelitz B, Wang E, Williams R,

- Chen L, Katz S, Itzkowitz S; New York Crohn's and Colitis Organization. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 58-64 [PMID: 26247164 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.037]
- 38 Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, Ananthakrishnan AN. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 151: 97-109.e4 [PMID: 27039969 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.037]
- 39 Vedamurthy A, Gangasani N, Ananthakrishnan AN. Vedolizumab or Tumor Necrosis Factor Antagonist Use and Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Prior Malignancy: A Retrospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 88-95 [PMID: 33065312 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.007]
- 40 Poullenot F, Amiot A, Nachury M, Viennot S, Altwegg R, Bouhnik Y, Abitbol V, Nancey S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Biron A, Fumery M, Picon L, Vidon M, Reenaers C, Serrero M, Savoye G, Beaugerie L, Rivière P, Laharie D. Comparative Risk of Incident Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease with Prior Non-digestive Malignancy According to Immunomodulator: a Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1523-1530 [PMID: 35512337 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac061]
- 41 Holmer AK, Luo J, Russ KB, Park S, Yang JY, Ertem F, Dueker J, Nguyen V, Hong S, Zenger C, Axelrad JE, Sofia A, Petrov JC, Al-Bawardy B, Fudman DI, Llano E, Dailey J, Jangi S, Khakoo N, Damas OM, Barnes EL, Scott FI, Ungaro RC, Singh S; Rising Educators Academics and Clinicians Helping-IBD (REACH-IBD). Comparative Safety of Biologic Agents in Patients With Inflammatory Bowel Disease With Active or Recent Malignancy: A Multi-Center Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1598-1606.e5 [PMID: 36642291 DOI: 10.1016/j.cgh.2023.01.002]
- 42 Seishima R, Okabayashi K, Ikeuchi H, Uchino M, Futami K, Noguchi T, Ohge H, Iseki Y, Watanabe K, Itabashi M, Okamoto K, Toiyama Y, Ogino T, Nakamura M, Yamada K, Wakai T, Sato Y, Kimura H, Takahashi K, Hida K, Kinugasa Y, Ishida F, Okuda J, Daito K, Koyama F, Ueno H, Yamamoto T, Yamamoto S, Hanai T, Maemoto A, Arakaki J, Komori K, Akagi Y, Shida D, Yamaguchi S, Matsuda K, Maeda K, Noake T, Nezu R, Sasaki S, Hasegawa J, Sunami E, Kanemitsu Y, Katsumata K, Uehara K, Kiyomatsu T, Suto T, Kazama S, Yamada T, Goi T, Ishihara S, Ajioka Y, Sugihara K. Effect of Biologics on the Risk of Advanced-Stage Inflammatory Bowel Disease-Associated Intestinal Cancer: A Nationwide Study. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 1248-1255 [PMID: 36622356 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002149]
- 43 Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, Axelrad JE, Balendran K, Burisch J, de Ridder L, Derikx L, Ellul P, Greuter T, Iacucci M, Di Jiang C, Kapizioni C, Karmiris K, Kirchgessner J, Laharie D, Lobatón T, Molnár T, Noor NM, Rao R, Saibeni S, Scharl M, Vavricka SR, Raine T. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 827-854 [PMID: 36528797 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac187]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

