ПОЧКИ
НИРКИ

УДК 616.24-006+616.61

ДУМАНСКИЙ Ю.В.[1], СИНЯЧЕНКО О.В.[1], СТОЛЯРОВА О.Ю.[2], СТЕПКО В.А.[1], ЕГУДИНА Е.Д.[3]
[1]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман
[2]Национальный институт рака, г. Киев
[3]Государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

ПОЧЕЧНЫЕ АСПЕКТЫ РАКА ЛЕГКИХ

Резюме. *Метастазы в почки, паранефральные забрюшинные лимфатические узлы и надпочечники наблюдаются соответственно у 2, 2 и 3 % от числа больных раком легкого, а в 6 % случаев осложнений радиохимиотерапии развивается острый тубулоинтерстициальный нефрит, что ухудшает выживаемость пациентов, зависит от формы и локализации первичного опухолевого процесса, степени его дифференциации, интегральной тяжести и применения в комплексном лечении противоопухолевых препаратов (таксанов).*
Ключевые слова: *рак, легкое, почки.*

Введение

В структуре онкологической заболеваемости лидирующие позиции занимает рак легкого (РЛ) [4, 6, 7], ежегодная смертность от которого в разных регионах планеты увеличивается на 5–15 % [9]. Существует общность взаимоотношений первичного и метастатического характера злокачественных новообразований легкого и почки («легкое в почку», «почка в легкое») [1, 3], а метастазы РЛ в почки и надпочечники наблюдаются у каждого шестого-седьмого больного [5]. Актуальность проблемы почечной патологии у таких пациентов возрастает в связи с тем, что ряд используемых при РЛ противоопухолевых химиотерапевтических препаратов обладает выраженным нефротоксичным действием [2, 11].

В настоящее время не изучены частота метастазирования в почки, надпочечники и забрюшинные паранефральные лимфатические узлы, характер такой патологии и острой нефропатии, индуцированной радиохимиотерапией, а также влияние на выживаемость больных РЛ, что стало целью и задачами данного исследования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (в среднем 59,20 ± 0,31 года). Среди этих пациентов было 887 (82,8 %) мужчин и 184 (17,2 %) женщины. Никто из больных ранее не был прооперирован по поводу РЛ, а после установления диагноза все пациенты получали лучевую терапию, 73,1 % из них — комбинированную радиохимиотерапию. Все пациенты находились в Национальном институте рака (г. Киев) с 2005 по 2015 год, где с момента начала и в течение дальнейшего наблюдения проводилось, помимо прочего, обследование почек (клинический анализ мочи, количественное исследование ее осадка, уровень креатинина в сыворотке крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта — Гольта).

Правосторонняя локализация РЛ констатирована в 59,9 % наблюдений, левосторонняя — в 38,9 %, двусторонняя — в 1,1 %. Поражение верхних долей легких установлено в 27,0 % случаев, нижних — в 15,3 %, верхненижней локализации слева — в 18,7 %, средневерхней — в 25,0 %, средненижней — в 1,4 %, средней доли — в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни имел место у 8,9 % от числа больных, а у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль

Адрес для переписки с авторами:
Думанский Юрий Васильевич
E-mail: oncologdopc@gmail.com

© Думанский Ю.В., Синяченко О.В., Столярова О.Ю., Степко В.А., Егудина Е.Д., 2016
© «Почки», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Панкоста — Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % — периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 17,6 % случаев, а немелкоклеточный — в 82,5 %, среди которых аденокарцинома констатирована в 38,8 % случаев от общего числа обследованных пациентов и в 47,1 % от числа лиц с немелкоклеточной формой, плоскоклеточная карцинома — соответственно в 33,4 и 40,5 %, крупноклеточная карцинома — в 10,2 и 12,3 %. IA стадия заболевания установлена у 0,3 % пациентов, IB — у 0,6 %, IIA — у 1,1 %, IIB — у 3,3 %, IIIA — у 35,1 %, IIIB — у 23,7 %, IV — у 36,0 %. Средний показатель дифференциации РЛ составил 1,190 ± 0,038 балла, интегральной стадийности — 5,870 ± 0,032 о.е., тяжести опухолевого процесса — 2,850 ± 0,024 ln о.е., которую оценивали по формуле: $\ln[T + N^2 + (\Sigma M)^2]$, где ln — десятичный логарифм, T — международный показатель характера первичной опухоли, N — международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, ΣM — сумма метастазов в отдаленных органах. Среднее число метастазов РЛ в лимфатические узлы составило 1,570 ± 0,030, а в отдаленные органы — 1,360 ± 0,037.

Для диагностики РЛ и его метастазов применяли методы обычной рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и сонографии (аппараты «Multix-Compact-Siemens», Германия, «Somazom-Emotion-6-Siemens», Германия, «Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды, «Envisor-Philips», Нидерланды), эзофагогастроскопии (фиброскоп «Olympus-GIF-Q20», Япония). Посредством иммуноферментного, биохимического и физико-химического анализа (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция, анализатор «Olympus-AU640», Япония, компьютерный тензиометр «PAT2-Sinterface», Германия) изучали в сыворотке крови уровень креатинина, а в моче — параметры фибронектина, β_2-микроглобулина, мочевой кислоты, поверхностного натяжения и модуля вязкоэластичности. У 2,0 % от числа больных отмечена сопутствующая хроническая болезнь почек I стадии (мочекаменная болезнь или хронический некалькулезный пиелонефрит).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии множественной регрессии (R), дисперсии (D), Стьюдента (t), Макнемара — Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

Метастазы в почки, надпочечники и паранефральные забрюшинные лимфатические узлы наблюдаются соответственно у 1,8, 3,4 и 2,0 % от числа больных РЛ. Необходимо отметить, что метастазирование в почки установлено только в группе мужчин ($\chi^2 = 4{,}01$; $p = 0{,}045$). Как свидетельствует выполненный дисперсионный анализ, развитие метастазов в почки, надпочечники и забрюшинные лимфоузлы при РЛ высокодостоверно зависело ($p < 0{,}001$) от интегральной тяжести опухолевого процесса (соответственно D = 36,65, D = 37,66, D = 28,44). На процессы метастазирования в почки влияла локализация опухолевого процесса в легких (D = 4,84; p = 0,028), а на поражение лимфоузлов — параметры дифференциации РЛ (D = 4,26; p = 0,04).

Обращал на себя внимание следующий факт: у 73,7 % от числа больных метастатическое поражение констатировано в правой почке, а в 84,2 % случаев первичное новообразование локализовалось в левом легком, то есть наблюдался некий «перекрест» сторон опухолевых изменений. Метастазы в 3/4 наблюдений располагались в верхнем полюсе почки, всегда были односторонними, в 89,5 % случаев проявлялись гематурией, в 52,6 % — появлением болевого синдрома (или его усиления у больных с сопутствующей хронической болезнью почек) в поясничной области и над фланками живота. Метастатическое поражение вовлекало в патологический процесс почечную паренхиму, а в каждом третьем случае — и лоханку.

Всем обследованным пациентам с РЛ выполняли лучевую терапию, а 73,1 % из них — и химиотерапию, используя препараты платины, подофиллотоксины, антиметаболиты, алкиланты, таксаны, камптотецины, алкалоиды барвинка и антрациклиновые антибиотики. Средние дозы противоопухолевых препаратов {< M + SD} определяли как минимальные (1 балл), дозы {M + SD ÷ M + 2SD} — как умеренные (2 балла), {M + 2SD ÷ M + 3SD} — как высокие (3 балла) и {> M + 3SD} — как очень высокие (4 балла). Мощность радиотерапии (Ω) и химиотерапии (ψ) подсчитывали по формуле: $\Omega(\psi) = (a + b + c + d) : n$, где *a, b, c, d* — соответственно количество зон облучения или препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла, *n* — суммарное число зон облучения и общее количество использованных медикаментозных средств.

На фоне лечения у 16 (1,5 %) больных РЛ (или у 6,4 % с осложнениями терапии) развился острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), который протекал в виде появления полиурии, протеинурии (если она ранее отсутствовала) и глюкозурии, изменений поверхностных физико-химических свойств мочи, снижения скорости клубочковой фильтрации. Показатели мочи в процессе радиохимиотерапии представлены в табл. 1. Оказалось, что спустя 2–5 недель наблюдалось достоверное повышение параметров фибронектинурии на 13 %, β_2-микроглобулинурии — на 14 % и модуля вязкоэластичности — на 21 % при снижении уровня урикурии на 25 % и поверхностного натяжения на 7 %.

Как показал ANOVA, наличие метастазов в почках не оказывало влияния на развитие ТИН

Таблица 1. Показатели мочи в процессе радиохимиотерапии у больных РЛ

Показатель	Этап обследования				Отличия этапов	
	первый		второй			
	M ± m	< SD >	M ± m	< SD >	t	p
Фибронектин, мг/л	590,00 ± 18,31	401,4 ÷ 778,6	664,80 ± 17,41	485,5 ÷ 844,1	3,81	0,001
β_2-микроглобулин, мг/л	56,30 ± 2,49	30,7 ÷ 82,0	63,90 ± 2,48	38,4 ÷ 89,4	2,64	0,013
Мочевая кислота, ммоль/л	2,40 ± 0,13	1,1 ÷ 3,7	1,80 ± 0,11	0,7 ÷ 2,9	4,16	< 0,001
Поверхностное натяжение, мН/м	47,80 ± 0,61	41,5 ÷ 54,1	44,30 ± 0,31	41,1 ÷ 47,5	5,22	< 0,001
Вязкоэластичность, мН/м	21,30 ± 0,94	11,6 ÷ 31,0	25,70 ± 0,44	21,2 ÷ 30,2	4,49	< 0,001

(D = 0,21; p = 0,643), но таким действием обладала сопутствующая мочекаменная болезнь (D = 19,29; p < 0,001). Следует подчеркнуть, что у каждого второго больного с ТИН отмечен медиастинальный вариант РЛ, тогда как среди остальных пациентов он диагностирован только в 8,3 % случаев (χ^2 = 18,39; p < 0,001), соответственно, центральная форма болезни обнаружена в 100,0 и 78,4 % (χ^2 = 4,39; p = 0,036).

Такие морфологические признаки, как лимфогистиоцитарная и нейтрофильная инфильтрация стромы почек, ее периваскулярный и интертубулярный склероз, гиалиновая, зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев, его атрофия, утолщение и расщепление базальной мембраны с кистозным расширением и некрозом тубулярных клеток, наблюдались у всех умерших больных РЛ, независимо от развития радиохимиотерапевтического ТИН и мощности соответствующего лечения. В связи с этим можно сделать два заключения: 1) ТИН относится к частым (постоянным?) проявлениям РЛ; 2) хронический опухолевый ТИН при РЛ является фоном для наслоения острого радиационно-медикаментозного ТИН. Нужно отметить, что ни в одном секционном наблюдении мы не обнаружили мембранозного варианта хронического гломерулонефрита и амилоидоза почек.

С параметрами ψ острый ТИН не был связан, тогда как почечная патология зависела от Ω, что демонстрируют дисперсионный (D = 15,14; p < 0,001) и регрессионный (R = +3,89; p < 0,001) анализы. При этом показатель Ω прямо коррелирует с тяжестью ТИН (r = +0,147; p = 0,020).

Повреждение почек в виде ТИН у больных РЛ чаще развивается на фоне применения производного платины цисплатина (карбоплатина, нуклеоплата, платидиама, полиплатиллена), обладающего нефротоксичными свойствами [2, 11]. Цисплатин-индуцированный ТИН протекает с повышением в крови уровней моноцитарного хемотактического белка 1 и нейтрофильного желатинсвязывающего липокалина при возрастании активности в моче N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и концентрации β_2-микроглобулина [10].

Мы не обнаружили негативного влияния цисплатина и его аналогов на состояние почек у больных РЛ, но подобным эффектом обладали таксаны (доцетаксел, паклитаксел), что показал ANOVA (D = 72,72; p < 0,001). Суммарная доза доцетаксела составила 525,30 ± 96,06 мг, а паклитаксела — 876,80 ± 138,69 мг. Противоопухолевое действие таксанов у больных РЛ обусловлено угнетением активности «раковых» фибробластов, стимуляцией апоптоза клеток линии A549 и синтеза протеина GRP78 [8, 12].

Доза таксанов в наших исследованиях прямо коррелировала с тяжестью ТИН (r = +0,252; p < 0,001). Необходимо подчеркнуть, что ранее описывались осложнения таксанов со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и периферической нервной системы, а мы обнаружили достоверное дисперсионное влияние этой группы противоопухолевых препаратов, помимо ТИН, на возникновение у больных РЛ тромбофлебитов (D = 4,97; p = 0,026) и тромбоза мезентериальных сосудов (D = 3,92; p = 0,047).

Продолжительность жизни умерших больных РЛ с метастазами в почки и без таковых мало различалась между собой, соответственно составляя 11,50 ± 2,22 месяца и 11,80 ± 0,43 месяца, тогда как выживаемость пациентов с общей почечной патологией (метастазы + ТИН) оказалась хуже, чем у остальных обследованных (рис. 1).

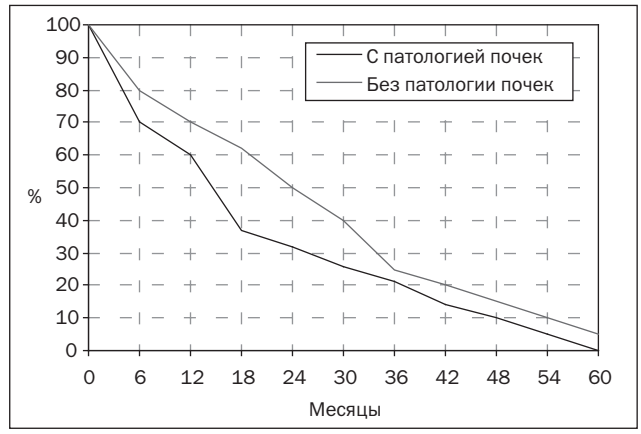

Рисунок 1. Выживаемость больных РЛ в зависимости от наличия и отсутствия патологии почек

Выводы

1. Метастазы в почки (исключительно у мужчин и чаще справа), в паранефральные забрюшинные лимфатические узлы и в надпочечники наблюдаются соответственно у 1,8, 2,0 и 3,4 % от числа больных РЛ, что зависит от локализации первичного опухолевого процесса, степени его дифференциации и интегральной тяжести.

2. В 6,4 % случаев осложнений радиохимиотерапии развивается острый ТИН на фоне предсуществующих хронических стромально-канальцевых изменений, что ухудшает выживаемость пациентов, причем в процессе лечения происходит повышение параметров фибронектинурии, β_2-микроглобулинурии и модуля вязкоэластичности мочи при снижении уровней урикурии и поверхностного натяжения.

3. Факторами риска ТИН являются медиастинальный вариант и центральная форма РЛ, а также применение в комплексном лечении таксанов (доцетаксела, паклитаксела).

4. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии радиохимиотерапии больных РЛ с метастазами в почки.

Конфликт интересов. При подготовке материала к публикации авторы не получали гонораров и не имели другой материальной заинтересованности.

Рецензенты: акад. НАМН Украины, член-корр. НАН Украины, профессор Л.А. Пыриг

Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg, Germany.

Список литературы

1. Agrawal A. Pulmonary manifestations of renal cell carcinoma / A. Agrawal, S. Sahni, A. Iftikhar, A. Talwar // Respir. Med. — 2015. — Vol. 9, № 10. — P. 142-149.

2. Ahmadzadeh A. Comparison between the effects of one-day treatment regimen with cisplatin on renal function and various biochemical parameters in patients with gastric and lung cancer compared with two-days divided cisplatin treatment regimen / A. Ahmadzadeh, H. Shahbazian, N. Safapour [et al.] // J. Renal. Inj. Prev. — 2015. — Vol. 4, № 3. — P. 87-91.

3. Boca C. Synchronous primary lung cancer and controlateral pulmonary renal cell carcinoma metastases / C. Boca, D. Leonte, M. Radulescu [et al.] // Pneumologia. — 2015. — Vol. 64, № 2. — P. 41-43.

4. Ceniceros L. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients / L. Ceniceros, J. Aristu, E. Castanon [et al.] // Clin. Transl. Oncol. — 2015. — Vol. 55, № 8. — P. 213-219.

5. Chaari A. Metastatic non-small cell lung cancer: a tunisian retrospective study about 100 cases / A. Chaari, S. Ben Nasr, S. Labidi [et al.] // Tunis Med. — 2015. — Vol. 93, № 5. — P. 294-296.

6. Gradalska-Lampart M. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011 / M. Gradalska-Lampart, B. Karczmarek-Borowska, A.U. Radziszewska // Pneumonol. Alergol. Pol. — 2015. — Vol. 83, № 2. — P. 109-119.

7. Kukulj S. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study / S. Kukulj, F. Popovic, B. Budimir [et al.] // Psychiatr. Danub. — 2014. — Vol. 26, № 3. — P. 485-489.

8. Mao K. Re-expression of LKB1 in LKB1-mutant EKVX cells leads to resistance to paclitaxel through the up-regulation of MDR1 expression / K. Mao, F. Liu, X. Liu [et al.] // Lung Cancer. — 2015. — Vol. 88, № 2. — Vol. 131-138.

9. Qu H.M. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001-2010 / H.M. Qu, Y.N. Bai, N. Cheng [et al.] // Biomed. Environ. Sci. — 2015. — Vol. 28, № 5. — P. 364-369.

10. Shinke H. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients / H. Shinke, S. Masuda, Y. Togashi [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2015. — Vol. 76, № 5. — P. 989-996.

11. Yan F. Mechanism of platinum derivatives induced kidney injury / F. Yan, J. Duan, J. Wang // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. — 2015. — Vol. 18, № 9. — P. 580-586.

12. Ying L. Cancer associated fibroblast-derived hepatocyte growth factor inhibits the paclitaxel-induced apoptosis of lung cancer A549 cells by up-regulating the PI3K/Akt and GRP78 signaling on a microfluidic platform / L. Ying, Z. Zhu, Z. Xu [et al.] // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 6. — E. 0129593.

Получено 14.12.15

Получено в исправленном виде 01.02.16

Принято в печать 02.02.16

Думанський Ю.В.[1], Синяченко О.В.[1], Столярова О.Ю.[2], Степко В.А.[1], Єгудіна Є.Д.[3]

[1]Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Красний Лиман

[2]Національний інститут раку, м. Київ

[3]Державна медична академія, м. Дніпропетровськ

НИРКОВІ АСПЕКТИ РАКУ ЛЕГЕНІВ

Резюме. Метастази у нирки, паранефральні заочеревинні лімфатичні вузли та надниркові залози спостерігаються відповідно у 2, 2 і 3 % від числа хворих на рак легенів, а у 6 % випадків ускладнень радіохіміотерапії розвивається гострий тубулоінтерстиціальний нефрит, що погіршує виживаність пацієнтів, залежить від форми й локалізації первинного пухлинного процесу, ступеня його диференціації, інтегральної тяжкості та застосування в комплексному лікуванні протипухлинних препаратів (таксанів).

Ключові слова: рак, легені, нирки.

Dumanskyi Yu.V.[1], Syniachenko O.V.[1], Stoliarova O.Yu.[2], Stepko V.A.[1], Yehudyna Ye.D.[3]

[1]Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Krasnyi Liman

[2]National Cancer Institute, Kyiv

[3]Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipropetrovsk, Ukraine

KIDNEY ASPECTS OF THE LUNG CANCER

Summary. Metastases in the kidney, perirenal retroperitoneal lymph nodes and adrenal glands occur in 2, 2, and 3 % of patients with lung cancer, respectively, and acute tubulointerstitial nephritis develops in 6 % of cases of radiochemotherapy complications, which impairs the survival of patients, depends on the shape and location of the primary tumor process, the degree of its differentiation, integrated severity and the use of anticancer drugs (taxanes) in combined treatment.

Key words: cancer, lung, kidneys.