



Ю. В. Думанский¹, О. Ю. Столярова²,
О. В. Синяченко¹, Я. В. Кметюк³, В. А. Степко¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Лиман

² Национальный институт рака, Киев

³ Клиническая больница «Феофания», Киев

Гастроэнтерологические аспекты рака легкого

Цель — изучить частоту метастатического поражения раком легкого (РЛ) разных отделов гастроэнтеральной зоны, характер связей с клиническими признаками болезни (локализация, форма, гистологический вариант, степень дифференциации, стадийность опухолевого процесса), зависимость от сопутствующих заболеваний системы пищеварения, осложнения радиохимиотерапии со стороны упомянутых органов, а также выживаемость больных.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (средний возраст — $59,2 \pm 0,31$ года). Среди пациентов преобладали мужчины — 887 (82,8%). Никто из больных по поводу РЛ ранее не был прооперирован. После установления диагноза все пациенты получали лучевую терапию, 73,1% из них — комбинированную радиохимиотерапию.

Результаты. Соотношение частоты прорастания РЛ в пищевод, метастазирования в поджелудочную железу, мезентериальные и паховые лимфатические узлы, в брюшную стенку и кишечник составляло 3:2:2:1:1:1 и имело гендерные особенности. На поражение гастроэнтеральных зон при РЛ влияют продолжительность заболевания, форма опухолевого процесса (центральная, периферическая), его гистологический вариант (мелкоклеточный, аденокарцинома). Прогностическую значимость имеет содержание трансформирующего фактора роста β_1 . Осложнениями радиохимиотерапии РЛ являются острый лучевой эзофагит, неукротимая рвота, острый панкреатит, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, перитонит, тромбоз мезентериальных сосудов (в соотношении 10:8:4:4:3:2:1), которые тесно связаны с мощностью радиационного воздействия (лучевой эзофагит) и наличием сопутствующих болезней системы пищеварения (гастродуоденит, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит).

Выводы. Опухолевое и ятрогенное радиохимиотерапевтическое поражение гастроэнтеральной зоны во многом определяет течение РЛ, а выживаемость таких больных снижается.

Ключевые слова: рак, легкое, метастазы, радиохимиотерапия, осложнения, гастроэнтеральная зона.

В структуре онкологических заболеваний первое место занимает рак легкого (РЛ) [1, 3, 6]. Ежегодная смертность вследствие РЛ среди мужчин увеличивается на 6%, а среди женщин — на 16% [9]. В настоящее время участились случаи метастазирования первичного опухолевого процесса в гастроэнтеральную зону. Описано метастазирование РЛ в пищевод [10, 11], гепатодуоденальную связку, двенадцатиперстную, тонкую, ободочную и прямую кишку [2, 4, 8].

Цель работы — изучить частоту метастатического поражения раком легкого разных отделов гастроэнтеральной зоны, характер связей с клиническими признаками болезни, зависимость от

сопутствующих заболеваний системы пищеварения, а также осложнения радиохимиотерапии со стороны упомянутых органов и выживаемость больных.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 1071 больной РЛ в возрасте от 24 до 86 лет (средний возраст — $59,2 \pm 0,31$ года). Среди пациентов преобладали мужчины — 887 (82,8%). Никто из больных по поводу РЛ ранее не был прооперирован. После установления диагноза все пациенты получали лучевую терапию, 73,1% из них — комбинированную радиохимиотерапию.

Правосторонняя локализация РЛ установлена в 59,9% наблюдений, левосторонняя — в 38,9%, двусторонняя — в 1,1%, поражение верх-

них долей легких — в 27,0 %, нижних — в 15,3 %, верхне нижня локалізація слева — в 18,7 %, середнь верхня — в 25,0 %, середнь нижня — в 1,4 %, поражение средней доли — в 3,7 %. Медиастинальный вариант болезни имел место у 8,9 % больных, у 1,2 % мужчин диагностирована верхушечная опухоль Панкоста—Тобиаса. У 78,7 % обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21,3 % — периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания диагностирован в 17,6 % случаев, немелкоклеточный — в 82,5 % (аденокарцинома — у 38,8 % от общего количества пациентов и у 47,1 % от количества пациентов с немелкоклеточной формой, плоскоклеточная карцинома — соответственно у 33,4 и 40,5 %, крупноклеточная карцинома — у 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 $(1,190 \pm 0,038)$ балла, интегральной стадийности — $(5,870 \pm 0,032)$ ед., тяжести опухолевого процесса (IWT) — $(2,85 \pm 0,024)$ ед., которую оценивали по формуле:

$$IWT = \ln [T + N^2 + (\Sigma M)^2],$$

где \ln — десятичный логарифм; T — международный показатель характера первичной опухоли; N — международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов; ΣM — количество метастазов в отдаленные органы.

Среднее количество метастазов РЛ в лимфатические узлы — $(1,57 \pm 0,03)$, в отдаленные органы — $(1,360 \pm 0,037)$, в скелет — $(2,10 \pm 0,08)$.

Сопутствующий хронический гастродуоденит установлен у 74 (6,9 %) пациентов, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — у 39 (3,6 %), хронический панкреатит — у 27 (2,5 %), хронический некалькулезный холецистит — у 21 (2,0 %), желчнокаменная болезнь — у 5 (0,5 %).

Для диагностики РЛ и его метастазов применяли рентгенографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, сонографию (аппараты Multix-Compact-Siemensa, Германия, Somatom-Emotion-6-Siemens, Германия, Gygoscan-Intera-Philips, Нидерланды, Envisor-Philips, Нидерланды) и эзофагогастроскопию (фиброскоп Olympus-GIF-Q20, Япония). Иммуноферментным анализом (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция, наборы DRG, Германия и R&D-Systems, США) в сыворотке крови изучали уровень маркеров опухолевых метастазов — трансформирующего фактора роста

(TGF) β_1 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica, США). Оценивали средние арифметические 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 обсуждение

У 23 (2,2 %) больных РЛ первичный опухолевый процесс прорастал в пищевод, у 12 (1,1 %) наблюдали метастазирование в мезентериальные лимфатические узлы, у 11 (1,0 %) — в паховые (причем у женщин в 7,6 раза чаще; $\chi^2 = 16,86$; $p < 0,001$), у 8 (0,8 %) — в брюшную стенку (у женщин чаще в 16,5 раза; $\chi^2 = 18,94$; $p < 0,001$), у 17 (1,6 %) — в поджелудочную железу и у 7 (0,7 %) — в кишечник (в тонкую и поперечно-ободочную кишки).

Согласно результатам многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона—Рао, на интегральные гастроэнтерологические проявления РЛ влияют форма заболевания (WR = 2,12; $p = 0,049$), его гистологический вариант, в частности мелкоклеточный (WR = 3,92; $p = 0,001$), и аденокарцинома (WR = 3,23; $p = 0,004$), но не плоскоклеточная и крупноклеточная карциномы, степень дифференциации и стадийность опухолевого процесса.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, на прорастание опухоли в пищевод влияет продолжительность заболевания (D = 6,82; $p = 0,009$), а в группе женщин — наличие аденокарциномы (D = 4,23; $p = 0,041$) и крупноклеточной карциномы (D = 22,03; $p < 0,001$). От локализации РЛ и мелкоклеточного гистологического варианта зависят метастазы в мезентериальные лимфатические узлы (соответственно D = 8,87; $p = 0,003$ и D = 14,10; $p < 0,001$), а от наличия у больных железистой опухоли — метастазы в паховые узлы (D = 5,39; $p = 0,021$).

Прогностическую значимость относительно метастазирования РЛ имеет концентрация в крови TGF- β_1 [5] и VEGF [7]. У обследованных нами больных РЛ содержание TGF- β_1 при поражении гастроэнтерологических зон составило $(459,2 \pm 8,0)$ нг/мл, что было достоверно на

12 % больше, чем у остальных пациентов ($(411,90 \pm 12,48)$ нг/мл; $t = 3,20$; $p = 0,002$). Уровень VEGF в этих группах больных мало отличался ($t = 1,46$; $p = 0,148$) — $(457,20 \pm 13,44)$ и $(425,30 \pm 17,19)$ пг/мл. По нашему мнению, уровень $TGF-\beta_1 > 500$ нг/мл ($> M + SD$ больных РЛ) является прогностически неблагоприятным в отношении развития метастазов в органы системы пищеварения.

Как осложнения радиохимиотерапии у 21 (2,0 %) пациента в процессе лечения развился острый лучевой эзофагит (в 2 раза чаще у женщин), у 8 (0,8 %) — острый панкреатит, у 6 (0,6 %) — желудочно-кишечное кровотечение (исключительно у мужчин), у 3 (0,3 %) — перитонит, у 2 (0,2 %) — тромбоз мезентериальных сосудов, у 17 (1,6 %) — неукротимая рвота, у 9 (0,8 %) — диарея. О достоверном влиянии пола на желудочно-кишечное кровотечение и лучевой эзофагит свидетельствуют результаты ANOVA (соответственно $D = 6,13$; $p = 0,014$ и $D = 12,42$; $p < 0,001$). Развитие лучевого эзофагита зависело от суммарной мощности лучевой терапии ($D = 4,43$; $p = 0,036$), но только у мужчин ($D = 6,11$; $p = 0,014$). В группе женщин, страдающих РЛ, установлена связь появления острого панкреатита с мощностью радиотерапии на отдаленные метастазы (в головной мозг, печень, кости, надпочечники и др.) ($D = 8,21$; $p = 0,004$).

Развитие лучевого эзофагита зависело от индекса тяжести опухолевого процесса ($D = 4,89$; $p = 0,027$), наличия плоскоклеточной и крупно-

клеточной карцином (соответственно $D = 4,06$; $p = 0,044$ и $D = 6,61$; $p = 0,010$), острого панкреатита — от локализации РЛ ($D = 4,42$; $p = 0,036$), тромбоза мезентериальных сосудов — от наличия аденокарциномы ($D = 4,75$; $p = 0,030$). Как показал корреляционный анализ, существует прямая связь количества метастазов в гастроэнтерологические зоны со степенью тяжести аденокарциномы ($r = +0,663$; $p < 0,001$) (рис. 1).

Сопутствующий хронический гастродуоденит достоверно дисперсионно влиял на процессы метастазирования в брюшную стенку ($D = 4,11$; $p = 0,043$) и кишечник ($D = 5,14$; $p = 0,024$), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — на появление метастазов в паховых лимфоузлах ($D = 4,15$; $p = 0,042$) и развитие желудочно-кишечного кровотечения ($D = 44,92$; $p < 0,001$), хронический холецистит — на индуцированный лечебными мероприятиями острый панкреатит ($D = 16,80$; $p < 0,001$). Таким образом, сопутствующая патология системы пищеварения является фактором риска ряда осложнений радиохимиотерапии, хотя объяснить эти факты пока не возможно.

На выживаемость больных РЛ негативно влияло опухолевое поражение пищевода ($D = 1,53$; $p = 0,015$), с тяжестью которого установлена обратная корреляционная связь ($r = -0,085$, $p = 0,021$) (рис. 2). Продолжительность жизни больных испытывает дисперсионное влияние метастазов в поджелудочную железу ($D = 2,25$; $p = 0,022$). При этом выживаемость больных РЛ

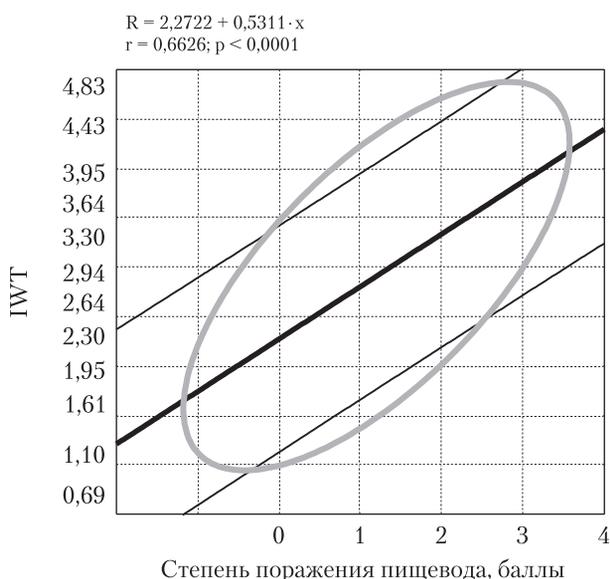


Рис. 1. Корреляционно-регрессионные связи метастазирования в мезентериальные лимфоузлы с тяжестью течения аденокарциномы

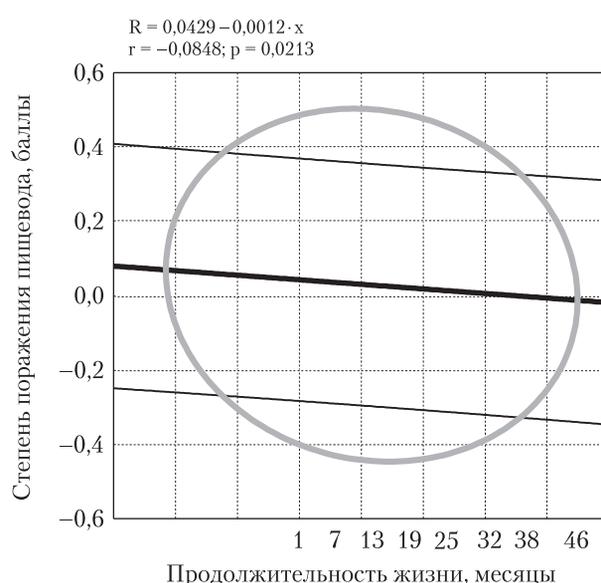


Рис. 2. Корреляционно-регрессионные связи продолжительности жизни умерших больных со степенью прорастания рака легкого в пищевод



Рис. 3. Обратные кумулятивные доли выживаемости больных раком легкого с гастроэнтерологическим поражением (основная группа) и остальных пациентов (контрольная группа)

с гастроэнтерологическими признаками заболевания несколько хуже, чем остальных пациентов (рис. 3).

Выводы

Соотношение частоты прорастания рака легкого в пищевод, метастазирования в поджелу-

дочную железу, мезентериальные и паховые лимфатические узлы, в брюшную стенку и кишечник составляло 3:2:2:1:1:1 и имело гендерные особенности.

На поражение гастроэнтеральных зон при раке легкого оказывают влияние продолжительность заболевания, форма опухолевого процесса (центральная, периферическая), его гистологический вариант (мелкоклеточный, аденокарцинома). Прогностическую значимость имеет содержание TGF- β_1 .

Осложнениями радиохимиотерапии рака легкого являются острый лучевой эзофагит, неукратимая рвота, острый панкреатит, диарея, желудочно-кишечные кровотечения, перитонит, тромбоз мезентериальных сосудов (в соотношении 10:8:4:4:3:2:1), которые тесно связаны с мощностью радиационного воздействия (лучевой эзофагит) и наличием сопутствующих болезней системы пищеварения (гастродуоденит, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит).

Выживаемость больных раком легкого с опухолевыми поражениями гастроэнтеральной зоны снижается.

Полученные данные будут полезны для разработки рациональной медицинской технологии диагностики рака легкого и радиохимиотерапии больных.

Список литературы

1. Cenicerros L., Aristu J., Castanon E. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients // *Clin. Transl. Oncol.* — 2015. — Vol. 55, N 8. — P. 213—219.
2. Chen C.H., Chen W.M., Tung S.Y. et al. Gastrointestinal metastasis from primary sarcomatoid carcinoma of the lung: a case report and review of the literature // *World J. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 13, N 8. — P. 174—177.
3. Gradalska-Lampart M., Karczmarek-Borowska B., Radziszewska A.U. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002—2011 // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83, N 2. — P. 109—119.
4. Iwamuro M., Uetsuka H., Makihata K., Yamamoto K. Metastatic tumors in the duodenum: A report of two cases // *J. Cancer Res. Ther.* — 2015. — Vol. 11, N 3. — P. 648—658.
5. Kang Y. Imaging TGF β signaling in mouse models of cancer metastasis // *Methods Mol. Biol.* — 2016. — Vol. 1344. — P. 219—232.
6. Kukulj S., Popovic F., Budimir B. et al. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study // *Psychiatr. Danub.* — 2014. — Vol. 26, N 3. — P. 485—489.
7. Lin Q., Guo L., Lin G. et al. Clinical and prognostic significance of OPN and VEGF expression in patients with non-small-cell lung cancer // *Cancer. Epidemiol.* — 2015. — Vol. 39, N 4. — P. 539—544.
8. Lumachi F., Mazza F., Del Conte A. et al. Short-term survival of patients with lung metastases from colorectal and non-colorectal cancer who underwent pulmonary metastasectomy // *Anticancer Res.* — 2015. — Vol. 35, N 6. — P. 3563—3566.
9. Qu H.M., Bai Y.N., Cheng N. et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001—2010 // *Biomed. Environ. Sci.* — 2015. — Vol. 28, N 5. — P. 364—369.
10. Sawada T., Maeno K., Joh T. Esophageal ulcer in a lung cancer patient. crizotinib-induced esophageal injury // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 149, N 2. — P. 6—7.
11. Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S. et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer // *Endoscopy.* — 2015. — Vol. 47, N 6. — P. 160—166.

Ю. В. Думанський¹, О. Ю. Столярова², О. В. Синяченко¹, Я. В. Кметюк³, В. А. Степко¹¹ Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Лиман² Національний інститут раку, Київ³ Клінічна лікарня «Феофанія», Київ

Гастроентерологічні аспекти раку легені

Мета — вивчити частоту метастатичного ураження раком легені (РЛ) різних відділів гастроентеральної зони, характер зв'язків з клінічними ознаками захворювання (локалізація, форма, гістологічний варіант, ступінь диференціації, стадійність пухлинного процесу), залежність від супутніх захворювань системи травлення, ускладнення радіохіміотерапії з боку зазначених органів, а також виживаність хворих.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебував 1071 хворий на РЛ віком від 24 до 86 років (середній вік — $59,2 \pm 0,31$) року). Серед пацієнтів переважали чоловіки — 887 (82,8%). Жодний з хворих з приводу РЛ раніше не був прооперований. Після встановлення діагнозу всі пацієнти отримували променево-хіміотерапію, 73,1 % з них — комбіновану радіохіміотерапію.

Результати. Співвідношення частоти проростання РЛ у стравохід, метастазування в підшлункову залозу, мезентеріальні та пахові лімфатичні вузли, черевну стінку та кишечник становило 3:2:2:1:1:1 і мало гендерні особливості. На ураження гастроентеральних зон при РЛ впливають тривалість захворювання, форма пухлинного процесу (центральна, периферійна), його гістологічний варіант (дрібноклітинний, аденокарцинома). Прогностичну значущість має вміст трансформувального фактора росту β_1 . Ускладненнями радіохіміотерапії РЛ є гострий променево-хіміотерапевтичний езофагіт, безупинне блювання, гострий панкреатит, діарея, шлунково-кишкові кровотечі, перитоніт, тромбоз мезентеріальних судин (у співвідношенні 10:8:4:4:3:2:1), які тісно пов'язані з потужністю радіаційної дії (променево-хіміотерапевтичний езофагіт) і наявністю супутніх захворювань системи травлення (гастродуоденіт, пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний холецистит).

Висновки. Пухлинне та ятрогенне радіохіміотерапевтичне ураження гастроентеральної зони значною мірою визначає перебіг РЛ, а виживаність таких хворих знижується.

Ключові слова: рак, легеня, метастази, радіохіміотерапія, ускладнення, гастроентеральна зона.

Yu. V. Dumanskyi¹, O. Yu. Stolyarova², O. V. Syniachenko¹, Ya. V. Kmetiuk³, V. A. Stepko¹¹ Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman² National Cancer Institute, Kyiv³ Clinical Hospital «Feofaniya», Kyiv

Gastrointestinal aspects of lung cancer

Objective — to study the incidence of metastatic lesions of lung cancer (LC) in various gastrointestinal parts, the character of the relationship between the clinical signs of disease (localization, shape, histopathologic variant, degree of differentiation, staging of tumor), their dependence from concomitant gastroenterological diseases; gastroenterological complications of the radio-chemotherapy, as well as evaluate survival of this group of patients.

Materials and methods. Observations involved 1071 patients with LC aged 24 to 86 years (mean age — 59.2 ± 0.31) years). Male subjects prevailed in this group: 887 patients (82.8%). None of these patients has undergone previous LC surgery. All patients received radio therapy after the diagnosis establishment, and 73.1 % of subjects were administered the combined radio chemotherapy.

Results. The ratio of distribution of LC invasion into esophagus, metastases into pancreas, mesenteric and inguinal lymph nodes, the abdominal wall and the intestines was established as 3:2:2:1:1:1, and it had gender-specific features. The duration of the disease, a form of tumor (central, peripheral), its histological variant (smallcell, adenocarcinoma) affected the injury of the gastroenterological areas at LC. The parameters of transforming growth factor β_1 had the prognostic significance. The following complications of radio-chemotherapy have been established in patients with LC: acute post irradiation esophagitis, intractable vomiting, acute pancreatitis, diarrhea, gastrointestinal bleeding, peritonitis, mesenteric ischemia in ratio 10:8:4:4:3:2:1. They closely correlated with the powerfulness of radiation effects (postirradiation esophagitis) and the presence of concomitant disease of the digestive system (gastroduodenitis, peptic ulcers of the stomach and duodenum, chronic cholecystitis).

Conclusions. Tumor and iatrogenic radio-chemotherapeutic damage of gastroenterological area significantly determine the clinical course of LC, and results in the reduction of the survival of these patients.

Key words: cancer, lung metastases, radio-chemotherapy, complications, gastroenterological area.

Контактна інформація

Думанський Юрій Васильович, д. мед. н., проф., член-кор. НАМН України, ректор Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького, зав. кафедри онкології
84404, м. Лиман, вул. Кірова, 27. E-mail: oncologdpc@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 грудня 2015 р.