

Uzupełniająca radioterapia w miejscowo zaawansowanym raku nerki nie jest stosowana rutynowo. Radioterapia przedoperacyjna może być rozważona w przypadku nieprzerzutowych, nieresekcyjnych guzów. Postępowanie takie może zwiększyć doszczętność następczej nefrektomii. Zalecana dawka całkowita wynosi 45 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8–2 Gy. Radioterapia pooperacyjna może mieć zastosowanie w przypadku wysokiego ryzyka wznowy miejscowej: niedoszczętniej makroskopowo i mikroskopowo resekcji, naciekania okotonerkowej tkanki tłuszczowej lub naciekania nadnercza (T3a lub T3c). W przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych radioterapia pooperacyjna nie wpływa na przeżycie chorych ze względu na wysokie ryzyko rozsiewu. Wybiórcze naciekanie żyły nerkowej lub żyły próżnej dolnej nie wpływa na zwiększenie ryzyka miejscowego nawrotu i nie jest wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii. W planowaniu radioterapii powinno się stosować planowanie trójwymiarowe i wielopolewe techniki konformalne. Dawka całkowita powinna wynosić 45–50 Gy we frakcjach po 1,8–2 Gy na obszar łoża pooperacyjnej i regionalnych węzłów chłonnych. Możliwe jest podwyższenie dawki o dalsze 10–15 Gy na wydzielone obszary zwiększonego zagrożenia wznową. U chorych z nielicznymi ogniskami przerzutów odległych, będących w dobrym stanie ogólnym, możliwe jest uzyskanie względnie długiego przeżycia. Ogniska przerzutowe powinny obejmować się z marginesem 2–3 cm i stosować dawki 35–40 Gy. Takie postępowanie pozwala uzyskać efekt paliatywny u ok. 64–84 proc. chorych.

Słowa kluczowe: miejscowo zaawansowany i przerzutowy rak nerki, radioterapia uzupełniająca i paliatywna.

Rola i miejsce radioterapii w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym raku nerki

The role of radiation therapy in locally advanced and metastatic renal cancer

Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wstęp

Rak nerki ma zazwyczaj skryty przebieg kliniczny. Klasyczna triada objawów: nasilony krwimocz, guz badalny przez powłoki i ból występuje jedynie u ok. 5–10 proc. chorych, łączy się ze znacznym zaawansowaniem raka i złym rokowaniem [1, 2]. W ok. 7 proc. przypadków bezobjawowy rak nerki jest wykrywany przypadkowo, w trakcie diagnostyki prowadzonej z innych powodów [3, 4]. Wobec powyższego, w momencie rozpoznania, rak nerki wykazuje zazwyczaj znaczne miejscowe zaawansowanie lub jest w stadium choroby przerzutowej. Postępowaniem z wyboru w nieprzerzutowym raku nerki jest radykalna nefrektomia. Jednak od dziesięcioleci prowadzone są próby zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w chorobie miejscowo zaawansowanej. Podstawą takiego postępowania jest umiarkowana promieniowrażliwość nerkopochodnego raka gruczolowego, wykazana w badaniach laboratoryjnych i klinicznych, zwłaszcza w paliatywnej radioterapii przerzutów [5–8]. Brinkmann w grupie 12 chorych na zaawansowanego raka nerki, u których zastosowano chemioimmunoterapię, wykazał 4 przypadki całkowitej regresji po napromienianiu ognisk nowotworowych [9]. Autor sugeruje, że immunoterapia wzmacnia promieniowrażliwość raka nerki.

Radioterapia przedoperacyjna

Rola przedoperacyjnej radioterapii raka nerki była przedmiotem badań klinicznych prowadzonych od lat 60. Niektórzy autorzy wskazywali na potencjalny zysk takiego postępowania w postaci: zmniejszenia guza nowotworowego, zwiększenia resekcyjności, oraz obniżonej zdolności do dawania przerzutów odległych [10]. Kontrolowane badanie kliniczne van der Werf-Messing, w którym w ramieniu kontrolnym chorych o zaawansowaniu miejscowym T2 i T3 napromieniano do dawki 30 Gy w 10 frakcjach, nie wykazało poprawy przeżycia ogólnego i wolnego od przerzutów odległych [11]. W drugiej części badania dawkę podwyższono do 40 Gy – nie poprawiło to jednak wyników leczenia [12]. Analiza materiału wskazywała jednak na zwiększenie szansy całkowitej resekcyjności guzów o zaawansowaniu T3. W badaniu Juuseli, w grupie chorych napromienianych przedoperacyjnie do 33 Gy w 15 frakcjach, uzyskano niższe odsetki przeżyć 5-letnich niż po wyłącznej chirurgii (47 proc. vs 63 proc.) [13]. Radioterapia przedoperacyjna nie jest rekomendowaną strategią terapeutyczną, może być jednak rozważona w przypadku nieprzerzutowych, nieresekcyjnych guzów. Zalecana dawka całkowita wynosi 45 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8–2 Gy [14].

Radioterapia pooperacyjna

Nieliczne dane historyczne wskazywały na korzystny efekt pooperacyjnej radioterapii raka nerki w postaci poprawy 5- i 10-letnich przeżyć ogólnych

Adjuvant radiotherapy (RT) in locally advanced renal cell carcinoma is not a standard treatment. Preoperative RT can be considered in nonmetastatic, unresectable tumours. This strategy can improve further respectability of locally advanced tumours. Recommended total dose of preoperative RT is 45 Gy in 1,8- to 2-Gy fractions. Postoperative RT can be considered in case of high risk of local recurrence, micro- and macroscopic nonradical resection, infiltration of perinephric fat extension, adrenal invasion (T3a or T3c). In case of paraaortic lymph-node involvement the risk of distant metastatic spread is high and postoperative RT does not influence the overall survival. Involvement of the renal vein and inferior vena cava does not necessarily increase the risk of local recurrence and should not be considered an indication for RT. The treatment planning should be done in 3D and 3D-CRT should be applied. Recommended total dose is 45-50 Gy in 1,8- to 2-Gy fractions to the nephrectomy bed and regional lymph nodes with a boost to small volumes of microscopic or gross residual disease with an additional 10 to 15 Gy. Patients with limited metastatic disease with good performance status have possibility of long survival and aggressive treatment for palliation should be considered. Treatment fields should encompass metastatic foci with 2- to 3-cm margins. RT doses of 35 to 40 Gy provide symptomatic relief in 64% to 84% of patients treated.

Key words: locally advanced and metastatic renal cell carcinoma, adjuvant and palliative radiation therapy.

i bez wznowy miejscowej [15]. Rafla w grupie chorych napromienianych uzupełniająco uzyskał 5-letnie przeżycie 57 proc. w porównaniu z 37 proc. w grupie wyłącznie operowanych. Odsetki nawrotów miejscowych wyniosły w obu grupach odpowiednio 7 proc. i 25 proc. Prospektywne prace kliniczne nie wykazały poprawy miejscowej wyleczalności, a wręcz pogorszenie przeżyć ogólnych w ramieniu kontrolnym – 36 proc. vs 47 proc. [16]. U 4 na 52 chorych poddanych radioterapii do dawki 55 Gy doszło do zgonu z powodu popromiennego uszkodzenia wątroby. W badaniu duńskim, chorych w II i III stopniu zaawansowania klinicznego poddawano pooperacyjnej radioterapii do dawki 50 Gy w 20 frakcjach [17]. Nie uzyskano poprawy miejscowej wyleczalności w stosunku do chorych wyłącznie operowanych (1 proc. vs 0 proc.), a 5-letnie przeżycie chorych napromienianych było niższe – 38 proc. niż chorych wyłącznie operowanych – 63 proc. Stwierdzono wysoką toksyczność radioterapii – u 44 proc. chorych wystąpiły ciężkie powikłania ze strony żołądka, dwunastnicy i wątroby. Tak wysoki odsetek powikłań wynikał bez wątpienia z zastosowania ponadstandardowo wysokiej dawki frakcyjnej 2,5 Gy.

W opinii niektórych autorów, brak poprawy wyników po pooperacyjnej radioterapii w raku nerki może być wynikiem nieprawidłowego doboru chorych. W analizie materiału 172 chorych z MS-KCC dokonanej przez Rabinovitcha wykazano, że odsetek nawrotów po nefrektomii wyniósł jedynie 5 proc. [18]. W większości przypadków zaawansowanie guza pierwotnego oceniono na T1 i T2. W podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych lub po mikroskopowo nieradykalnej resekcji odsetek nawrotów wyniósł 21 proc. w porównaniu z 4 proc. grupie bez powyższych niekorzystnych cech. Kao w grupie 12 chorych z naciekaniem poza torebkę nerki lub mikroskopowo niedoszczętnym wycięciem uzyskał 100 proc. miejscowej wyleczalności i 5-letnie przeżycie bez nawrotu – 75 proc. po pooperacyjnej radioterapii w dawce 41,4–63 Gy [19]. Stosowanie trójwymiarowego planowania i bezpiecznej dawki frakcyjnej rzędu 1,8–2 Gy pozwoliło uniknąć jakichkolwiek powikłań popromiennych. W porównywalnej grupie chorych leczonych w tym samym czasie wyłącznie operacyjnie odsetek miejscowych nawrotów wyniósł 30 proc., a 5-letnie przeżycie 62 proc. ($p < 0,01$). W innej retrospektywnej pracy, w grupie 37 chorych o zaawansowaniu T3, zastosowanie pooperacyjnej radioterapii w dawce 46 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8–2 Gy pozwoliło obniżyć odsetek nawrotów miejscowych do 10 proc. w porównaniu z 37 proc. w grupie wyłącznie operowanych ($p < 0,05$) [20]. W pracy Makarewicza na materiale 186 chorych, w podgrupie o zaawansowaniu T3N0 pooperacyjne napromienianie w dawce 50 Gy pozwoliło zmniejszyć odsetek nawrotów z 15,8 proc. (grupa wyłącznie operowanych) do 8,8 proc. Uzyskany wynik nie wpływał na przeżycie ogólne – 37,9 proc. vs 35,5 proc. Nie wykazano korzyści klinicznych w innych podgrupach chorych [21].

Nieliczne prace dotyczące pooperacyjnej radioterapii raka nerki, publikowane w ostatnich latach wykazują, że uzupełniające napromienianie może korzystnie wpływać na wyniki leczenia chorych z wysokim ryzykiem miejscowej wznowy. Do grupy tej można zaliczyć przypadki: niedoszczętny makroskopowo i mikroskopowo resekcji, naciekanie okołonerkowej tkanki tłuszczowej lub naciekanie nadnercza (T3a lub T3c) lub przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku przerzutów do węzłów chłonnych istnieje wysokie ryzyko wznowy miejscowej lecz również rozsiewu choroby i miejscowa radioterapia pooperacyjna najprawdopodobniej nie wpływa na przeżycie chorych. Natomiast wybiórcze naciekanie żyły nerkowej lub żyły próżnej dolnej nie wpływa na zwiększenie ryzyka miejscowego nawrotu i nie jest wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii [14].

W planowaniu leczenia napromienianiem powinno się stosować planowanie trójwymiarowe i wielopolowe techniki konformalne. Dawka całkowita powinna wynosić 45–50 Gy we frakcjach po 1,8–2 Gy na obszar łoża pooperacyjnej i regionalnych węzłów chłonnych. Możliwe jest podwyższenie dawki o dalsze 10–15 Gy na wydzielone obszary zwiększonego zagrożenia wznową. Wskazane jest objęcie napromienianiem blizny pooperacyjnej

i ewentualnie napromienienie wiązką elektronów części bliższej do dawki terapeutycznej. Nie należy przekraczać dawek tolerancji dla narządów krytycznych: nie więcej niż 30 proc. wątroby może otrzymać dawkę 36–40 Gy, przeciwległa nerka nie może otrzymać dawki wyższej niż 20 Gy w czasie 2–3 tyg., dawka na rdzeń kręgowy nie może przekroczyć 45 Gy.

Paliatywna radioterapia ognisk przerzutowych

U chorych w dobrym stanie ogólnym, z nielicznymi ogniskami przerzutów odległych, możliwe jest uzyskanie względnie długiego przeżycia. Z tego względu leczenie paliatywne powinno być z jednej strony dość agresywne, z drugiej powinno się dążyć do zminimalizowania działań ubocznych radioterapii. Ogniska przerzutowe powinno się obejmować z marginesem 2–3 cm i stosować dawki 35–40 Gy. Takie postępowanie pozwala uzyskać efekt paliatywny u ok. 64–84 proc. chorych [6, 22, 23]. W wyselekcjonowanych przypadkach pojedynczych zmian przerzutowych możliwe jest stosowanie wyższych dawek rzędu 45–50 Gy w czasie 3–4,5 tyg.

Piśmiennictwo

1. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.
2. Smith RB, DeKernion JB, Ehrlich RN, et al. Bilateral renal cell carcinoma and renal cell carcinoma in the solitary kidney. *J Urol* 1984; 131: 450.
3. Giuliani L, Gilberti C, Martorana G, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-73.
4. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097.
5. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schulz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cancer carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 1997; 158 (3 Pt 1): 746-9.
6. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 614-17.
7. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy of metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 401-5.
8. Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 753-9.
9. Brinkmann OA, Bruns F, Prott FJ, et al. Possible synergy of radiotherapy and chemo-immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Anti Cancer Res* 1999; 19 (2C): 1583-7.
10. Rubin P, Keller B, Cox C, et al. Preoperative irradiation in renal cancer. Evaluation of radiation treatment plans. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1975; 123: 114-21.
11. van der Werf-Messing B. Carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973; 32: 1056.
12. van der Werf-Messing B, van der Heul RO, Ledebøer RC. *Stralenterapie-Sonderbande* 1981; 76: 169-75.
13. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11: 277-81.
14. Michalski JM. Kidney, renal pelvis, and ureter. In: Principles and practice of radiation therapy. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R (red.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2004; 1649-63.
15. Rafla S. Renal cell carcinoma. *Cancer* 1970; 25: 26-40.
16. Finney R. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment – a clinical trial. *Cancer* 1973; 32: 1332-40.
17. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: A randomized trial by the Coenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 665-72.
18. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, et al. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: Implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 206.
19. Kao GD, Malkowicz SB, Whittington R, et al. Locally advanced renal cell carcinoma: Low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. *Radiology* 1994; 193: 725-30.
20. Stein M, Kuten A, Halpern J, et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24: 41-4.
21. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulinska G, et al. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasia* 1998; 45: 380-3.
22. Fossa DE, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982; 8: 340-2.
23. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2007-9.

Adres do korespondencji

prof. UM dr hab. med. Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii
Katedra Onkologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź
tel. +48 42 689 55 51
faks +48 42 689 55 52
e-mail: jacekf@rth.coi.waw.pl