

Паранеопластический синдром при уротелиальной карциноме почки: затруднение диагностики, ухудшение прогноза

И.Э. Мамаев^{1, 2}, А.Ю. Сероухов¹, К.И. Глинин¹, Е.А. Пронкин²

¹ Отделение урологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26;

² кафедра урологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ибрагим Энверович Мамаев dr.mataev@mail.ru

Паранеопластический синдром не является частым спутником уротелиальных опухолей. В литературе описано несколько десятков клинических наблюдений, когда уротелиальный рак становился причиной выраженных неспецифических системных реакций, ассоциированных с наличием опухоли. Во всех случаях речь шла об опухолях мочевого пузыря. В представленном клиническом наблюдении описаны паранеопластические проявления при низкодифференцированной уротелиальной карциноме почки. Продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики и дана ретроспективная оценка диагностической и лечебной тактики.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, уротелиальный рак почки, уротелиальная карцинома почки, опухоль почки, лейкомоидная реакция, компьютерная томография, протоковая карцинома Беллини, дифференциальная диагностика, биопсия почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-46-49

Paraneoplastic syndrome in urothelial carcinoma of the kidney: difficulty in diagnosis and deterioration in prognosis

I.E. Mamaev^{1,2}, A.Yu. Seroukhov¹, K.I. Glinin¹, E.A. Pronkin²

¹Department of Urology, City Clinical Hospital Twelve, Moscow Healthcare Department; 26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia;

²Department of Urology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Paraneoplastic syndrome is not a common concomitance of urothelial tumors. The literature describes a few tens of clinical cases in which urothelial cancer has become a cause of marked nonspecific tumor-associated reactions, associated with the presence of the tumor. Bladder tumors are at stake in all cases. The given clinical observation describes paraneoplastic manifestations in high-grade urothelial carcinoma of the kidney. It demonstrates difficulties in differential diagnosis and gives a retrospective estimate of diagnostic and therapeutic tactics.

Key words: paraneoplastic syndrome; urothelial cancer of the kidney; urothelial carcinoma of the kidney; kidney tumor; leukemoid reaction; computed tomography; Bellini duct carcinoma; differential diagnosis; kidney biopsy

Паранеопластический синдром (ПНС) — клинико-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное не ее локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ [1]. ПНС опосредован гуморальными факторами (гормоны или цитокины), секретлируемыми опухолевыми клетками, или иммунной реакцией организма на наличие опухоли [2].

Описаны различные формы ПНС (гематологический, эндокринный, неврологический и др.). В онкоурологической практике с позиции системных реакций наиболее изучен почечно-клеточный рак, способный обуславливать целый спектр неспецифических проявлений [3]. В свою очередь, симптомы, сопутствующие

уротелиальной опухоли, встречаются гораздо реже. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные ПНС при раке мочевого пузыря.

Наиболее часто авторы описывают лейкомоидную реакцию [4]. Согласно современным представлениям она результат выработки опухолевой тканью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [5, 6]. А. Суо и соавт. даже считают возможным рассматривать снижение уровня лейкоцитов у таких пациентов как критерий эффективности химиолучевой терапии. Тем не менее лейкомоидная реакция при раке мочевого пузыря ассоциирована с быстрым прогрессированием заболевания и весьма пессимистичным прогнозом [4].

Природа температурной реакции при раке до конца не изучена. Считают, что она опосредована продукцией цитокинов [7].

В отношении уротелиального рака верхних мочевых путей (ВМП) нам не удалось найти в литературе описания паранеопластических проявлений.

Ниже приведен клинический пример, демонстрирующий, как выраженная неспецифическая реакция в сочетании с нетипичными томографическими данными способна затруднить диагностику уротелиальной опухоли почки.

Клинический случай

Пациент Г., 54 лет, госпитализирован в урологическое отделение ГKB №12 в экстренном порядке с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, озноб, умеренную боль в левой поясничной области.

Из анамнеза: Болен около месяца. Находился на амбулаторном лечении по поводу респираторного заболевания. Проводилась симптоматическая терапия. Эпизоды повышения температуры тела сохранялись. Отметил уменьшение массы тела (за месяц до 10 кг). Данные компьютерной томографии (КТ) с контрастированием: выявлен абсцесс левой почки, очаговые изменения в нижней доле левого легкого. Эпизодов макрогематурии не отмечал.

Данные обследования. Анализ крови: лейкоцитоз $19,4 \times 10^9$, креатинин 124 мкмоль/л, прокальцитонин 1,25 нг/мл. Анализ мочи: 2 эр/мкл, 25 лейкоц/мкл. Данные УЗИ: в верхнем сегменте левой почки неоднородное диффузно-очаговое образование смешанной эхогенности 38×56 мм с неровным нечетким контуром, при цветовом доплеровском картировании — слабая васкуляризация по периферии.

По данным повторной КТ почек с контрастированием выявлены очаговые изменения левой почки, вызыва-

ющие подозрение на деструкцию, вовлекающие 2/3 левой почки (рис. 1). В экскреторную фазу нарушения пассажа контраста по ВМП не выявлено. Собирательная система левой почки деформирована за счет вышеописанного объемного образования.

С учетом клинико-лабораторной картины, характерной для воспалительной деструкции почки, выполнена диагностическая пункция образования левой почки с использованием ультразвукового и КТ-наведения: отделяемое не получено. Таким образом, проводилась дифференциальная диагностика между деструктивной формой пиелонефрита, тубулярной карциномой (Беллини) и ксантогранулематозным пиелонефритом.

Пациенту выполнена радикальная нефрэктомия слева.

Характеристика макропрепарата: верхний и средний сегмент занимает солидное образование, желто-серой окраски, размерами $6,0 \times 4,0$ см с нечеткими границами, по консистенции плотнее нормальной паренхимы (рис. 2). Материал отправлен на патоморфологическое исследование.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Температура тела и уровень лейкоцитов нормализовались на 2-е сутки после операции. Рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки.

По данным морфологического исследования поставлен диагноз: уротелиальный рак высокой степени злокачественности, с участками саркоматозного и железистого строения. В одном из удаленных лимфатических узлов — клетки злокачественного роста. Имеется распространение опухоли на паранефральную клетчатку (pT4).

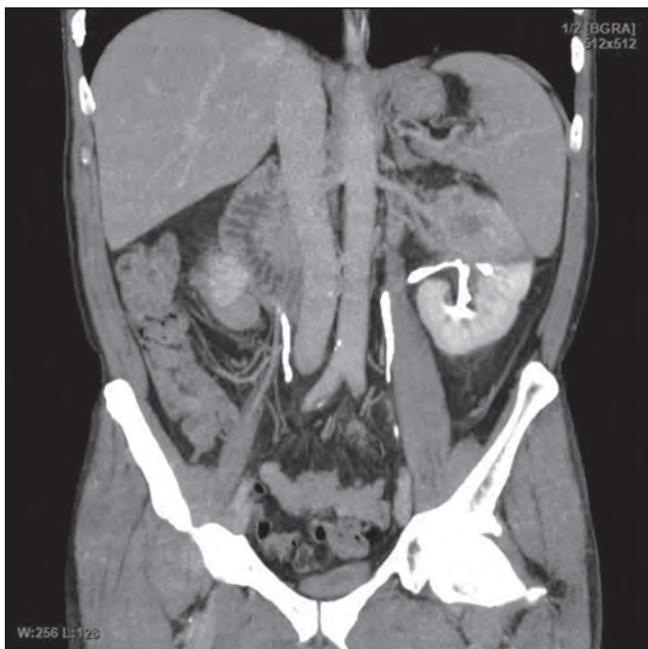


Рис. 1. КТ почек с контрастным усилением

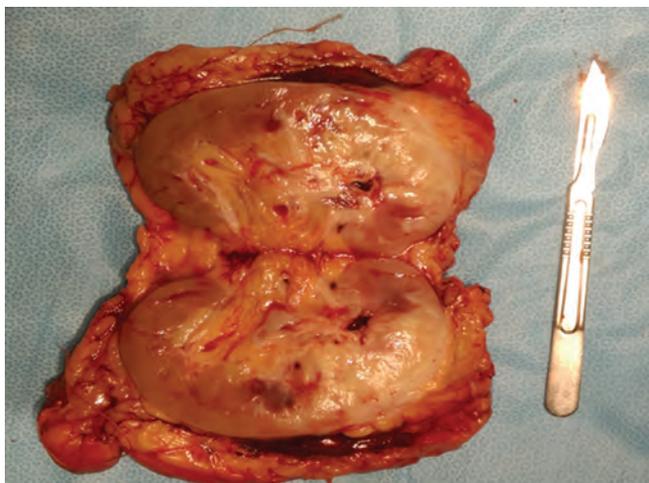


Рис. 2. Макпрепарат. Удаленная левая почка с околопочечной жировой клетчаткой

Результаты ИГХ-исследования

CK7	CK19	P63	Vimentin	Thrombomodulin
++	++	-	-	-

Выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, на основании которого диагностирован уротелиальный рак high grade (см. таблицу).

Значимой лейкоцитарной инфильтрации почечной ткани нет. Наиболее вероятный источник опухоли – уротелий собирательной системы верхнего сегмента почки.

Менее чем через месяц после операции возобновилась лихорадка, продолжилось снижение массы тела. По данным КТ брюшной полости, выполненной через 1,5 мес после операции, выявлены местный рецидив в ложе удаленной почки, а также метастатическое поражение печени и костей таза. При КТ органов грудной клетки отмечаны множественные метастазы в обоих легких и поражение ребер.

Обсуждение

Уротелиальный рак почки в изолированном виде встречается нечасто. Не удивительно, что, столкнувшись с нетипичным вариантом течения данной патологии, врач может оказаться в затруднительном положении.

В отношении общепринятого объема вмешательства при уротелиальном раке ВМП отметим, что опе-

рация не дополнена уретерэктомией, поскольку при интраоперационной оценке макропрепарат расценен как соответствующий протоковой карциноме.

Гистологическое исследование не выявило значимых воспалительных изменений в почечной ткани, соответственно, не было повода рассматривать температурную и лейкомоидную реакцию как воспаление в результате нарушения внутрпочечной уродинамики.

Изменения в легких могли быть трактованы как связанные с септической эмболией [8].

Интерес может представлять повышение уровня прокальцитонина. На сегодняшний день прокальцитонин рассматривается как маркер инфекционно обусловленной системной воспалительной реакции. Есть работы, которые демонстрируют возможность повышения прокальцитонина при ПНС, однако при опухолях уровень маркера остается в пределах 2 нг/мл. Превышение данного показателя авторы предлагают трактовать в пользу сопутствующей воспалительной реакции, имеющей инфекционную природу [9].

Еще один факт в пользу онкологического диагноза у данного пациента – это практически отсутствующие изменения в паранефральной клетчатке. При деструктивно-воспалительном поражении почечной ткани, занимающем до 2/3 объема паренхимы, паранефральная жировая клетчатка в той или иной степени вовлекается.

Заключение

Прогноз у пациентов с диагнозом: уротелиальный рак + ПНС – крайне негативный. J.P. Izard и соавт. на примере 9 больных показали, что несмотря на лечение, медиана продолжительности жизни составляет 71 день с момента регистрации лейкомоидной реакции [4].

В приведенной ситуации клиническая картина полностью соответствовала деструктивно-воспалительному процессу. Следует помнить, что при невозможности исключить септический очаг в почке лимит времени очень ограничен, а ситуация требует скорейшего радикального лечения.

Оценивая случай ретроспективно, считаем, что в отсутствии паранефрита и при негативных результатах пункционной аспирации следовало выполнить пункционную биопсию почки со срочной оценкой материала.

Полагаем, что своевременная постановка диагноза в данном случае могла поставить под вопрос необходимость хирургического вмешательства в качестве первоочередной лечебной меры.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. *Consilium medicum* 2003;3(3). [Dvoretckii L.I. Paraneoplastic syndromes. *Consilium medicum* 2003;3(3). (In Russ.)].
2. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009;83: 1–11.
3. Palapattu G.S., Kristo B., Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163–70.
4. Izard J.P., Gore J.L., Mostaghel E.A. et al. Persistent, unexplained leukocytosis is a paraneoplastic syndrome associated with a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):e253–8. doi: 10.1016/j.clgc.2015.02.008.
5. Francisco A. Perez, Corinne L. Fligner, Evan Y. Yu, Rapid clinical deterioration and leukemoid reaction after treatment of urothelial carcinoma of the bladder: possible effect of granulocyte colony-stimulating factor. *JCO* 2009;1:e215–e217.
6. Suo A., Abbas T. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with urothelial carcinoma: a case report. *CRCM* 2014;3:249–52.
7. Zell J.A., Chang J.C. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *SCC* 2005;13(11):870–7.
8. Jung J.S., Lee S.M., Kim H.J. et al. A case of septic pulmonary embolism associated with renal abscess mimicking pulmonary metastases of renal malignancy. *Ann Nucl Med* 2014; 28(4): 381–5.
9. Penel N., Fournier C., Degardin M. et al. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne* 2001;22(8): 706–14.