

Radioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym nie jest rutynowym postępowaniem terapeutycznym. Może być stosowana u chorych z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej – nieradykalny makroskopowy lub mikroskopowy zabieg operacyjny, naciekanie tkanki tłuszczowej okołonerkowej. Wskazane stosowanie jest techniki konformalnej, celem osłony narządów krytycznych i precyzyjnego podania dawki całkowitej. Dawka całkowita wynosi 45–50 Gy we frakcjach 1,8–2 Gy na obszar łoża po nerce i regionalne węzły chłonne. Tolerancja leczenia wg tego schematu jest dobra. Radioterapia przedoperacyjna może być stosowana w przypadkach guzów nieresekcyjnych. Zalecana dawka wynosi 45 Gy we frakcjach po 1,8 Gy. W przypadkach zmian przerzutowych wieloogniskowych, wskazane są pojedyncze wysokie frakcje 6–10 Gy lub niższe frakcje do dawki 20–40 Gy. Poprawa subiektywna i obiektywna obserwowana jest u ponad 50% chorych. U chorych z pojedynczymi ogniskami przerzutowymi, z przewidywanym dłuższym okresem przeżycia, rekomenduje się podwyższenie dawki całkowitej do 45–50 Gy.

Słowa kluczowe: rak nerki, radioterapia przedoperacyjna, uzupełniająca, paliatywna.

Rola radioterapii w leczeniu raka nerki

The role of radiation therapy in renal cancer

Piotr Pęczkowski

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Leczeniem z wyboru raka nerki jest leczenie operacyjne. Według większości autorów, daje ono ok. 60% 5-letniego przeżycia. Najlepsze wyniki leczenia, powyżej 90% 5-letniego przeżycia, uzyskuje się u chorych z małym guzem, ograniczonym do nerki tzn. w stadium zaawansowania klinicznego T1 i T2 [1, 2]. Przekroczenie przez nowotwór torebki nerki, naciekanie tkanki tłuszczowej, inwazja nowotworowa naczyń krwionośnych, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, zdecydowanie pogarszają rokowanie co do wyleczenia. Odsetek chorych wyleczonych w stadium T3 wynosi 30–40%, w stadium T4 tylko 11% [3, 4].

Nieprowadzenie w leczeniu raka nerki związane jest głównie z występowaniem przerzutów odległych. Wznowa miejscowa choroby po leczeniu chirurgicznym występuje wg różnych autorów u ok. 10–37% chorych [1, 4]. Obecność nawrotu miejscowego nowotworu znacznie pogarsza rokowanie co do przeżycia chorych, może też być potencjalnym źródłem przerzutów odległych. Powyższe dane mogą wskazywać celowość zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego u chorych po nefrektomii, z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej.

Rak nerki uważany jest za umiarkowanie promieniowrażliwy, co znalazło potwierdzenie w badaniach klinicznych i laboratoryjnych [5, 6].

Radioterapia przedoperacyjna

Celem stosowania radioterapii przedoperacyjnej może być zmniejszenie masy guza i co za tym idzie – zwiększenie resekcyjności [7–9]. Wyniki dwóch randomizowanych badań nie potwierdziły poprawy wyników leczenia raka nerki. Badanie kliniczne van der Werf-Mesinga, w którym chorych w stadium T2 i T3 napromieniano do dawki 30 Gy w 10 frakcjach, nie wykazało poprawy przeżycia ogólnego i bez przerzutów odległych [7]. W III fazie tego badania podwyższono dawkę do 36 Gy, nie uzyskując jednak poprawy wyników. Analiza materiału pooperacyjnego potwierdziła obniżenie stadium zaawansowania (pT1 i pT2) u 70% chorych [8]. W badaniu Juselli, w grupie 38 chorych napromienianych przedoperacyjnie do dawki 33 Gy w 15 frakcjach, stwierdzono niższy odsetek przeżycia niż w grupie wyłącznie operowanej (47 vs 63%) [9]. Radioterapia przedoperacyjna nie jest rutynową metodą postępowania, może być jednak zastosowana w przypadku guzów nieoperacyjnych. Dawka całkowita w tych przypadkach wynosi 45–50,4 Gy we frakcjach 1,8 Gy z następowym, o ile to możliwe, śródoperacyjnym napromienianiem elektronami w dawce 10–25 Gy.

Radioterapia pooperacyjna

Pierwsze doniesienia na temat pooperacyjnej radioterapii raka nerki pojawiły się pod koniec lat 50. i 60. [10, 11]. Wyniki tych badań były bardzo zachęcające. Floks i Kadesky uzyskali dłuższe, 5-letnie przeżycie w chorych napromienianych w porównaniu z grupą wyłącznie operowaną (52 vs 48%) [10], podobnie

Adjuvant radiation therapy (RT) in locally advanced renal cell carcinoma is a not standard treatment. Postoperative RT should be considered in patients with high risk of local recurrence: micro- or macroscopic nonradical resection, infiltration of pararenal fat. Conformal (3D) RT is recommended for sparing organs at risk and for precise total dose delivery. Recommended total dose is 45-50 Gy in 1.8-2 Gy fractions to the renal bed and regional lymph nodes. The toxicity of this schedule is acceptable. Preoperative RT may be applied in unresectable tumours. In these cases, 45 Gy of total dose can be considered. Palliative RT in patients with generalized metastatic disease requires single high dose fractions 6-10 Gy or lower dose fractions to a total dose of 20-40 Gy. The subjective or objective response rate is above 50%. Patients with limited metastatic disease have a possibility of long survival. The RT dose for solitary metastases is most commonly in the range 45-50 Gy in 1.8-2 Gy per fraction.

Key words: renal cell carcinoma, adjuvant, preoperative, palliative radiation therapy.

wnioski przedstawił Riches (49 vs 30%) [11]. Rafla w grupie chorych napromienianych uzupełniająco uzyskał 5-letnie przeżycie u 56% chorych w porównaniu z 37% w grupie wyłącznie operowanych. Odsetek wznów miejscowych wynosił odpowiednio 7% i 25% [4]. Te zachęcające wyniki, zaowocowały podjęciem prospektywnych badań klinicznych, których wyniki opublikowano w latach 70. i 80. Jednakże wyniki opublikowane przez Finey'a i Kjaera wykazały, że radioterapia adjuwantowa nie tylko nie wydłuża przeżycia chorych, a wręcz je skraca. Stosowanie w tych badaniach wysokiej dawki całkowitej 50–55 Gy i frakcyjnej 2,5 Gy, prowadziło u 44% do ciężkich powikłań popromiennych do zgonu łącznie z powodu uszkodzenia wątroby, żołądka lub dwunastnicy [12, 13].

Dopiero badania z lat 90. oparte na nowoczesnych metodach diagnostycznych, planowaniu komputerowym i zastosowaniu wysokoenergetycznych przyspieszaczy liniowych, pozwoliły na precyzyjne podanie dawki z oszczędzeniem tkanek zdrowych. Kao w grupie 12 chorych z naciekiem nowotworowym poza torebkę nerki lub niedoszczętnym zabiegiem operacyjnym uzyskał 100% wyleczalności miejscowej i 75% 5-letniego przeżycia bezobjawowego. Zastosowano komputerowe, trójwymiarowe planowanie, podając dawkę całkowitą 41,4–63 Gy we frakcjach po 1,8–2 Gy, nie stwierdzając powikłań popromiennych. W grupie 12 chorych wyłącznie operowanych, odsetek nawrotów miejscowych wynosił 30%, 5-letnie przeżycie bezobjawowe 62% ($p < 0,01$) [14]. W analizie 186 chorych w stadium T3N0, Markiewicz stwierdził obniżenie odsetka nawrotów miejscowych po napromienianiu do dawki 50 Gy z 15,8% (tylko nefrektomia) do 8,8%. Nie stwierdzono natomiast poprawy przeżycia – 37,9 vs 35,5%, natomiast okres wolny od choroby był w grupie napromienianej dwukrotnie dłuższy [15]. Radkowski w grupie 211 chorych w stadium T3N0 uzyskał 46,6% 5-letniego przeżycia po leczeniu adjuwantowym i 31,5% po wyłącznie operacyjnym. Nie stwierdził poprawy wyleczalności miejscowej – 16,2 vs 13,2% [16]. W retrospektywnej analizie 37 chorych T3, Stein zaobserwował obniżenie odsetka nawrotów miejscowych po radioterapii do 10% w porównaniu z 37% u chorych tylko operowanych ($p < 0,05$) [17]. Pilichowska przeprowadziła analizę 155 chorych w stadium T3N0,1,2 M0 poddanych uzupełniająco napromienianiu pooperacyjnemu we frakcjach 1,8–2,0 Gy do dawki całkowitej 48,5–56 Gy. Odsetek nawrotów miejscowych w ciągu 5 lat obserwacji wyniósł 8,4%, przeżycie 5-letnie 57,1%. Ciężkie powikłania popromienne w postaci niedrożności jelit stwierdzono u jednego chorego, u drugiego popromienne uszkodzenie wątroby [18].

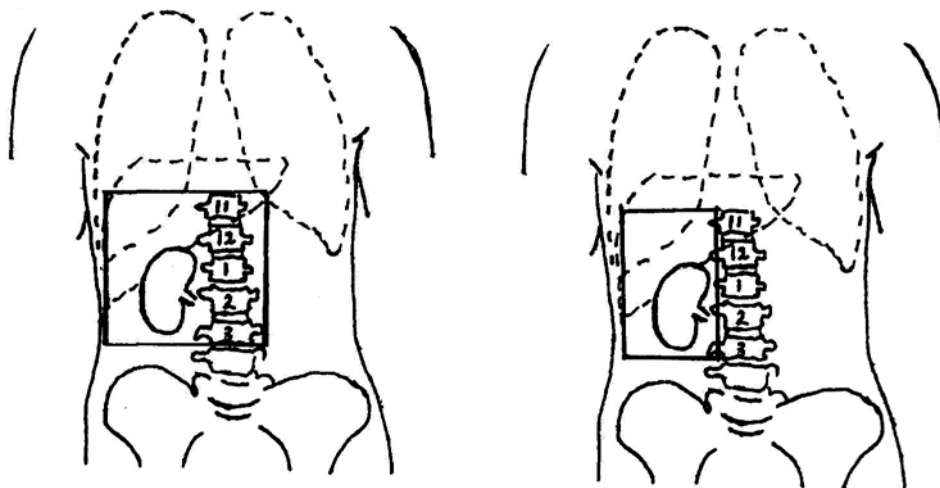
Uzupełniająco napromienianie raka nerki po nieradykalnym zabiegu operacyjnym nie jest postępowaniem rutynowym. Nieliczne prace, dotyczące pooperacyjnej radioterapii raka nerki mogą wskazywać na korzystny wpływ tego postępowania u chorych z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej. Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii u chorych na raka nerki po zabiegu operacyjnym mogą być:

- nieradykalność zabiegu chirurgicznego makro- i mikroskopowa,
- przechodzenie nacieku nowotworowego poza torebkę nerki,
- zajęcie regionalnych węzłów chłonnych,
- przecięcie guza podczas operacji i uwolnienie jego treści do łoża po nerce.

Przeciwwskazaniem do radioterapii są:

- zły stan ogólny chorego,
- obecność przerzutów odległych,
- choroby przewodu pokarmowego,
- naciekanie żyły nerkowej lub próżnej dolnej.

W planowaniu leczenia powinno się stosować planowanie trójwymiarowe, zwłaszcza w przypadku napromieniania łoża nerki prawej (osłona wątroby). Stosowana może być także technika klasyczna dwóch pól przeciwległych. Celem lokalizacji łoża, powinniśmy dysponować badaniem KT (tomografia komputerowa) lub NMR (spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego) przedoperacyjnym, w ostateczności badaniem urograficznym. Teren napro-



Ryc. 1. Schemat pól napromieniania. Łoża po nerce i regionalne węzły chłonne
Fig. 1. Irradiation fields for renal bed and regional lymph nodes

mieniiany obejmuje łożę po nerce oraz regionalne węzły chłonne. Ryc. 1. przedstawia schemat pól napromienianych. Dawka całkowita wynosi 50,4 Gy we frakcjach po 1,8 Gy. W celu osłony rdzenia kręgowego stosuje się technikę 2 pól skośnych. Nie należy przekraczać dawek tolerancji dla rdzenia kręgowego – 45 Gy, przeciwległej nerki – 20 Gy i wątroby – 40 Gy.

Powikłania po radioterapii dotyczą przede wszystkim przewodu pokarmowego. Odczyny popromienne wczesne dotyczą ok. 70% i manifestują się nudnościami, bólami brzucha, rzadziej wymiotami i biegunkami. Późne powikłania popromienne dotyczą ok. 20% chorych i występują najczęściej pod postacią dolegliwości bólowych jamy brzusznej, biegunek po błędach dietetycznych lub zaparć. Tylko u ok. 1% chorych dochodzi do popromiennej niedrożności jelit, wymagającej interwencji chirurgicznej [12–14, 17, 18].

Radioterapia paliatywna

Rak nerki przejawia duży potencjał przerzutowy. U ok. 30% chorych dochodzi do przerzutów odległych, ogniska pojedyncze stwierdza się tylko w 1,5–3% przypadków [19–21]. Przerzuty lokalizują się przede wszystkim w kości, płucach i mózgu. Radioterapia ma na celu zmniejszenie dolegliwości bólowych i co za tym idzie – poprawę komfortu przeżycia chorych. W zmianach wielogniskowych, stosuje się wysokie, pojedyncze frakcje 6–10 Gy lub mniejsze frakcje do dawki 20–40 Gy [20–22]. Odpowiedź subiektywna i obiektywna obserwowana jest u powyżej 50% chorych. U chorych z pojedynczymi ogniskami przerzutowymi do kości możliwe jest uzyskanie stosunkowo długiego przeżycia. W takich przypadkach można zastosować dawki frakcyjne 2 Gy do dawki całkowitej 45–50 Gy.

Piśmiennictwo

- Giuliani L, Gilberti C, Martorana, et al. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468-74.
- Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al. Incidence and properties of renal masses and a symptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097-9.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *Engel J Med* 1996; 335: 865-75.
- Rafla S. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970; 25: 26-40.
- DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, et al. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol* 1997; 158 (3Pt 1): 746-9.
- 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 753-9.
- van der Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973; 32: 1056-61.
- van der Werf-Messing B, van der Heul RO, Ledebor RC. Renal cell carcinoma trial. *Strahlentherapie [Sonderb]* 1981; 76: 169-75.
- Jussela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11: 277-81.
- Flock RH, Kadesky MC. Malignant neoplasm of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958; 79: 196-201.
- Riches E. The natural history of renal tumors. In: *Tumor of the Kidney and Ureter*. Riches E (ed.). E & S Livingstone, Edinburgh, London 1964; 124-34.
- Finney R. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment – a clinical trial. *Cancer* 1973; 32: 1332-40.
- Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: m 665-72.
- 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.
- Markiewicz R, Zarzycka M, Kulinska G, et al. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma* 1998; 45: 380-3.
- Radkowski A. Badania. 1999. Oczekuje na publikację.
- Stein M, Kuten A, Halpern J, et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24: 41-4.
- Pilichowska M, Peczkowski P, Madej G. Local efficacy of postoperative radiotherapy In stage T3 renal cell carcinoma patents with high risk of local recurrence. *J BUON* 1999; 4: 161-6.

19. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 614-17.
20. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2007-9.
21. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982; 8: 340-2.
22. Lee J, Hodgson D, Chow E, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1894-900.

Adres do korespondencji

dr med. **Piotr Pęczkowski**
Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
tel. +48 22 546 25 05
faks +48 22 810 18 27
e-mail: peczpe@chello.pl