

Survival in patients with rheumatoid arthritis and recently diagnosed early-stage colorectal, lung, or prostate cancer receiving tumour necrosis factor inhibitors: a retrospective cohort study

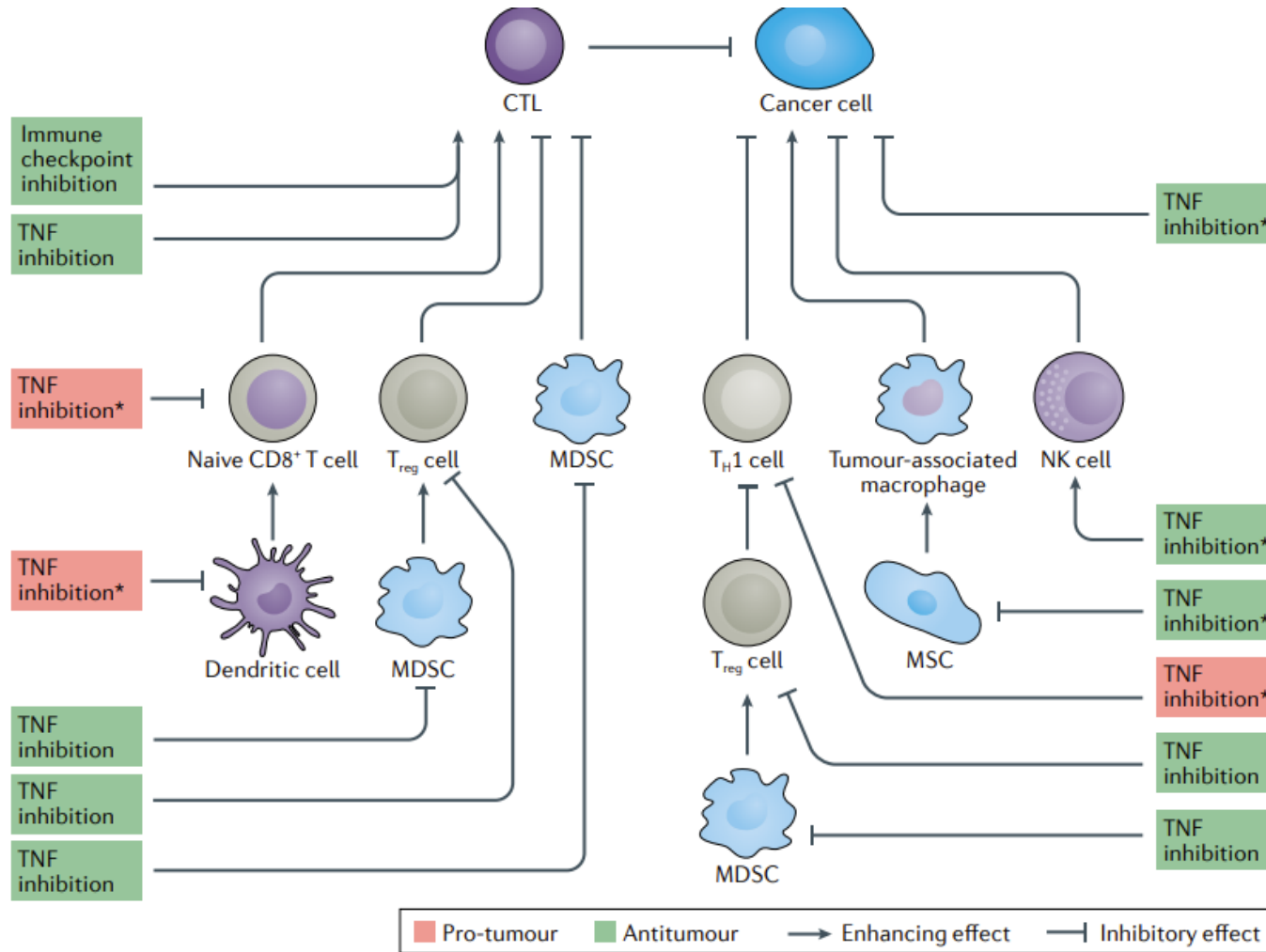


Juan I Ruiz, Xiudong Lei, Sharon H Giordano, Hui Zhao, Suja S Rajan, Heather Lin, Maria E Suarez-Almazor

Lancet Rheumatol. February 3, 2025.
doi:10.1016/S2665-9913(24)00379-5

リウマチ・膠原病内科 Journal Club 2025/03/11 加地紫苑

TNFは抗腫瘍, 腫瘍促進効果の両面をもつ



- TNF阻害薬(TNFi)はもともと進行がんの治療目的で開発された¹⁾²⁾
- しかし, TNFの腫瘍環境での影響は未だ不明
- TNF阻害が腫瘍微小環境において「抗腫瘍」または「腫瘍促進」効果のどちらを示すかは免疫細胞の相互作用で異なる³⁾

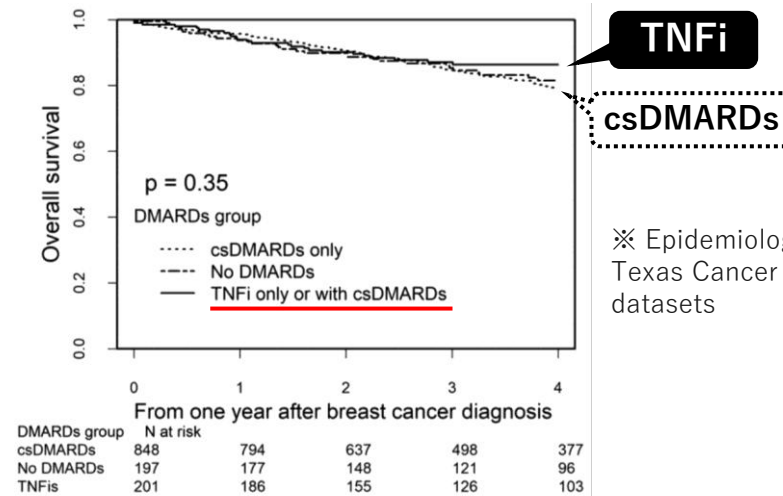
1. Clin Cancer Res 2004;10: 6528–34.
2. Eur J Cancer 1991; 27: 856–63.
3. Nat Rev Rheumatol 2021;17: 213–23.

がん診断後のTNFi使用の位置づけ

- TNFiのがんリスクの上昇を明確に示した先行研究はない。
- がん治療後2-5年において免疫抑制薬再開を推奨する報告あり¹⁾⁻³⁾
- 24の観察研究のsystematic reviewでは, RA合併がん症例におけるTNFi使用の有無で新規がんの発症率, 再発率に差はなかった⁴⁾。
- 著者らの先行研究で, RA合併早期乳癌のTNFi使用例は, TNFi非使用例と比べて2年間の全生存期間に差はなかった⁵⁾

1. J Crohns Colitis 2015; 9: 945–65.
2. J Crohns Colitis 2023; 17: 827–54.
3. Arthritis Rheumatol 2021; 73: 1108–23.
4. Arthritis Care Res (Hoboken) 2023; 75: 260–71.
5. Breast Cancer 2024; 31: 1059–70.

RA合併早期乳癌の全生存率 [医療データベースによる※]



※ Epidemiology, and End Results (SEER) program
Texas Cancer Registry (TCR)–Medicare-linked
datasets

Objectives + Study design

- SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Medicare データのコホート研究
- 関節リウマチ(RA)患者におけるTNF阻害薬(TNFi)使用とがんの生存率の関連を評価

- P** ≥66歳のRAを持ち2008/1/1～2019/12/31に癌(大腸or肺or前立腺)と診断された患者
- E** TNFi(csDMARD併用可)をがん診断後最初の1年間に使用した患者
- C** TNFi未使用でcsDMARDをがん診断後最初の1年間に使用したor DMARD未使用の患者
- O** 5年間の全生存率(Overall Survival, OS)と5年間のがん特異的生存率(Cancer-Specific Survival, CSS)

操作変数 (Instrumental Variable) と交絡因子 (Confounder) の違い

操作変数 (Instrumental Variable; IV) とは？

- 因果関係を正しく推定するために用いる外部の変数
- 治療(TNFiの使用)に影響を与えるが生存率(Outcome)には直接影響を与えない変数

本研究では地域ごとのTNFi使用率

- TNFiの使用を増減させるが生存率に直接関係ない
- TNFi使用の因果効果を推定するための「外部からの変動要因」
- 操作変数(IV)の有効性[関連性/外因性基準は満たすが排他制約基準は満たさず] ↓

交絡因子 (Confounder) とは？

- 曝露（治療やリスク要因）とアウトカムの両方に影響を与え、結果を歪める変数
 - 因果関係を誤って推定しないよう調整が必要な変数
- **傾向スコア(Propensity Score)**が必要

基準	意味	満たしたか？
関連性基準	IVがTNFiの使用に影響を与える	○ 満たした
外因性基準	IVが交絡因子と無関係	○ 満たした
排他制約基準	IVがTNFiを介さず生存率に影響与えず	× 満たさなかった

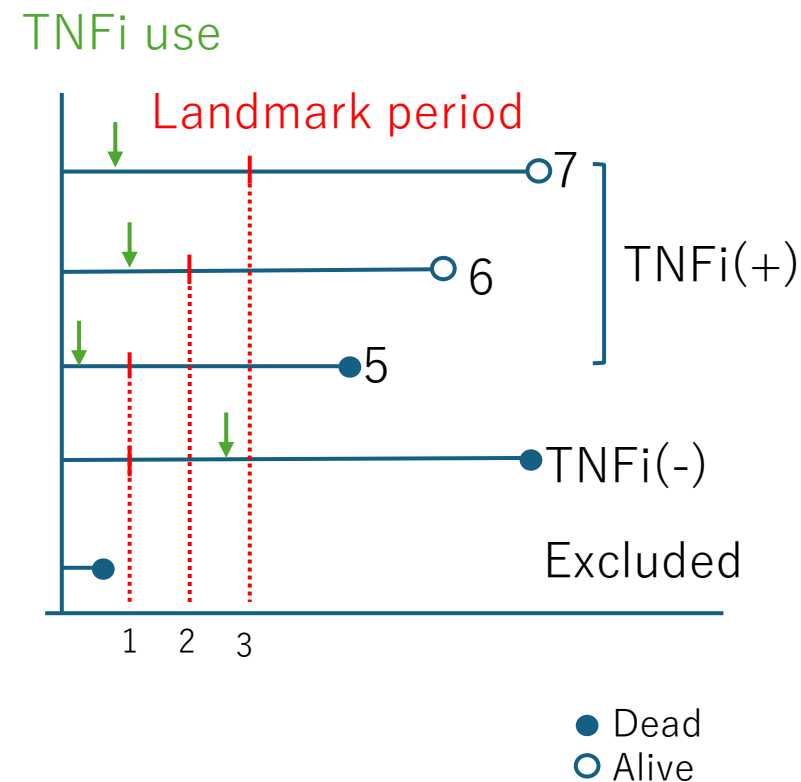
交絡因子

- 患者背景：年齢, 性別, 人種・民族, 収入レベル, 居住地域, がん診断年
- がん関連要因
 - がん治療状況（診断後9カ月以内の手術/化学療法/ホルモン療法/免疫療法/放射線療法）
→ 入院/外来/処方データで判定
 - がんステージ
- 併存疾患：がん診断1年前における併存疾患指数（National Cancer Institute推奨）
- 社会経済的要因
 - 婚姻状況, 社会経済的地位, 居住地
 - Yost Index（2001年に開発された指標: がんサーベイランスに利用）
 - 主要因子（高加重）：世帯収入, 貧困率
 - 副次因子（低加重）：賃貸, 住宅価値, 雇用, 教育, 労働階級
- がん診断前3か月以内のTNFi使用の有無
- グルココルチコイド（GC）使用量：がん診断後1年間の処方データからPSL換算用量を算出

ランドマーク解析 (Landmark analysis, 主解析)

- がん診断後 1年, 2年, 3年をランドマークと設定
- 各ランドマークで患者を3つの治療群に分類:
 1. TNF阻害薬 (TNFi) 使用群 (TNFi単独 or csDMARDs併用)
 2. csDMARDsのみ使用群 (=reference group)
 3. DMARDs未使用群 (TNFi or csDMARDs不使用)
- 全生存率 (Overall survival, OS) とがん特異的生存率 (Cancer-specific survival, CSS) を評価.
- 生存期間はランドマーク時点から計測し最大5-7年間で解析 (1年後 → 最大5年, 2年後 → 最大6年, 3年後 → 最大7年)
- Kaplan-Meier曲線を作成し治療群間でログランク検定

**Immortal time bias
を考慮する必要あり**



その他の解析

ランダムマーク解析 + 操作変数 (Instrumental variable) 補正

- TNFiは死亡リスク低い患者に選択的に使用する可能性(適応バイアス)
- 患者地域ごとTNFi使用率を基に10グループ(デシル分類)を作成→**操作変数**
- 共変量を調整しTNFi(+)群(csDMARDs併用可)とTNFi(-)群(csDMARDs or DMARD未使用)を比較
- csDMARDs使用群とDMARD未使用群に大きな違いは認められず, まとめてTNFi(-) 群とした

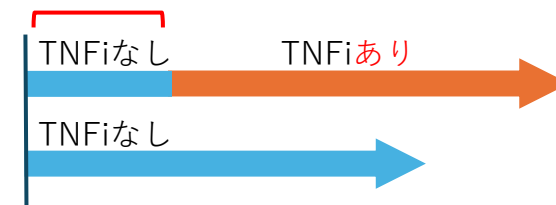
時間依存性曝露モデル (Time-varying exposure model)

- TNFiの使用を時間依存性共変量として扱い生存解析を実施
- 生存期間はがん診断時点から開始しランダムマーク解析とは異なり生存期間の上限設定なし
- 初期解析では他bDMARDsやtsDMARDs(JAK阻害薬など)を使用している患者を除外
- 感度分析: TNFiから他bDMARDsやtsDMARDsに変更した時点で解析対象から除外するモデルも実施

統計解析

- 統計的/臨床的に有意な変数を後方選択法(backward selection)で選択し多変量解析を実施
- 交絡因子の補正には**傾向スコア(propensity score)**を共変量として追加

時間依存性変数が
変わるまでの時間



患者背景

	Colorectal cancer (n=514)	Lung cancer (n=864)	Prostate cancer (n=603)
Age at cancer diagnosis, years	76.1 (6.4)	74.8 (5.9)	73.1 (5.1)
Median (IQR)	76 (71-81)	74 (70-79)	72 (69-76)
66-70	115 (22%)	245 (28%)	219 (36%)
71-75	139 (27%)	253 (29%)	206 (34%)
76-80	123 (24%)	196 (23%)	118 (20%)
≥81	137 (27%)	170 (20%)	60 (10%)
Sex			
Female	385 (75%)	632 (73%)	--
Male	129 (25%)	232 (27%)	603 (100%)
Year of cancer diagnosis			
2008-11	151 (29%)	214 (25%)	152 (25%)
2012-14	107 (21%)	186 (22%)	108 (18%)
2015-17	146 (28%)	292 (34%)	190 (32%)
2018-19	110 (21%)	172 (20%)	153 (25%)
Race and ethnicity			
Black non-Hispanic	40 (8%)	55 (6%)	42 (7%)
Hispanic	51 (10%)	44 (5%)	39 (6%)
White non-Hispanic	405 (79%)	743 (86%)	492 (82%)
Other non-Hispanic	18 (4%)	22 (3%)	30 (5%)
Married	134 (26%)	214 (25%)	262 (43%)
Receiving low-income subsidy at diagnosis	133 (26%)	162 (19%)	61 (10%)
Region of residence			
South	184 (36%)	299 (35%)	202 (33%)
Midwest	40 (8%)	66 (8%)	55 (9%)
Northeast	178 (35%)	306 (35%)	180 (30%)
West	112 (22%)	193 (22%)	166 (28%)
Residence in a metropolitan area	414 (81%)	737 (85%)	505 (84%)
Comorbidity score (excluding rheumatoid arthritis)			
0	200 (39%)	200 (23%)	285 (47%)
1	123 (24%)	290 (34%)	157 (26%)
≥2	191 (37%)	374 (43%)	161 (27%)

(Table 1 continues on next page)

	Colorectal cancer (n=514)	Lung cancer (n=864)	Prostate cancer (n=603)
(Continued from previous page)			
Cancer stage			
Localized	301 (59%)	526 (61%)	534 (89%)
Regional	213 (41%)	338 (39%)	69 (11%)
Cancer treatment			
Chemotherapy	199 (39%)	310 (36%)	50 (8%)
Radiation	66 (13%)	441 (51%)	255 (42%)
Hormonal therapy	NA	NA	213 (35%)
Surgery	461 (90%)	466 (54%)	115 (19%)
Immunotherapy	NR	27 (3%)	NR
Poverty quartile			
1 (richest)	74 (14%)	138 (16%)	100 (17%)
2	138 (27%)	248 (29%)	155 (26%)
3	190 (37%)	318 (37%)	233 (39%)
4 (poorest)	107 (21%)	147 (17%)	110 (18%)
Missing	5 (1%)	13 (2%)	5 (1%)
Yost socioeconomic quintile			
1 (lowest socioeconomic status)	81 (16%)	106 (12%)	84 (14%)
2	100 (19%)	164 (19%)	100 (17%)
3	92 (18%)	142 (16%)	117 (19%)
4	106 (21%)	196 (23%)	124 (21%)
5 (highest socioeconomic status)	133 (26%)	239 (28%)	169 (28%)
Missing	2 (<1%)	17 (2%)	9 (1%)
Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated. NA=not available in database. NR=not reportable if n<11 (Centers of Medicare and Medicaid Services requirement).			
Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics			

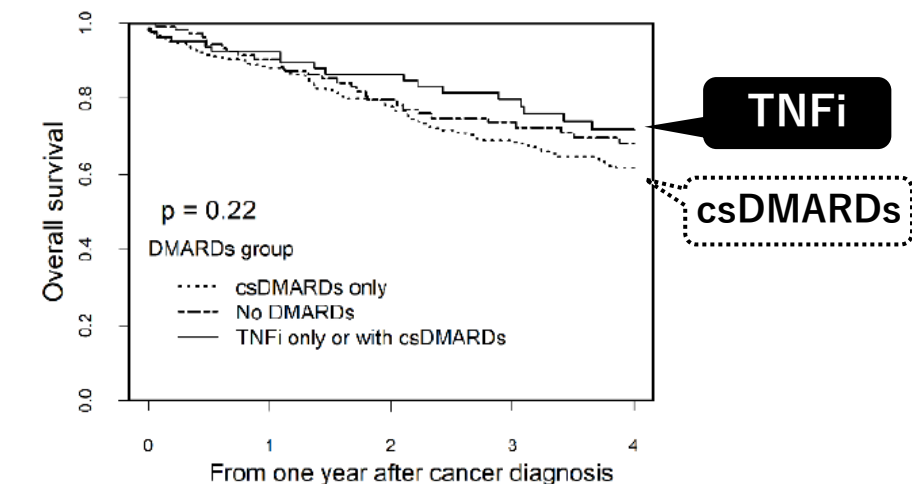
- 局所もしくは領域内の癌にとどまる症例のみ対象（進行癌は除外した）
- 以下がTNFi（単独or csDMARDs併用）をがん診断後～1年で使用していた。
 - 早期大腸癌（n=514）中 80例（16%）
 - 早期肺癌（n=864）中 102例（12%）
 - 早期前立腺癌（n=603）中 120例（20%）

NCI Comorbidity Index:がん患者の併存疾患の影響をスコア化したもの。高スコアほど死亡率が高い。
National Cancer Institute. National Cancer Institute Comorbidity Index. 2025.
<https://healthcaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity-table.html>
[Accessed March 8th, 2025]

ランダムマーク1年時点の5年生存率 (Kaplan–Meier) : 大腸癌

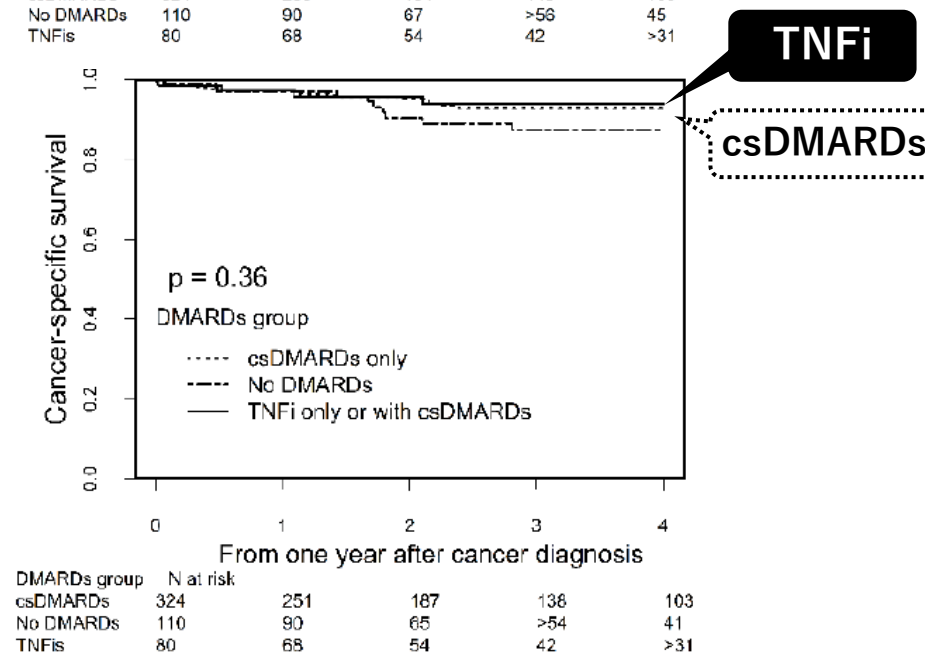
全生存率 (Overall Survival)

- csDMARDs only : 62% (95% CI 55–67)
 - DMARDs (-) : 68% (95% CI 55–77)
 - TNFi (+) : 71% (95% CI 58–81)
- $p=0.22$



がん特異的生存率 (Cancer-Specific Survival)

- csDMARDs only : 93% (95% CI 88–95)
 - DMARDs (-) : 88% (95% CI 79–93)
 - TNFi (+) : 94% (95% CI 84–98)
- $p=0.36$



時間変動共変量を用いたランダムマーク解析：大腸癌

	Colorectal overall survival				Colorectal cancer-specific survival		
	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Analysis with TNF inhibitors as time-varying covariate (reference group non-TNF inhibitors)							
Time-varying TNF inhibitor use (n=514)	..	..	0.62 (0.43-0.91)	0.013	..	0.87 (0.28-2.7)	0.81
Landmark analysis with instrumental variables (reference group conventional synthetic DMARDs only or no DMARDs)							
TNF inhibitors year 1 (n=514)	..	..	0.87 (0.32-2.31)	0.77	..	0.68 (0.09-5.46)	0.72
TNF inhibitors year 2 (n=395)	..	..	0.56 (0.20-1.53)	0.26	..	0.16 (0.01-1.72)	0.13
TNF inhibitors year 3 (n=288)	..	..	0.40 (0.13-1.21)	0.10	..	0.12 (0.01-2.25)	0.16

- TNFiの使用は全生存率改善と有意に関連する。
[HR 0.62 (95% CI 0.43–0.91)]
- TNFiを使用した場合, 未使用と比べて死亡リスク38%低下する。

ランドマーク解析（従来型+操作変数）：大腸癌

	全生存率				がん特異的率		
	Colorectal overall survival				Colorectal cancer-specific survival		
	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis (reference group conventional synthetic DMARDs only)							
Year 1 (n=514)							
Conventional synthetic DMARDs only	324	99	..	..	17	..	..
No DMARDs	110	29	0.70 (0.38-1.27)	0.23	<11	2.36 (0.83-6.69)	0.11
TNF inhibitors	80	18	0.72 (0.43-1.21)	0.22	<11	1.91 (0.61-6.05)	0.27
Year 2 (n=395)							
Conventional synthetic DMARDs only	252	252	..	..	12	..	..
No DMARDs	76	76	1.66 (0.81-3.41)	0.17	<11	4.13 (0.93-18.42)	0.063
TNF inhibitors	67	67	0.74 (0.40-1.38)	0.35	<11	0.85 (0.18-4.02)	0.84
Year 3 (n=288)							
Conventional synthetic DMARDs only	181	56	..	..	<11	..	..
DMARDs	51	17	1.63 (0.74-3.57)	0.22	<11	2.35 (0.50-11.04)	0.28
TNF inhibitors	56	<11	0.61 (0.30-1.25)	0.18	<11	0.29 (0.03-2.82)	0.29

	全生存率				がん特異的率		
	Colorectal overall survival				Colorectal cancer-specific survival		
	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis with instrumental variables (reference group conventional synthetic DMARDs only or no DMARDs)							
TNF inhibitors year 1 (n=514)	..	..	0.87 (0.32-2.31)	0.77	..	0.68 (0.09-5.46)	0.72
TNF inhibitors year 2 (n=395)	..	..	0.56 (0.20-1.53)	0.26	..	0.16 (0.01-1.72)	0.13
TNF inhibitors year 3 (n=288)	..	..	0.40 (0.13-1.21)	0.10	..	0.12 (0.01-2.25)	0.16

- ランドマーク解析（従来型+操作変数）では, TNFi使用と全生存率・がん特異的生存率の間に有意な関連なし

グルココルチコイド (GC) 使用と生存率の関連：大腸癌

がん診断後 1 年間のGC使用について

OS低下と有意に関連

- PSL 0.01–7.49 mg/日： **HR 2.01** (95% CI 1.35–2.97)
- PSL 7.5 mg/日以上： **HR 2.91** (95% CI 1.67–5.08)

がん特異的生存率 (Cancer-Specific Survival, CSS) 低下と有意に関連

- PSL 7.5 mg/日以上： **HR 5.55** (95% CI 1.99–15.52)

TNFi非使用群と比較して**死亡リスクが顕著に増加**

全生存率低下と関連するその他の共変量

高齢
高い併存疾患指数(comorbidity index)
局所進行がん(Regional cancer stage vs localized)

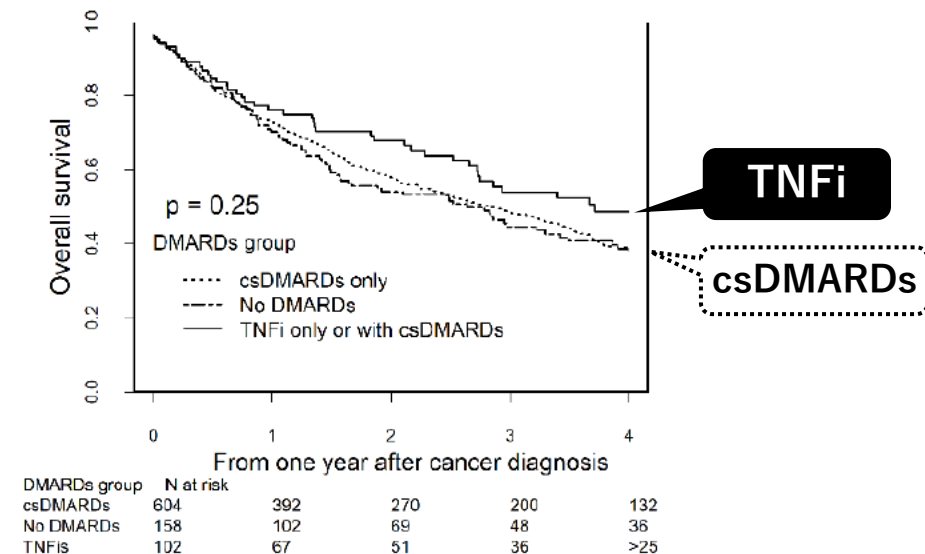
がん特異的生存率低下と関連するその他の共変量

未婚
局所進行がん (Regional cancer stage vs localized)
化学療法

ランダムマーク1年時点の5年生存率 (Kaplan–Meier) : 肺癌

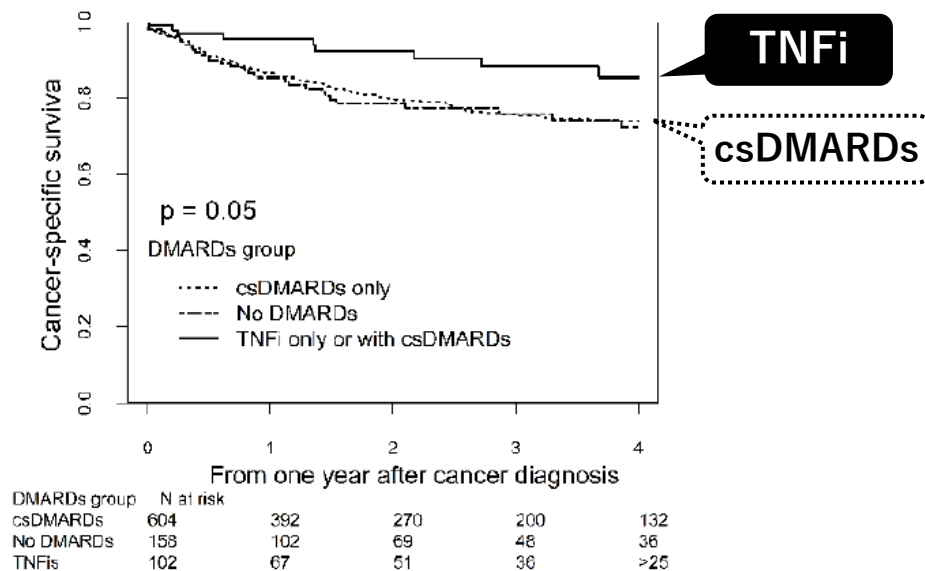
全生存率 (Overall Survival)

- csDMARDs only : 39% (95% CI 34–43)
 - DMARDs (-) : 38% (95% CI 29–46)
 - TNFi (+) : 49% (95% CI 37–59)
- $p=0.25$



がん特異的生存率 (Cancer-Specific Survival)

- csDMARDs only : 74% (95% CI 69–78)
 - DMARDs (-) : 72% (95% CI 62–80)
 - TNFi (+) : 85% (95% CI 72–92)
- $p=0.05$



ランダムマーク解析：肺癌

	Lung overall survival				Lung cancer-specific survival		
	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis (reference group conventional synthetic DMARDs only)							
Year 1 (n=864)							
Conventional synthetic DMARDs only	604	311	..	..	114	..	..
No DMARDs	158	86	0.78 (0.53-1.14)	0.20	32	0.66 (0.36-1.22)	0.19
<u>TNF inhibitors</u>	102	43	0.70 (0.49-1.00)	0.050	<u><11</u>	<u>0.40 (0.17-0.96)</u>	<u>0.041</u>
Year 2 (n=550)							
Conventional synthetic DMARDs only	395	184	..	..	49	..	..
No DMARDs	77	31	0.82 (0.48-1.39)	0.45	<11	0.50 (0.17-1.52)	0.22
TNF inhibitors	78	29	0.66 (0.43-1.01)	0.053	<11	0.55 (0.19-1.60)	0.27
Year 3 (n=365)							
Conventional synthetic DMARDs only	269	116	..	..	23	..	..
No DMARDs	39	13	0.49 (0.23-1.02)	0.055	<11	0.42 (0.08-2.30)	0.32
<u>TNF inhibitors</u>	57	21	<u>0.58 (0.34-0.96)</u>	<u>0.039</u>	<u><11</u>	<u>0.75 (0.21-2.65)</u>	<u>0.66</u>

全生存率 (OS)

- 1, 2年のランダムマーク解析：TNFiとOSに有意な関連なし
- 3年時点のランダムマーク解析：TNFiはcsDMARDsと比較してOSが改善 [HR 0.58 (95% CI 0.34-0.96)]

がん特異的生存率 (CSS)

- 1年のランダムマーク解析：TNFiで改善 [HR 0.40 (95% CI 0.17-0.96)]

操作変数を用いたランダムマーク解析：肺癌

	Lung overall survival				Lung cancer-specific survival		
	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis with instrumental variables (reference group conventional synthetic DMARDs only or no DMARDs)							
TNF inhibitors year 1 (n=864)	..	..	0.31 (0.14-0.72)	0.0052	..	0.11 (0.03-0.46)	0.0028
TNF inhibitors year 2 (n=550)	..	..	0.45 (0.20-1.05)	0.064	..	0.24 (0.04-1.30)	0.98
TNF inhibitors year 3 (n=365)	..	..	0.62 (0.23-1.68)	0.35	..	2.83 (0.38-20.96)	0.31
Analysis with TNF inhibitors as time-varying covariate (reference group non-TNF inhibitors)							
Time-varying TNF inhibitor use (n=864)	..	..	0.78 (0.60-1.03)	0.081	..	0.65 (0.40-1.06)	0.086

全生存率 (OS)

- 1年のランダムマーク解析：
TNFi群の全生存率が有意に改善
[HR 0.31 (95% CI 0.14-0.72)]

がん特異的生存率 (CSS)

- 1年のランダムマーク解析：
TNFi群で顕著な改善
[HR 0.11 (95% CI 0.03-0.46)]

グルココルチコイド (GC) 使用と生存率の関連：肺癌

がん診断後 1 年間のGC使用について

OS低下と有意に関連

- PSL 0.01–7.49 mg/日： **HR 1.32** (95% CI 1.04–2.68)

がん特異的生存率 (Cancer-Specific Survival, CSS) 低下と有意に関連

- PSL 0.01–7.49 mg/日： **HR 1.74** (95% CI 1.28–2.37)
- PSL 7.5 mg/日以上： **HR 1.75** (95% CI 1.03–2.98)

全生存率低下と関連するその他の共変量

男性
高齡
局所進行がん
手術

がん特異的生存率低下と関連するその他の共変量

診断年(2015–2017および2018–2019の診断は2008–2011よりリスク増加
手術
局所進行がん
地理的要因[中西部および西部は南部と比較してリスク増加]
化学療法

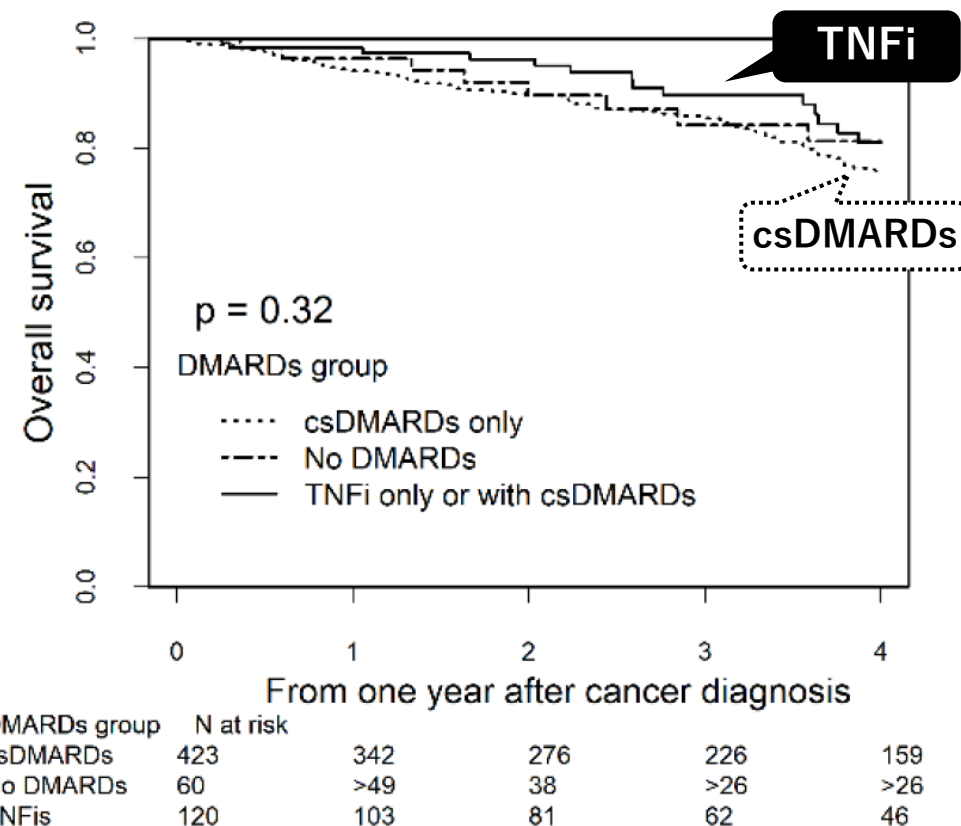
ランドマーク1年時点の5年生存率 (Kaplan–Meier) : 前立腺癌

全生存率 (Overall Survival)

- csDMARDs only : 75% (95% CI 70–80)
 - DMARDs (-) : 82% (95% CI 67–91)
 - TNFi (+) : 82% (95% CI 71–89)
- $p=0.32$

がん特異的生存率 (Cancer-Specific Survival)

- csDMARDs only : 97% (95% CI 94–99)
 - DMARDs (-) : 100% (95% CI 100–100)
 - TNFi (+) : 98% (95% CI 87–100)
- $p=0.50$



ランダムマーク解析（従来型+操作変数）：前立腺癌

全生存率

	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis (reference group conventional synthetic DMARDs only)				
Year 1 (n=603)				
Conventional synthetic DMARDs only	423	74	..	..
No DMARDs	60	<11	0.54 (0.19-1.54)	0.25
TNF inhibitors	120	14	0.80 (0.44-1.44)	0.45
Year 2 (n=478)				
Conventional synthetic DMARDs only	336	61	..	..
No DMARDs	38	<11	0.45 (0.13-1.57)	0.21
TNF inhibitors	104	13	0.86 (0.46-1.62)	0.64
Year 3 (n=377)				
Conventional synthetic DMARDs only	266	55	..	..
No DMARDs	27	<11	0.40 (0.08-2.03)	0.27
TNF inhibitors	84	11	0.92 (0.47-1.83)	0.82

全生存率

	Total, n	Events, n	Adjusted HR (95% CI)	p value
Landmark analysis with instrumental variables (reference group conventional synthetic DMARDs only or no DMARDs)				
TNF inhibitors year 1 (n=603)	..	..	0.41 (0.14-1.27)	0.12
TNF inhibitors year 2 (n=478)	..	..	0.21 (0.07-0.65)	0.0067
TNF inhibitors year 3 (n=377)	..	..	0.51 (0.17-1.54)	0.23
TNF inhibitors as time-varying covariate analysis (reference group non-TNF inhibitors)				
Time-varying TNF inhibitor use (n=603)	..	..	0.81 (0.54-1.22)	0.32

- 多くのモデルでTNFi使用の影響に有意差は認めず
- がん診断後 1 年間のGC使用はOS低下と有意に関連
平均 7.5 mg/日以上： HR 2.10 (95% CI 1.06-4.15)

その他全生存率低下と関連する共変量：
高齡， 併存疾患指数， 局所進行がん， 地理的要因

ランダムマーク解析：TNFiの使用期間別

Landmark 1year (TNFi <6m vs ≥6m)
Control: TNFi(-), No-DMARDs

	Overall survival		Cancer-specific survival	
	Adjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Survival according to duration of TNF inhibitor therapy received in year 1				
Colorectal cancer (n=514)				
TNF inhibitor <6 months (n=47)	0.96 (0.54-1.69)	<u>0.88</u>	2.05 (0.65-6.43)	<u>0.22</u>
TNF inhibitor ≥6 months (n=33)	0.45 (0.16-1.25)	<u>0.13</u>	NA	NA
Lung cancer (n=864)				
TNF inhibitor <6 months (n=66)	0.80 (0.55-1.18)	<u>0.27</u>	0.54 (0.22-1.34)	<u>0.19</u>
TNF inhibitor ≥6 months (n=36)	0.73 (0.42-1.25)	<u>0.25</u>	0.41 (0.13-1.30)	<u>0.13</u>
Prostate cancer (n=603)				
TNF inhibitor <6 months (n=56)	0.54 (0.19-1.54)	<u>0.25</u>	NA	NA
TNF inhibitor ≥6 months (n=64)	0.80 (0.44-1.44)	<u>0.45</u>	NA	NA

Landmark 2years (TNFi <12m vs ≥12m)
Control: TNFi(-), No-DMARDs

	Overall survival		Cancer-specific survival	
	Adjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Colorectal cancer (n=395)				
TNF inhibitor <12 months (n=42)	0.95 (0.47-1.89)	<u>0.88</u>	1.12 (0.26-4.91)	<u>0.88</u>
TNF inhibitor ≥12 months (n=25)	0.52 (0.16-1.70)	<u>0.28</u>	NA	NA
Lung cancer (n=550)				
TNF inhibitor <12 months (n=57)	0.72 (0.46-1.12)	<u>0.15</u>	0.77 (0.30-1.99)	<u>0.59</u>
TNF inhibitor ≥12 months (n=21)	0.63 (0.30-1.36)	<u>0.24</u>	0.43 (0.06-3.28)	<u>0.41</u>
Prostate cancer (n=478)				
TNF inhibitor <12 months (n=52)	0.64 (0.25-1.64)	<u>0.35</u>	NA	NA
TNF inhibitor ≥12 months (n=52)	1.27 (0.59-2.70)	<u>0.54</u>	NA	NA

Landmark 3 years (TNFi <12m vs ≥12m)
Control: TNFi(-), No-DMARDs

	Overall survival		Cancer-specific survival	
	Adjusted HR (95% CI)	p value	Adjusted HR (95% CI)	p value
Colorectal cancer (n=288)				
TNF inhibitor <12 months (n=34)	0.75 (0.34-1.65)	<u>0.48</u>	0.63 (0.07-5.51)	<u>0.68</u>
TNF inhibitor ≥12 months (n=22)	0.31 (0.07-1.28)	<u>0.10</u>	NA	NA
Lung cancer (n=365)				
TNF inhibitor <12 months (n=36)	0.64 (0.35-1.14)	<u>0.13</u>	1.14 (0.34-3.83)	<u>0.84</u>
TNF inhibitor ≥12 months (n=21)	0.68 (0.32-1.48)	<u>0.34</u>	0.60 (0.08-4.42)	<u>0.61</u>
Prostate cancer (n=377)				
TNF inhibitor <12 months (n=41)	0.39 (0.09-1.61)	<u>0.19</u>	NA	NA
TNF inhibitor ≥12 months (n=43)	1.48 (0.71-3.09)	<u>0.39</u>	NA	NA

- 全生存率・がん特異的生存率ともに有意差はなかった
- 一部のがん特異的生存率モデルではイベント数（死亡例）が少なく解析ができず

Discussion

- 本研究ではRAにおいてTNFi使用が診断直後の大腸癌/肺癌/前立腺癌の生存率に悪影響する根拠は得られなかった
- 先行研究の治療開始までの期間
がん寛解後のbDMARD治療までの待機期間：
 - 6か月以上¹⁾
 - 1年以上²⁾
 - 5年以上³⁾⁻⁴⁾→ これらの研究ではがんの長期寛解後にTNFiを開始した患者が対象.
- 本研究はがん診断直後の患者(inception cohort)を対象
→がん診断直後のTNFi使用の安全性の新たな知見を得る可能性がある

1. Ann Intern Med 2018; 169: 291–99.
2. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2403–11.
3. JAMA Dermatol 2016; 152: 164–72.
4. Ann Rheum Dis 2016;75: 1272–78.

Discussion : GCの影響

- RA患者ではGC治療が死亡率↑と関連¹⁾
- 慢性的GC使用は代謝/心血管系に悪影響を及ぼし生存率低下と関連²⁾³⁾
- 免疫抑制作用により感染リスクが増加し予後を悪化させる可能性⁴⁾
- ただし本研究ではGC使用目的が特定できず(RA治療, 化学療法の補助, がん関連症状の管理など)
- 局所or領域がんの患者のみを対象としがん進行度や治療影響を調整済
- GCは抗腫瘍免疫応答を阻害し, がん進行や再発促進の可能性もある^{5) 6)}

1. Ann Rheum Dis 2015; 74: 415–21.
2. PLoS Med 2020; 17: e1003432.
3. Ann Intern Med 2004; 141: 764–70.
4. Ann Intern Med 2020; 173: 870–78.
5. Lancet Oncol 2006; 7: 425–30.
6. Cancer Prev Res (Phila) 2020; 13: 1017–26.

Discussion：本研究の強み

- RA患者における，がん診断後3年間のTNFiと生存率の関連を調査した初の人口ベースコホート研究であること
- RAと新規がん(incident cancer)の最大規模の研究
- 各がん種(大腸・肺・前立腺)を個別に解析
- TNFiの治療期間を評価

Limitation

- RA重症度は評価できていない
- 本研究ではTNFiとICIの相互作用を評価できなかった(研究期間中のICI適応が転移性癌のみ承認だったため)
- 対象は3種類のがん（大腸・肺・前立腺）のみであり他のがんには一般化できない
- 進行がん患者は対象外であり転移がある患者には本研究の結果は適用できない