

Postavení radioterapie v léčebné strategii karcinomu ledviny

MUDr. Yvona Klementová, MUDr. Lucia Hudínková, MUDr. Jan Cincibuch, prof. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Onkologická klinika FN Olomouc

Radioterapie nepatří mezi standardní metody v radikální léčbě karcinomu ledviny. Může být však individuálně indikována u vybraných pacientů v rámci neoadjuvantní léčby nebo u pacientů s rizikovými faktory jako léčba pooperační. Od samotné radioterapie ve smyslu primárního kurativního ozáření efekt nelze očekávat. Naopak významnější uplatnění nachází v paliativní léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění.

Klíčová slova: karcinom ledviny, adjuvantní radioterapie, neoadjuvantní radioterapie, paliativní radioterapie.

Role of radiotherapy in treatment strategy for renal carcinoma

Radiotherapy is not among the standard methods in the radical treatment for renal carcinoma. However, it may be indicated individually in selected patients as part of neoadjuvant therapy or in patients with risk factors as postoperative treatment. Radiotherapy alone in the form of primary curative irradiation cannot be expected to have an effect. By contrast, it is of significance in the palliative treatment for a locally advanced or metastatic disease.

Key words: renal carcinoma, adjuvant radiotherapy, neoadjuvant radiotherapy, palliative radiotherapy.

Onkologie 2009; 3(2): 92–94

Primární renální karcinom je poměrně radio-rezistentní nádor, proto jsou možnosti léčby zářením limitované. Máme klinické zkušenosti s relativní objektivní i subjektivní odpovědí pokročilého symptomatického onemocnění na léčbu zářením, radioterapie však není standardní léčebnou metodou v algoritmu léčby nemetastatického karcinomu ledviny.

Neoadjuvantní radioterapie

Závěry in vivo experimentů poukázaly na možný přínos předoperační RT a staly se podnětem pro klinické hodnocení přínosu radioterapie v léčbě renálního karcinomu.

Již některé historické retrospektivní studie poukázaly na klinický benefit radioterapie v léčbě karcinomu ledviny (1). Mnohé trvaly i několik desetiletí a byly zahájeny v době, kdy stážování, chirurgické přístupy a postupy v radioterapii neodpovídaly současným metodám a podmínkám. Byly rovněž oprávněně kritizovány za poněkud nesourodé skupiny pacientů v jednotlivých ramenech a léčených za ne zcela stejných podmínek. Byl však zaznamenán efekt ve smyslu zmenšení tumoru, zvýšení resekability a snížením viability tumoru tak příznivým ovlivněním míry rizika metastatického intraoperačního rozsevu. Jejich výstupy se tak staly podkladem pro zahájení nových prospektivních randomizovaných studií, které si kladly za cíl objasnit přínos předoperační RT.

V první z nich – v Rotterdamské studii, byli pacienti s lokálně pokročilým tumorem (T2, T3)

rozděleni do dvou ramen – pacienti s předoperačním ozářením a bezprostředně následující nefrektomií versus pacienti léčení samotnou nefrektomií. Sledovala se celková doba přežití a doba do vzniku vzdálených metastáz. Předoperační ozáření spočívalo v ozáření ledviny a spádových lymfatických uzlin jednotlivou dávkou 2 Gy do celkové dávky 30 Gy ve 3 týdnech (2). Po předběžné analýze v roce 1973 pokračovala tato studie se zvýšením dávky předoperační RT na 40 Gy. Předoperační RT zvýšila resekabilitu nádoru. Ale ani při zvýšení dávky záření neprokázala tato studie benefit neoadjuvantní RT ve smyslu prodloužení doby přežití a období bez relapsu onemocnění (3).

Druhá prospektivní randomizovaná studie realizovaná ve Švédsku rovněž nepřinesla očekávané výsledky. Pacienti v rameni s předoperační RT byli ozáření do dávky 33 Gy v 15 frakcích. Ve výsledku bylo 5leté přežití v rameni s RT 47 % oproti 63 % u nefrektomie samotné (4).

Adjuvantní radioterapie

Prospěch z pooperační RT dokumentovala retrospektivní studie (5), ve které pacienti s pooperačním ozářením dosáhli signifikantně lepšího přežití i lokální kontroly oproti pacientům léčeným jen samotnou nefrektomií. Nebyly však blíže popsány metody selekce pacientů ani detaily provedené RT.

Další prospektivní randomizovaná studie hodnotící přínos adjuvantní RT proběhla v New

Castle (UK) (6). Pooperační ozáření bylo realizováno dávkou 55 Gy v denní frakcionaci 2,04 Gy. Nebylo provedeno členění pacientů podle stadia onemocnění ani podle stupně diferenciacie nádoru. Adjuvantní radioterapie neovlivnila výskyt lokálních recidiv a na druhou stranu došlo i k úmrtí v důsledku fatální hepatotoxicity u pacientů ozářovaných na oblast pravostranného lůžka ledviny.

I další randomizovaná studie pod vedením dánské skupiny srovnávala rameno samotné nefrektomie a nefrektomie s následnou RT, a to u pacientů stadia II a III. U ozáření byla předepsána dávka 50 Gy ve 20 frakcích na oblast lůžka ledviny a regionálních uzlin. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v počtu relapsů onemocnění. I v této studii bylo zaznamenáno významné procento (44 %) komplikací souvisejících s RT, týkajících se především žaludku, duodena a jater. 19 % úmrtí pacientů bylo dáno do souvislosti s poradními komplikacemi (7).

Nedostatečný benefit z adjuvantní RT může být vysvětlován i nevhodnou selekcí pacientů k léčbě zářením nebo neadekvátním provedením vlastní radioterapie.

Retrospektivním hodnocením 172 pacientů po radikální nefrektomii v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center byl zjištěn lokální relaps jen u 5 % pacientů. Většina pacientů byla ve stadiu T1 nebo T2. Pacienti s postižením uzlin (N1) nebo s pozitivními resekčními okraji vykazovali signifikantně vyšší procento lokálních recidiv –

21 % ve srovnání se 4 % u pacientů bez těchto nepříznivých prognostických faktorů (8).

To utvrzuje v předpokladu, že adjuvantní radioterapie je přínosná, profit se ale projeví jen u určité skupiny nemocných, a to u těch s vysokým rizikem relapsu. Tumory časných stadií mají samy o sobě velmi dobrou lokální kontrolu a nepředpokládá se, že by RT u těchto pacientů ovlivnila průběh onemocnění.

Skupina kolem Kaoa (9) publikovala výsledek retrospektivního sledování 12 pacientů s vysokým rizikem relapsu. Nemocní s lokálně pokročilými tumory, nádory s perineurální invazí nebo pozitivními resekčními okraji byli adjuvantně ozařováni dávkou 41,4 až 63 Gy s frakcionací po 1,8–2,0 Gy. U žádného z nich nedošlo k lokálnímu relapsu. Ve stejné skupině pacientů, u kterých byla provedena jen samotná nefrektomie, byl relaps zjištěn ve 30 %.

Radioterapie byla provedena za podmínek CT simulace a plánování a nebyly zaznamenány závažnější nežádoucí účinky.

Další retrospektivní studie, do které bylo zařazeno 67 pacientů s tumorem T3, vykazala 10 % lokálního selhání ve větvi s adjuvantní RT oproti 37 % u pacientů po samotné radikální nefrektomii. Ozařování obdrželi průměrnou dávkou 46 Gy s frakcionací 1,8–2,0 Gy za podmínek CT plánování.

Vážnější gastrointestinální toxicita byla zaznamenána jen u 5 % pacientů (10).

Tato studie byla aktualizována na dalších 86 pacientech. Adjuvantně ozařování vykazali lokální recidivu v 16 % a byli to výhradně pacienti ve stadiu T3b (11).

V retrospektivní studii 186 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem ledviny bylo 114 pooperačně ozařováno dávkou 50 Gy. Pro podskupinu T3N0 snížila RT lokální rekurenci z 15,8 % na 8,8 %. Nebylo ovlivněno celkové přežití (12).

Shrnutí

Výsledky studií, hodnotících vliv (neo)adjuvantní RT poměrně přesvědčivě argumentují proti zavedení radioterapie do standardní léčby karcinomu ledviny. Studie však definovaly okolnosti, za kterých může RT zlepšit výsledky léčby a může být proto v rámci radikální léčby indikována.

1. V rámci předoperační léčby zvyšuje radioterapie resekabilitu pokročilých tumorů. Předoperační RT může být tedy potencionálně indikována u pacientů s metastatickým onemocněním a primárně technicky neresekovatelným tumorem, s cílem dosažení resekability (13).

2. Individuálně lze indikovat adjuvantní RT u pacientů s vysokým rizikem lokální recidivy, tedy v případech pozitivních resekčních okrajů, u nádorů stadia pT3a, c a T4 (prorůstání do nadledviny, perirenální tkáň, dolní duté žíly nebo šíření přes Gerotovu fascii), při postižení uzlin a při ponechání makroskopického rezidua tumoru (14).

Radioterapie primárního nádoru

Od ozáření nelze očekávat významnější efekt ve smyslu radikální léčby. Může být individuálně zvažována u pacientů s kontraindikací celkové anestezie a operačního výkonu.

Konkomitantní léčba

Konkomitantní radiochemoterapie – vzhledem k nízké míře odpovědi renálního karcinomu i na samotnou chemoterapii chybí teoretické předpoklady i klinické údaje o efektivitě kombinované léčby.

Zvýšení léčebné odpovědi lze logicky předpokládat u kombinace RT a imunoterapie nebo nově cílené biologické léčby, ale ani tyto přístupy nejsou podloženy konkrétními experimentálními nebo klinickými výsledky.

V současné době tedy bez klinického využití.

Vlastní radioterapie

U pooperačního ozáření zahrnuje **plánovací cílový objem** lůžko ledviny po nefrektomii a spádovou lymfatickou oblast (hilové, paraaortální a parakavální uzliny). Doporučuje se i ozáření jizvy po nefrektomii, kde se poměrně často objevuje recidiva onemocnění.

Do plánovacího cílového objemu u „radikální“ RT je zavzata celá ledvina s nádorem, včetně renálního lůžka a spádové lymfatické uzliny s bezpečnostním lemem 1,5–2 cm

Radioterapii plánujeme s využitím plánovacího CT (vhodné s kontrastem) a 3D plánovacího systému. Používá se **technika** kombinací dvou, tří i více protilehlých a šikmých polí s využitím klínů, vykrývacích bloků nebo mnohalistového kolimátoru s různým dávkovým zatížením na jednotlivá pole.

Nezbytností jsou, především u adjuvantní RT, předoperační CT nebo MR snímky.

Dávka záření se doporučuje u adjuvantní léčby v rozmezí 45–50 Gy s denní frakcionací 1,8–2,0 Gy s případným boostem na mikroskopická nebo makroskopická rezidua do dávky 60 Gy. U neresekovatelného nádoru jsou doporučené dávky obdobné – předoperačně 40–50 Gy a až 60 Gy na tumor u definitivní RT

s přihlédnutím ke stavu pacienta a toleranci léčby.

Ve snaze minimalizovat vedlejší účinky radioterapie je třeba dodržet toleranční dávky na jednotlivé **kritické orgány**. Při standardní frakcionaci by 30 % objemu jaterního parenchymu nemělo obdržet dávku vyšší než 36–40 Gy, druhostranná ledvina dávku vyšší než 20 Gy a dávka na míchu by neměla v jakémkoliv místě překročit 45 Gy.

Během RT se doporučuje provádět kontrolu nastavení portálovým snímkováním.

Nežádoucí účinky RT

Projevy toxicity radioterapie jsou odvislé především od ozařované oblasti. V případě ozáření primárního tumoru ledviny nebo lůžka po nefrektomii to bývá při zasažení žaludku a střev nauzea, zvracení, průjem, nadýmání, křeče břicha. Pokud se jedná o ozáření pravostranných nádorů, kdy je do ozařovaného objemu zavzata i určitá část jater, může se manifestovat poškození jater (radiační hepatitida) nebo vývodových žlučových cest (stenóza, krvácení).

Četnost a intenzita nežádoucích účinků je pochopitelně úměrná celkové i jednotlivé dávce, frakcionaci a technice plánování i vlastnímu provedení radioterapie. CT simulace, využití 3D plánovacích systémů a důsledná verifikace v průběhu ozařovací série mohou snížit výskyt vedlejších účinků RT a omezit je na přijatelnou úroveň.

Paliativní radioterapie

Nepoměrně častěji využíváme RT k potlačení symptomů nemoci u pacientů s pokročilým onemocněním.

Ať už jde o hemostyptické, či analgetické ozáření tumoru ledviny (inoperabilní, krvácející nádory) nebo recidivy onemocnění v oblasti lůžka ledviny nebo jizvy po nefrektomii nebo o ozáření vzdálených metastáz při kostní diseminaci, při riziku komprese míchy, při generalizaci do měkkých tkání či CNS.

Vzhledem k možnému dlouhodobějšímu přežívání pacientů s limitovaným metastatickým onemocněním a v dobrém celkovém stavu se i v paliativní léčbě doporučuje ozáření ložisek do dávky 35–40 Gy až 45–50 Gy během 3–5 týdnů s dostatečným bezpečnostním lemem (2–3 cm).

U metastáz do mozku je možné zvážit i stereotaktické ozáření.

U nemocných s rozsáhlejší generalizací onemocnění nebo v horším PS je dávka, frakcionace i technika volena individuálně v rozmezí běžných frakcionačních schémat (např. 1 × 8 Gy, 5 × 4 Gy,

3 × 10 Gy...) a za použití jednoduchých technik s cílem splnění základního požadavku paliativní léčby – zlepšení kvality života nemocného.

Literatura

1. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney; an analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* 1958; 79: 196–201.
2. van der Werf-Messing B. Proceedings: carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973; 32: 1056–1061.
3. van der Werf-Messing B, van der Heul RO, Ledebøer RC. Renal cell carcinoma trial. *Strahlentherapie (Sonderb)* 1981; 76: 169–715.
4. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1977; 11: 277–281.
5. Bloom HJ. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: present position and prospects. *Br J Urol* 1973; 45: 237–257.
6. Finney R. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment – a clinical trial. *Cancer* 1973; 32: 1332–1340.
7. Kjaer M. The treatment and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. 10 year survival results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 619–621.
8. 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: 206–212.
9. 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: 725–730.
10. Stein M, Kuten A, Halpern J, et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24: 41–44.
11. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002; 88: 500–502.
12. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulinska G, et al. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma* 1998; 45: 380–383.
13. Riches EW. The natural history of renal tumors. In: Riches EW, ed. *Tumors of the kidney and ureter*. Edinburgh: Williams & Wilkins, 1964.
14. 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: 725–730.
15. Stein M, Kuten A, Halpern J, et al. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24: 41–44.
16. Rafla S. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970; 25: 26–40.

MUDr. Yvona Klementová

Onkologická klinika FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

yvona.klementova@fnol.cz
