

L. V. Demidov, G. Y. Kharkevitch, I. V. Timofeev

MANAGEMENT OF PARANEOPLASTIC VASCULITIS BY IL-2 IN PATIENT WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

Most case reports of paraneoplastic vasculitis have been associated with hematologic malignancies rather than with solid tumors. Various treatment principles of paraneoplastic vasculitis have been proposed for tumor-associated vasculitis, including prednisolone and cytostatic drugs. Interleukin-2 (IL-2) monotherapy provides superior objective response rates and survival benefits as compared with chemo-, hormonotherapy in renal cell carcinoma. We describe a 55-year-old man with an advanced renal cell carcinoma (RCC) and paraneoplastic vasculitis who was treated with high doses of recombinant IL-2 (Roncoleukin[®]). Despite RCC progression, skin manifestations of vasculitis resolved after first infusion. Deep venous thrombosis regressed in a middle of immunotherapy course. We suppose that IL-2 activated suppressor system of control including antigen-specific immunosuppression.

Key words: paraneoplastic vasculitis, interleukin-2, immunotherapy, renal cell carcinoma

Л. В. Демидов, Г. Ю. Харкевич, И. В. Тимофеев

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ. СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЛ-2 ИММУНОТЕРАПИИ

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Паранеопластический васкулит – довольно редкая разновидность паранеопластического синдрома, чаще выявляемого при гемобластозах, чем при солидных опухолях. Существуют различные взгляды на тактику ведения больных паранеопластическим васкулитом. В статье описывается клинический случай паранеопластического васкулита, успешно излеченного интерлейкином-2 без применения цитостатической терапии и преднизолона на фоне прогрессирования основного заболевания – рака почки.

Ключевые слова: паранеопластический васкулит, рак почки, ИЛ-2

Паранеопластический синдром – неспецифический процесс, сопровождающий злокачественное новообразование, но не связанный с прямым воздействием опухоли или компрессией органов её метастазами. Паранеопластические синдромы, по данным различных авторов, встречаются у 5-10 % онкологических больных. Наиболее часто с этим заболеванием сочетаются гемобластоzy, рак легкого, почки, поджелудочной железы, желудка, а также молочной железы и простаты [1]. Паранеопластические синдромы были описаны давно, но пристальное внимание на эту патологию стали обращать с 60-х гг. прошлого века, когда стали возможными широкие клинико-диагностические исследования. В это же время получил распространение и сам термин. Им стали обозначать симптомокомплексы, обусловленные опосредованным (гуморальным и др.) влиянием опухоли на обмен веществ, механиз-

мы иммунитета и функциональную активность регуляторных систем организма.

Васкулит – это заболевание, в основе которого лежит поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к ишемическим изменениям тканей и органов. Вторичные васкулиты бывают инфекционной, аллергической, лекарственной, ревматической, паранеопластической природы [2].

Паранеопластическое поражение сосудов по типу васкулита – достаточно редкое явление.

На сегодняшний день единой теории патогенеза паранеопластического васкулита (ПВ) не существует. Однако большинство авторов склоняются к аутоиммунным механизмам развития васкулита с отложением иммунных комплексов «опухолевый антиген+антитело» в стенке сосудов различного калибра и последующим развитием воспаления и некроза. Методом прямой иммуофлюоресценции в

сосудистой стенке при опухолевых заболеваниях выявляются включения IgM и C₃-фракции компонента [23]. Кроме комплемент-зависимой цитотоксичности, реализуется клеточная цитотоксичность, осуществляемая различными клетками воспаления, включая нейтрофилы. Одним из важных механизмов аутоиммунного процесса считается перекрестная реакция между антигенами опухолевой и эндотелиальной клетки. При таком варианте в стенке сосудов выявляют фибриновые депозиты. Доказательством аутоиммунной природы ПВ является определение в высоком титре аутоиммунных антител, таких, как антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антинуклеарные антитела (ANA) и антифосфолипидные антитела [17].

Другим значимым иммунологическим механизмом патогенеза ПВ является цитокиновое повреждение стенки сосуда. Фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) – два основных цитокина, влияющие на состояние эндотелия. ФНО α , действие которого, в первую очередь, направлено против опухоли, повреждает эндотелий сосудов, что ведет к тромбозу с развитием в поврежденном участке васкулита. Кроме того, указанный цитокин стимулирует образование свободных форм кислорода и перекисное окисление фосфолипидов мембраны эндотелия. Эффекты ИЛ-1 связаны с эффектами ФНО α . ИЛ-1 вызывает на эндотелиоцитах экспрессию рецепторов молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина, которые, в свою очередь, играют ключевую роль во взаимодействии иммунных клеток с клетками эндотелия. В норме такое взаимодействие способствует проникновению иммунных клеток в ткань через сосуд и его миграции к очагу инфекции. Извращенный иммунный ответ на опухолевые антигены приводит к дегрануляции прилипших к эндотелию клеток (чему также способствует ИЛ-1) с развитием воспаления и некроза стенки. К фактору некроза опухоли и ИЛ-1 присоединяется ИЛ-6, “отвечающий” за синтез антител, что, безусловно, усугубляет иммунно-воспалительный процесс. В то же время в эксперименте ФНО α и ИЛ-1, вводимые животным с аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет, волчанка, ревматоидный артрит), смягчали проявления этого процесса [3]. По-видимому, результат эксперимента можно объяснить нормализацией элементов супрессивной сети иммунных клеток (принцип обратной связи) без какого-либо эндогенного повышения уровня кортикостероидов. Это свидетельствует о нарушениях в системе цитокинов (основное супрессивное аутоиммунное действие принадлежит трансформирующему фактору роста- β и ИЛ-10) [10].

И, наконец, сторонники неиммунных теорий патогенеза ПВ объясняют воспаление в стенке сосуда воздействием на эндотелиальный слой медиаторов и субстанций, вырабатываемых самой опухолью [8].

Таким образом, можно говорить о схожести механизмов патогенеза ПВ и аутоиммунного васкулита. Отличием патогенеза ПВ от патогенеза аутоиммунного васкулита является наличие триггерного фактора – опухолевого антигена, на который система иммунитета отвечает каскадом иммунологичес-

ких реакций, повреждающих опухолевую клетку и эндотелиоцит.

Характер кожных изменений при паранеопластическом васкулите:

- 1.Пурпура;
- 2.Макуло-папулярная сыпь;
- 3.Уртикарная сыпь;
- 4.Петехиальная сыпь;
- 5.Язва.

Характер сыпи при паранеопластическом васкулите может быть самым разнообразным. Авторы не связывают тип высыпаний с определенным гистологическим видом опухоли или ее локализацией [7]. Более того, элементы сыпи при паранеопластическом васкулите могут переходить один в другой, что является диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать ПВ от первичных васкулитов, изменение сыпи при которых не характерно.

В отделении иммунологии и ревматологии Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (Мехико) было проведено крупное исследование [20]. Из 222 пациентов с васкулитом у 11 васкулит оказался ассоциированным с опухолью: у 7 больных выявлены гемобластозы, у 4 – солидные опухоли. В 4 случаях васкулит был ранним предшественником опухоли. У 9 пациентов васкулит являлся кожным; вовлечение сосудов кишки имело место в 2 случаях и сопровождалось острейшими перитонеальными болями.

Результаты исследования в M.D. Anderson Cancer Center также свидетельствуют о первостепенном значении опухолей крови в генезе паранеопластических васкулитов [11]. Тем не менее из проанализированных 36 случаев паранеопластических васкулитов при солидных опухолях в структуре преобладали немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, почечно-клеточный рак. В 71 % случаев манифестация васкулита наблюдалась задолго до клинических проявлений первичной опухоли или ее рецидива после хирургического вмешательства. Как правило, васкулитом сопровождаются медленно прогрессирующие опухоли, такие, как рак молочной и предстательной железы. После удаления опухоли симптоматика васкулита разрешается, но специалисты M.D. Anderson Cancer Center рекомендуют включать кортикостероиды или циклофосфамид в схему лечения для более быстрой регрессии васкулита. Если у больного имеет место диссеминация опухолевого процесса и первичная опухоль не может быть удалена, обязательно назначаются преднизолон и цитостатическая терапия циклофосфамидом.

В другом американском исследовании у 13 пациентов с лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями был выявлен кожный васкулит, который у 10 больных в течение 10 месяцев являлся единственным проявлением опухоли [8]. Пурпура и макулярная сыпь составляли 69 % всех кожных изменений. Ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела Кумбса, HbS-антиген выявлены не были. Криоглобулины в высоком титре определялись у 2 больных, а сывороточные фракции C₃- и C₄-компле-

мента – у 1 из 9 обследуемых по этому показателю. В гистологическом материале кожно-мышечного столбика, полученного при биопсии, выявлена массивная инфильтрация стенки сосуда нейтрофилами, некроз и деструкция. У 4 пациентов в гистологическом материале также наблюдалась периваскулярная инфильтрация мононуклеарными клетками. Как правило, поражены были сосуды мелкого калибра. Иммунофлюоресцентный анализ показал отсутствие IgG, IgM, IgA в эндотелиальном слое, а также C₃- и C₄- фракции комплемента у всех обследуемых. После химиотерапии лимфо- и миелопролиферативных заболеваний васкулиты регрессировали.

Возможно развитие кожного васкулита при раке яичников [15].

В подавляющем большинстве исследований сообщается о лейкоцитокластическом васкулите (ЛКВ), известном также как гиперсенситивный васкулит, аллергический васкулит, аллергический ангиит [15; 16]. Это клинко-патологическая разновидность поражения мелких сосудов характерно не только для злокачественных новообразований, но и для некоторых других вторичных васкулитов. Клинически ЛКВ проявляется эритематозными пятнами, пальпируемой пурпурой, локализующимися преимущественно на нижних конечностях. Возможно также в случаях интенсивной прогрессии опухоли развитие геморрагических булл с изъязвлением в рамках ЛКВ. Очень часто ЛКВ сопровождается волосато-клеточный лейкоз [21]. В исследовании Meijer-Jongna тромбоцитарные агрегаты при паранеопластическом ЛКВ по данным биопсии отмечались в 75 % случаев, во всех случаях выявлена периваскулярная инфильтрация и высокое содержание секреторных продуктов тромбоцитов, повреждающих сосудистую стенку [13].

По данным Institute of Hematology, University of Catania (Italy), из 315 пациентов с неходжкинскими лимфомами в 5 случаях выявлен кожный васкулит [14]. Лимфогранулематоз также может ассоциироваться с ЛКВ [19]. Naschitz J. et al. свидетельствуют о паранеопластическом генезе ЛКВ у людей с ЛКВ старше 50 лет [16].

Но не только кожные васкулиты могут сочетаться с опухолями. Описан случай системного некротизирующего васкулита с повышением титра ANCA, предшествующего аденокарциноме легкого, у 68-летнего мужчины. При лечении кортикостероидами и циклофосфаном наблюдался клинический эффект, а также отмечалось снижение титра ANCA. 4 месяца спустя больной потерял в весе, появились дисфагия, афония, слабость. При КТ выявлена опухоль легкого, гистологически – аденокарцинома [6].

Гранулематоз Вегенера как паранеопластический процесс с повышением ANCA описан при Т-клеточной и других неходжкинских лимфомах, почечно-клеточном раке [12; 18; 22].

Но при системных, длительно существующих васкулитах, развивающихся задолго до клинических проявлений опухоли, требуется уточнить их генез: паранеопластический или иммуносупрессивный. Имеется много сообщений о случаях заболе-

вания раком после курса лечения иммуносупрессантами (особенно циклофосфаном, азатиоприном, хлорбутином) [4; 5; 9]. Риск развития гемобластозов и солидных опухолей особенно высок в группе пациентов, получающих циклофосфан в суммарной дозе выше 85 г.

Приводим собственное наблюдение:

Больной Л., 55 лет 06.2002 поступил в одну из городских клинических больниц г. Москвы с жалобами на продуктивный кашель, одышку, повышение температуры тела до 38 °С, геморрагические высыпания в области голеностопных суставов. После рентгенологического исследования был поставлен диагноз крупозной пневмонии и начата антибактериальная терапия (Роцефин 2 г/сут). Эффекта от терапии не было – лихорадка неправильного характера оставалась, одышка прогрессировала.

Кроме того, больной стал жаловаться на чувство онемения и похолодания в дистальных отделах правой нижней конечности. При доплерографии выявлен тромбоз глубоких вен преимущественно правой нижней конечности. Проводилось лечение фраксипарином, на фоне которого парестезии уменьшились, но субфебрильная температура тела, одышка и слабость сохранялись.

Через месяц пациент вновь отметил появление геморрагической сыпи на голенях обеих конечностей. Возобновляется антигеморрагическая терапия гепарином, геморрагии регрессировали на 10-й день лечения. На протяжении последующих 4 месяцев – несколько эпизодов госпитализации в связи с обострениями легочного процесса, а также тромбоза вен нижних конечностей. В конце ноября 2002 г. на голенях снова появляются высыпания. Из-за парестезий в нижних конечностях больной самостоятельно не передвигался. При УЗИ обнаружено объемное образование 7,0×7,0 см в правой почке.

Больной направлен в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. При полном обследовании выявлен диссеминированный рак правой почки (в нижней трети, размером 7,0×7,5 см) с опухолевым тромбозом нижней полой и правой почечной вен, тромбозом правой подвздошной и бедренной вен, трактовавшимся как паранеопластический, с метастазами в правое легкое и печень, правосторонним опухолевым плевритом с ателектазом нижней доли легкого. На голенях обеих нижних конечностей определялась сосудистая пурпура.

Учитывая тромбоз бедренной вены (паранеопластический), тромбоцитоз (до 6000/10⁹) и типичные кожные признаки в виде сосудистой пурпуры, высказано предположение о паранеопластическом васкулите у больного раком почки.

Согласно литературным данным, одним из видов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака является интерлейкин-2 (ИЛ-2), иммунотерапия, эффективность которой составляет 15-40 %. Больной был госпитализирован в отделение биотерапии опухолей РОНЦ РАМН. При поступлении в отделение состояние больного тяжелое, самостоятельно не передвигается из-за болей в нижних ко-

нечностях, связанных с тромбозом глубоких вен. Назначен курс системной и внутриплевральной иммунотерапии Ронколейкином® (рекомбинантный ИЛ-2, ВІОТЕСН). На следующий день после первой инфузии ИЛ-2 (3 мг в течение 4 ч) наблюдалась полная регрессия кожных проявлений васкулита (исчезла сосудистая пурпура), а в середине курса регрессировал паранеопластический тромбоз глубоких вен конечностей. Преднизолон и цитостатики не использовались. После лечения отмечена положительная динамика: полностью исчезли боли, высыпания на коже нижних конечностей, нормализовалась температура тела. Пациент самостоятельно передвигался и обслуживал себя.

В данном случае эффективность ИЛ-2 при васкулите у этого больного можно объяснить непосредственным влиянием на опухолевый процесс или участием цитокина в сложных механизмах патогенеза паранеопластического васкулита. Учитывая, что эффекта ИЛ-2 на опухолевый процесс получено не было (происходила дальнейшая прогрессия рака почки – увеличение размеров первичного очага и метастазов, появление новых очагов метастазирования) и принимая во внимание регрессию сосудистой пурпуры уже после первого введения Ронколейкина, можно предположить влияние цитокина на патогенез ПВ. Вероятно, ИЛ-2, воздействуя на клетки-мишени, привел к активации системы супрессивного контроля, в частности антигенспецифической супрессии со стороны Т-клеток. Также нельзя отрицать участия ИЛ-2 в системе обратной связи между цитокинами и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мари Э. Вуд, Пол А. Баш. Секреты гематологии и онкологии. – Бином, 2001. – С. 337–340.
2. Семенова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты // Русский врач. – 2001. – С. 48–89.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – Мир, 2000. – С. 521–522.
4. Anonymous. Wegener's granulomatosis and lethal midline granuloma // Rhinol-Suppl. – 1992. – Vol. 14. – P. 269–273.
5. Baltus J.M., Boersma J.W. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up // Ann. Rheuma Dis. – 1983. – Vol. 42. – P. 368–373.
6. Callen J.P. Cutaneous vasculitis: relationship to systemic disease and therapy // Curr. Probl. Dermatol. – 1993. – Vol. 5. – P. 50–80.
7. Ekenstam Eaf; Callen J.P. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice // Arch. Dermatol. – 1984. – Vol. 120(4). P. 484–489.
8. Greer J.M., Longley S., Edwards N.L. et al. Vasculitis associated with malignancy: experience with 13 patients and literature review // Medicine. – 1988. – Vol. 67. P. 220–230.
9. Kahn M.F., Arlet J., Bloch-Michel H., Caroit M. Leucemies aigues apris traitement par agents cytotoxiques en rhumatologie. 19 observations ches 2006 patients // Nour Press Med. – 1979. – Vol. 8. P. 1393–1397.
10. Kurzrock R. Vasculitis and cancer // Clin. Dermatol. – 1993. – Vol. 11(1). – P. 175–187.
11. Kurzrock R., Cohen P.R., Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors // Arch. Intern. Med. – 1994. Vol. 154. P. 334–340.
12. Mayet W.J. et al. A human renal cancer line as a new antigen source for the detection of antibodies to cytoplasmic and nuclear antigens in sera of patients with Wegener's granulomatosis // J. Immunol. Methods. – 1991. – Vol. 143(1). – P. 57–68.
13. Meijer-Jorna L.B., Mekkes J.R., Van Der Wal A.C. Platelet involvement in cutaneous small vessel vasculitis // J. Cutan. Pathol. – 2002. – Vol. 29(3). – P. 176–180.
14. Milone G., Stagno F., Guglielmo P. et al. Cutaneous vasculitis in non Hodgkin's lymphoma // Haematologica. – 1995. – Vol. 80(6). – P. 529–531.
15. Mitchell E., Stashower. Ovarian cancer presenting as leukocytoclastic vasculitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. Vol. 40. P. 287–289.
16. Naschitz J.E., Yeshurun D., Eldar S., Lev L.M. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders // Cancer. – 1996. – Vol. 77(9). – P. 1759–1767.
17. Navarro J.F., Quereda C., Rivera M., Navarro F.J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis // Postgrad. Med. J. – 1994. – Vol. 70(823). – P. 373–375.
18. Noorduyt L.A., Torenbeek R., van der Valk et al. Sinonasal non-Hodgkin's lymphomas and Wegener's granulomatosis: a clinicopathological study // Virchows Arch a Histopathol. – 1991. – Vol. 418(3). P. 235–240.
19. Pavlidis N.A., Klouvas G., Tsokos M., Bai M. et al. Cutaneous lymphocytic vasculopathy in lymphoproliferative disorders – a paraneoplastic lymphocytic vasculitis of the skin // Leuk. Lymphoma. – 1995. – Vol. 16(5-6). – P. 477–482.
20. Sanchez Guerrero J., Gutierrez Urena S., Vidaller A. et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature // J. Rheumatol. – 1990. – Vol. 17. P. 1458–1462.
21. Sherine E. Gabriel., Doyt L., Conn., Robert L. Phyliky et al. Vasculitis in Hairy Cell Leukemia: Review of Literature and Consideration of Possible Pathogenic Mechanisms // J. Rheumatol. – 1986. – Vol. 13. – P. 1167–1172.
22. Thomas R., Vuitch F., Lakhanpal S. Angiocentric T cell lymphoma masquerading as cutaneous vasculitis // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21(4). – P. 760–762.
23. Weedon D. Weedon's Skin Pathology. – Churchill Livingstone, 1997.