

Риск злокачественных новообразований при IgG4-ассоциированной болезни

Ю.А.Кучерявый, И.В.Маев

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Совсем недавно IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ; IgG – иммуноглобулин G) превратилась в самостоятельную нозологическую форму с неизвестной пока этиологией и мультиорганным синхронным или метастатическим вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом. История открытия IgG4-АБ занимает более века и характеризуется рядом важнейших наблюдений и исследований, оценить которые по достоинству мы смогли только спустя десятилетия. Болезнь Микулича, семейный мультифокальный фибросклероз, лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит, аутоиммунный панкреатит (АИП) и многие другие термины, встречающиеся в мировой литературе в течение последнего века, описывали сотни необычных наблюдений, истинной формой которых с позиций современной науки является IgG4-АБ [5].

Как это ни покажется странным, но в открытии IgG4-АБ большая роль отводится поджелудочной железе (ПЖ). От первых теоретических работ конца 1950-х годов, пытавшихся теоретически обосновать аутоиммунные механизмы в патогенезе хронического панкреатита (ХП) [29], до малых серий наблюдений больных с атипичным течением ХП, сопровождающегося гипергаммаглобулинемией, в 1960-х годах [25] крепла гипотеза об аутоиммунном компоненте патогенеза некоторых типов ХП или неоднородности самой нозологической формы ХП [9]. Термин АИП впервые был предложен К.Yoshida и соавт. [31] только в 1995 г. и стал прототипом IgG4-ассоциированного АИП (в дальнейшем – 1-й тип АИП) [5]. Еще 15 лет тому назад имелись только единичные англоязычные публикации на тему АИП. Первая работа обзорного характера в отечественной периодической печати датируется 2004 г. [6], а первые клинические случаи описаны еще позже [2, 8]. Общее количество информативных публикаций в России, посвященных этой проблеме, до сих пор едва превышает десяток [5]. За рубежом, напротив, интерес к АИП с каждым годом возрастал. Динамика роста публикаций до 100 и более статей в год сочеталась как с дискусионными изменениями представлений об АИП, так и с появлением более новых и усовершенствованных алгоритмов диагностики заболевания, в то время как информированность практикующих врачей оставалась (а в России до сих пор остается) низкой [5, 9].

Эпохальное открытие в истории IgG4-АБ принадлежит Н.Namano и соавт. [12], впервые выявивших увеличение сывороточных концентраций IgG4 у японских пациентов с АИП. Данное открытие вызвало оживленный интерес исследователей со всего мира, что отразилось на растущем числе публикаций о вновь выявляемых случаях АИП, ассоциированных с повышенным серологическим уровнем IgG4, большая часть которых принадлежала перу японских ученых [5]. Систематизация быстро накапливаемых данных, особенно с учетом широкомасштабного применения иммуногистохимических исследований, способствовала четкому формированию представлений о гистологической картине АИП, характеризовавшейся перидуктальной воспалительной инфильтрацией преимуще-

ственно CD4-позитивными Т-лимфоцитами, IgG4-позитивными плазматитами, сториоформным (формирующим специфический рисунок, напоминающий цинновку) фиброзом с атрофией ацинарной ткани, часто приводящей к стенозу главного панкреатического протока [1]. Это оказало влияние на смену исходных представлений об АИП как о системном заболевании с обязательным вовлечением ПЖ [3, 10] на мультиорганный воспалительный процесс, характеризующийся грубыми фиброзными изменениями и интенсивной воспалительной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками. На сегодняшний день в литературе можно встретить три термина, несколько шире определяющие IgG4-АБ [5]:

- IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь;
- системный IgG4-ассоциированный плазматитарный синдром;
- IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром.

Нельзя не заметить, что все приведенные термины удовлетворяют современным представлениям об IgG4-АБ, включая понятие о [1, 5]:

- IgG4-ассоциации;
- системности поражения;
- общности морфологии (лимфоплазматитарная инфильтрация и фиброз).

В контексте множества генетических, вирусных, грибковых, антигенассоциированных и многих других теорий и гипотез канцерогенеза особенно интересно рассматривать IgG4-АБ в рамках заболевания, повышающего риск злокачественных новообразований. Действительно, хроническое воспаление и фиброз повышают риск развития рака ПЖ [7] и печени [4] без учета этиологии заболевания. А что, если однотипный воспалительный процесс, способный захватить любые ткани, прогрессирующий чрезвычайно быстро и поражающий преимущественно лиц старше 60 лет, может быть причиной злокачественного поражения, по крайней мере ряда таких случаев? Может ли быть часть случаев первично-множественного рака, не сцепленных с явными генетическими дефектами (например, при синдроме Лейтца–Егерса), следствием недиагностированного вовремя IgG4-мультиорганный процесса, особенно склонного к субклиническому течению?

Ответа на эти вопросы пока нет отчасти потому, что публикации об ассоциации IgG4-АБ с развитием злокачественных новообразований стали появляться не так давно. Отчасти этот вопрос интересен и с позиции имитации IgG4-ассоциированным очаговым процессом опухолевого поражения любой локализации, часто представляющимся неоперабельным (чаще местно-распространенным, реже диссеминированным), включая ПЖ [26], желчный пузырь [20], тонкую кишку [11], плевру [18], орбиту [17], почки [23] и надпочечник [21], а также многие другие локализации.

Возвращаясь к вопросу ассоциации IgG4-АБ и риска канцерогенеза, следует отметить, что в первых работах отмечалась лишь взаимосвязь АИП и рака разных локализаций, включая ПЖ [13, 24]. Так, среди 42 пациентов с АИП были выявлены 3 (7,1%) случая злокачественных новообразований – рак ПЖ, легких и миелолейкоз [13].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с IgG4-АБ и злокачественными новообразованиями в процессе проспективного наблюдения [14]

Возраст на момент включения	Пол (м/ж)	Тип IgG4-АБ	Вид опухоли	Период до диагностики злокачественного процесса, мес	Сахарный диабет (да/нет)	Терапия стероидами (да/нет)
72	м	Сиалоаденит	Рак легких	12	Да	Нет
70	м	АИП	Рак легких	20	Да	Да
59	м	АИП + РПФ	Рак легких	26	Да	Нет
76	м	АИП	Рак легких	32	Да	Да
73	м	АИП	Рак легких	88	Да	Да
55	м	АИП	Рак желудка	128	Нет	Да
58*	м	АИП	Рак желудка	43	Да	Да
58*	м	АИП	Рак ПЖ	119	Да	Да
70	м	АИП	Рак ПЖ	162	Да	Нет
71	м	АИП	Рак желчных путей	20	Да	Да
77	м	Сиалоаденит	Рак почки	10	Да	Нет
69	ж	РФП	Рак молочной железы	24	Да	Нет
65	м	АИП + IgG4-СХ	Рак языка	186	Да	Да
66	м	АИП + РПФ	Меланома	86	Да	Да
70	ж	АИП	Острый миелолейкоз	26	Да	Да

Примечание. РФП – ретроперитонеальный фиброз; IgG4-СХ – IgG4-склерозирующий холангит.

*Рак желудка и ПЖ развились метастатически у 1 пациента.

Таблица 2. Факторы риска малигнизации у лиц с IgG4-АБ [14]

Параметры	Малигнизация	Нет малигнизации	Достоверность отличий, p
Возраст манифестации IgG4-АБ, лет	67,9±6,6	64,1±10,1	0,179
Пол (м/ж)	12/2	78/21	0,731
Сахарный диабет (+/-)	13/1	56/43	0,0084
Уровень IgG4 в крови, мг/дл	645	566	0,604

К. Kubota и соавт. описали 2 случая рака ПЖ и 2 случая других локализаций (молочная железа и прямая кишка), при этом частота рака у больных АИП составила 20% [19]. К. Takuma и соавт. сообщили о возникновении рака у 6 (12%) из 50 пациентов с АИП (рак легких у 4 пациентов, а также по 1 случаю рака пищевода и предстательной железы) [28]. Аналогичная частота малигнизации была отмечена в крупном исследовании, включавшем 106 (10,4%) больных IgG4-АБ [30]. В двух недавних небольших исследованиях констатированы высокие показатели стандартизированной заболеваемости злокачественными новообразованиями у больных IgG4-АБ в целом [30], селективных когортах пациентов с болезнью Микулича [30] и АИП [27].

На текущий момент описана ассоциация IgG4-АБ с эпителиальными [13, 14, 19, 22, 28] и мезенхимальными [13–17] опухолями разной локализации.

Развитие рака ПЖ на фоне АИП теоретически возможно, однако почему АИП повышает риск развития неоплазий других органов? Возможно, данная взаимосвязь обусловлена процессами хронического воспаления и фиброза, наблюдаемыми у больных с IgG4-АБ, включая АИП, повышающими риск развития злокачественных новообразований [14]. В то же время возраст пациентов с IgG4-АБ может являться самостоятельным фактором риска опухолей разных локализаций. Действительно, достаточно сложно оценить взаимосвязь рака и IgG4-АБ в случае одновременной диагностики. Так, в одной из наиболее значительных серий наблюдений, включавших 126 пациентов с IgG4-АБ, общая частота злокачественных новообразований составила 16,7% (21 случай), развившихся к моменту диагностики IgG4-АБ, в том числе у 14 пациентов в отсроченном периоде и у 7 – при одновременном выявлении с IgG4-АБ (66,7 и 33,3% соответственно) [14]. В данном исследовании можно отметить крупную серию проспективного наблюдения, включавшую 113 пациентов с IgG4-АБ (90 мужчин и 23 женщины, средний возраст на момент включения 65 лет), наблюдавшихся не менее 6 мес

(в среднем 73 мес; диапазон 7–204 мес). IgG4-АБ характеризовалась поражением [14]:

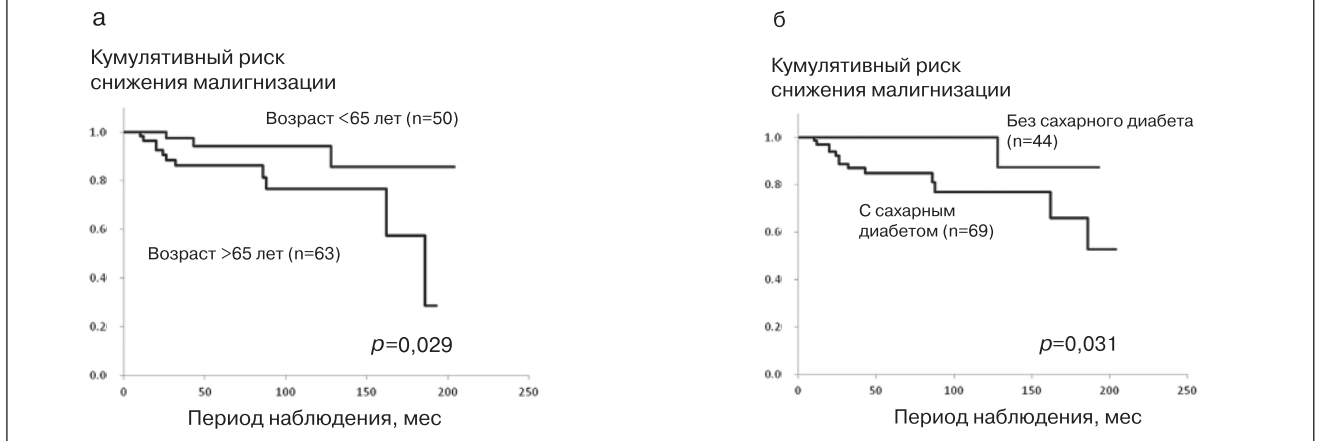
- ПЖ (АИП) – 82 (72,6%) пациента;
- слюнных и/или слезных желез – 22 (19,5%) пациента;
- аорты, включая забрюшинный процесс, – 20 (17,7%) пациентов;
- внепанкреатической части билиарного тракта – 9 (8%) больных;
- легких – 3 (2,7%) пациента;
- глаз – 2 (1,8%) случая;
- твердой мозговой оболочки – 1 (0,89%) случай.

В 5 (4,4%) случаях отмечено 3 локализации IgG4-АБ, у 16 (14,2%) пациентов было выявлено по 2 поражения. Ряд случаев характеризовался метастатическим поражением ПЖ в динамике проспективного наблюдения, что в целом составило 95 (84%) наблюдений АИП. Авторами за время наблюдения выявлено 14 (12,4%) случаев опухолевого поражения, представленных в табл. 1. Возраст >65 лет (n=53).

Графики на рисунке подтверждают взаимосвязь возраста и сахарного диабета с риском малигнизации у больных IgG4-АБ. Мультивариативный анализ также продемонстрировал, что риск малигнизации у больных IgG4-АБ достоверно возрастает в возрасте старше 65 лет (риск 3,82; 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–14,2; p=0,045) и при наличии сахарного диабета (риск 6,71; 95% ДИ 0,87–51,5; p=0,067) [14].

Таким образом, у больных с IgG4-АБ имеется повышенный риск развития злокачественных опухолей разных локализаций, примерно в 3,5 раза превышающий таковой в общей популяции. Риск малигнизации повышается с возрастом и при наличии сахарного диабета (табл. 2). Особенности клинического течения, имитирующего опухоли любой локализации, могут вызывать сложности формирования показаний к хирургическому лечению в случае затруднений дооперационной гистологической верификации диагноза, например при поражении ПЖ и билиарного тракта. Поэтому знание об IgG4-АБ, использование международ-

Кривые Каплана–Майера, сравнивающие риск злокачественного новообразования в разных возрастных группах (а) и в зависимости от наличия сахарного диабета (б) при IgG4-АБ [14].



ные критерии диагностики позволяют надеяться на увеличение числа диагностированных случаев IgG4-АБ до инвазивных вмешательств и объемных хирургических резекций. Важно знание клиницистами и факта возможности полного обратного развития патологических изменений в ПЖ и других органах на фоне терапии кортикостероидами. При этом, по всей видимости, пациенты с IgG4-АБ все равно остаются подверженными риску злокачественного поражения, причем не только того органа, где был верифицирован воспалительный процесс. Это формирует необходимость персонализированного диагностического скрининга у пациентов в течение многих лет после установления диагноза IgG4-АБ, в том числе и у лиц, характеризующихся полным обратным развитием воспалительного процесса.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

Литература

1. Буеверов А.О. Общие представления об IgG4-ассоциированной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014; 3: 3–12.
2. Губина А.В., Винокурова Л.В., Ефремов Л.И., Яшина Н.И. Аутоиммунный панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена. *Эксперим. клин. гастроэнтерология.* 2009; 7: 98–101.
3. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.):* 2007; 1: 7–13.
4. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 5: 3–11.
5. Кучерявый Ю.А., Буеверов А.О. История формирования представлений о IgG4-ассоциированной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014; 2: 15–22.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аутоиммунный панкреатит. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004; 6: 47–55.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы – цепь последовательных событий или самостоятельное заболевание? *Клин. мед.* 2005; 2: 12–6.
8. Маев И.В., Буеверов А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А. Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2007; 3: 19–30.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевт. арх.* 2012; 2: 56–61.
11. Coulier B, Montfort L, Beniuga G et al. Small bowel obstruction caused by peritoneal immunoglobulin g4-related disease mimicking carcinomatosis: case report. *Korean J Radiol* 2014; 15 (1): 66–71.

12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 732–8.
13. Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719–24.
14. Hirano K, Tada M, Sasabira N et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53 (3): 171–6.
15. Ishida M, Hodobara K, Yoshida K et al. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (11): 2560–8.
16. Kanda G, Ryu T, Shirai T et al. Peripheral T-cell lymphoma that developed during the follow-up of IgG4-related disease. *Intern Med* 2011; 50 (2): 155–60.
17. Kase S, Noda M, Ishijima K et al. IgG4-related inflammation of the orbit simulating malignant lymphoma. *Anticancer Res* 2013; 33 (6): 2779–83.
18. Kim DH, Koh KH, Oh HS et al. A case of immunoglobulin G4-related disease presenting as a pleural mass. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 76 (1): 38–41.
19. Kubota K, Iida H, Fujisawa T et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1142–51.
20. Lee YS, Lee SH, Lee MG et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer. *Gut Liver* 2013; 7 (5): 616–20.
21. Lymbtun K, Achab A, Lam V. IgG4 related pseudotumour (calcifying fibrous tumour) of adrenal gland. *Pathology* 2013; 45 (5): 519–21.
22. Migita K, Miyashita T, Mizuno A et al. IgG4-related epididymo-orchitis associated with bladder cancer: possible involvement of BAFF/BAFF-R interaction in IgG4-related urogenital disease. *Mod Rheumatol* 2014; 24 (1): 188–94.
23. Nofuji S, Shindo T, Mizuno A et al. A case of IgG4-related kidney disease mimicking a renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2013; 59 (8): 513–55.
24. Sab RP, Chari ST. Long term prognosis in IgG4-related systemic disease. *Curr Immunol Rev* 2011; 7: 239–45.
25. Sarles H, Sarles JC, Camatte R et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6 (6): 545–59.
26. Schmitz D, Klöppel G, Esinger W et al. IgG4-related systemic disease with autoimmune pancreatitis and lung involvement primarily presenting as pancreatic cancer with pulmonary metastases. *Z Gastroenterol* 2013; 51 (3): 290–5.
27. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610–7.
28. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T et al. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 146–52.
29. Thal AP, Murray MJ, Egner W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. *Lancet* 1959; 7083: 1128–9.
30. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (3): 414–8.
31. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–8.