

**Anna Świeboda-Sadlej¹, Marzanna Staszewska-Skurczyńska¹, Piyush Vyas¹, Ewa Żurawińska¹,
Hubert Heleniak¹, Janusz Kocik¹, Anna Danek², Ewa Tragarz²**

¹Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

²Zakład Teleradioterapii i Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Popromienne zwłóknienie moczowodów z pozanerkową niewydolnością nerek jako rzadkie powikłanie leczenia uzupełniającego raka żołądka — opis przypadku

Post-radiational ureteric fibrosis with extrarenal renal failure as a rare complication after adjuvant treatment of gastric cancer — a case report

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Świeboda-Sadlej
Klinika Hematologii Onkologii i Chorób
Wewnętrznych AM w Warszawie
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
Tel.: (+48 22) 599 14 00
Faks: (+48 22) 599 14 18
e-mail: asadlej@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Dotychczas nie ustalono zasad leczenia skojarzonego u chorych na raka żołądka. W wielu ośrodkach u chorych, u których stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze, po radykalnej gastrektomii stosuje się schemat Macdonalda polegający na skojarzeniu napromieniania i podawania fluorouracylu. Statystycznie u ponad 30% pacjentów poddanych chemioradioterapii występują poważne powikłania. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego wystąpiło zwłóknienie moczowodów z następową niewydolnością nerek po zastosowaniu schematu Macdonalda w leczeniu uzupełniającym raka żołądka. Jest to powikłanie rzadkie, mogące stanowić zagrożenie życia chorego. Stan sprawności chorego mimo jego zaawansowanego wieku i współistniejących chorób był bardzo dobry. Z powodu niekorzystnych czynników prognostycznych u pacjenta zastosowano chemioterapię. Na podstawie tego przypadku można wnioskować, że kwalifikację do takiego leczenia należy przeprowadzać szczególnie ostrożnie. W pracy przedstawiono również inne metody leczenia uzupełniającego u chorych na raka żołądka.

Słowa kluczowe: rak żołądka, chemioradioterapia, zwłóknienie moczowodów

ABSTRACT

The principles of chemoradiotherapy for treating patients with radically resected gastric cancer are not fully established. In many oncological centres patients with unfavourable prognostic factors who previously had radical gastrectomy are treated with Macdonald regimen which includes combined fluorouracil with radiotherapy. Statistics indicate that more than 30% patients treated with chemoradiotherapy suffer from serious complication. In this article we describe a case of a patient who developed ureteric fibrosis with consequent renal failure as a rare life threatening complication of Macdonald regimen. The patient received chemoradiotherapy because of unfavourable prognostic factors and good performance status however he was in advanced age and with other comorbidities. These data support the notion of the high toxicity of this regimen and suggest that selection of patients for this treatment should be done very carefully. This is discussed in the context of other available therapies in gastric cancer.

Key words: gastric cancer, chemoradiotherapy, ureteric fibrosis

Wstęp

Rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Standardowe radykalne postępowanie onkologiczne w przypadku złośliwych nowotworów żołądka to leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu żołądka wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. Wskazania do leczenia uzupełniającego zależą od stopnia zaawansowania choroby i radykalności zabiegu operacyjnego. Dotychczas nie ustalono zasad leczenia skojarzonego u chorych na raka żołądka. W wielu ośrodkach, także polskich, u chorych, u których stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze, po radykalnych operacjach stosowuje się schemat Macdonalda polegający na skojarzeniu napromieniania i podawania fluorouracylu z leukoworyną. Statystycznie u ponad 30% pacjentów poddanych chemioradioterapii występują poważne powikłania, więc kwalifikację do takiego leczenia należy przeprowadzać szczególnie ostrożnie. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorego, u którego wystąpiło zwłóknienie moczowodów po zastosowaniu schematu Macdonalda w uzupełniającym leczeniu raka żołądka.

Opis przypadku

Chorego w wieku 72 lat po radykalnej gastrektomii przyjęto do kliniki autorów niniejszej pracy w celu dalszego leczenia raka żołądka. W ciągu 2 miesięcy poprzedzających zabieg operacyjny u pacjenta występowały bóle w nadbrzuchu, wzdęcia, wstręt do jedzenia. Pacjent schudł w tym czasie 12 kilogramów. W wywiadzie wykazano, iż 4 lata wcześniej przebył endoskopową resekcję polipa odbytnicy, w którym podczas badania histopatologicznego wykazano utkanie *adenocarcinoma*. Nie stosowano wówczas dalszego leczenia onkologicznego. Pacjent chorował ponadto na nadciśnienie tętnicze, utrwalone migotanie przedsionków i niedomykalność zastawki trójdzielnej bez znaczenia hemodynamicznego. Po wykonaniu gastroskopii i rozpoznaniu raka żołądka u chorego wykonano gastrektomię z limfadenektomią D2, usunięto śledzionę i wytworzono zespolenie żołądkowo-przełykowe. W czasie operacji stwierdzono obecność guza obejmującego prawie cały żołądek od wpustu do odźwiernika, bez naciekania okolicznych tkanek. W badaniu histopatologicznym guza żołądka rozpoznano *adenocarcinoma* G3 typu rozlanego z naciekaniami całej grubości ściany żołądka i przylegającej tkanki tłuszczowej, zatorami z komórek nowotworowych w naczyniach i naciekaniami gałązek nerwowych. Stwierdzono, iż przerzuty raka objęły 20 spośród 25 węzłów chłonnych. Wykazano je między innymi w węzle chłonnym okolicy krezki i wnęki śledziony. Ostateczne za-

awansowanie choroby ustalono jako pT3N2 M0. Wobec niekorzystnych histopatologicznych czynników prognostycznych, lecz bardzo dobrego stanu sprawności chorego, zakwalifikowano go do uzupełniającej chemioradioterapii według schematu Macdonalda. Po upływie 28 dni po podaniu jednego kursu chemioterapii z zastosowaniem fluoracylu (5-Fu) w dawce 425 mg/m²/d. w bolusie oraz leukoworyny (LV) w dawce 20 mg/m²/d. w dniach 1.–5. rozpoczęto radioterapię według indywidualnego planu z zastosowaniem techniki 3D na obszar łoża żołądka i regionalnego spływu chłonnego. Zastosowano 45 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 Gy, które podawano przez 5 dni w tygodniu: 25 frakcji przez 5 tygodni leczenia. Napromienianie prowadzono przy użyciu fotonów X 15 MV. Dawka podana na lewą nerkę wynosiła 17,92 Gy przy dopuszczalnej 18 Gy. Kolejne kursy chemioterapii 5-Fu w dawce 400 mg/m²/d. + LV w dawce 20 mg/m²/d. podano w dniach 1.–4. radioterapii oraz w ostatnich 4 dniach radioterapii. Po 4 tygodniach pacjent otrzymał 2 kolejne kursy chemioterapii w dawkach takich jak w I kursie. Po około 5 miesiącach od zakończenia chemioradioterapii u chorego wystąpiła narastająca dysfagia. Na zdjęciu radiologicznym przełyku po podaniu kontrastu wykazano zwężenie miejsca zespolenia z zachowanym przechodzeniem kontrastu przez przełyk i zespolenie. Ze względu na postępujące u chorego wyniszczenie wykonano endoskopowe rozcięcie zespolenia i rozszerzenie przełyku balonem. W czasie tego zabiegu nie stwierdzono wznowy miejscowej. Z powodu nawracającej dysfagii zabieg rozszerzania powtarzano jeszcze 2-krotnie, mimo to u pacjenta narastały trudności z przyjmowaniem pokarmów i wyniszczenie. Po około roku od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego u chorego zaobserwowano podwyższone wartości parametrów wydolności nerek, a w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nieznaczne poszerzenie moczowodów i układów kielichowo-miedniczkowych po obu stronach. Towarzyszyło temu pogorszenie samopoczucia chorego, ponownie nasiliła się dysfagia. Wykonane badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, urografia oraz kolejne badanie CT nie wyjaśniły przyczyny tych odchyłań. Badania obrazowe nie wykazały także progresji choroby nowotworowej. U chorego wykonano kilkakrotnie pielografię wstępującą. W badaniach uwidoczniono obustronną perforację układów kielichowo-miedniczkowych z wynaczynieniem kontrastu do przestrzeni zaotrzewnowych. Zdecydowano o wytworzeniu definitywnych obustronnych przetok nerkowych. W kolejnych dobach stwierdzono spadek wartości parametrów wydolności nerek oraz posocznicy moczową. Po zastosowaniu antybiotykoterapii zaobserwowano ustąpienie gorączki, jednak mimo intensywnych działań wspomagających (żywienie po-

zajelitowe, rehabilitacja) stan pacjenta pogarszał się. Obserwowano pojawienie się i szybkie narastanie płynu w obu jamach opłucnowych. W badaniu cytologicznym płynu stwierdzono obecność komórek nowotworowych. Z powodu rozsiewu choroby podstawowej i ciężkiego stanu chorego odstąpiono od dalszego leczenia. Pacjenta skierowano do opieki hospicyjnej.

Dyskusja

Pomimo potencjalnie radykalnej resekcji raka żołądka 70–80% pacjentów umiera z powodu progresji choroby. Odsetek przeżyć 5-letnich po operacjach radykalnych waha się między 30% a 40% i nawet wśród chorych, u których nie stwierdza się zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (pT3N0), nie przekracza 50% [1]. Śmiertelność znacząco rośnie w grupie z cechą pN+ i w przypadku resekcji R1i R2. Dlatego stale poszukuje się metod zwiększających skuteczność leczenia wczesnego raka żołądka. Mimo dobrych wyników licznych badań II i III fazy porównujących samo leczenie chirurgiczne z terapią skojarzoną nie ustalono ostatecznie najskuteczniejszej metody leczenia. Spośród stosowanych pooperacyjnie cytostatyków jedynie substancja S-1 wykazała znamienne wpływy na całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) [2]. Jedną z metod poprawy wyników leczenia raka żołądka jest stosowanie uzupełniającej chemioradioterapii polegającej na skojarzeniu podawania fluorouracylu z napromienianiem łoża żołądka i regionalnych węzłów chłonnych. Do leczenia takiego kwalifikuje się chorych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze (pT3 lub pT4) i przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Terapię tę stosuje się na podstawie wyników badania III fazy grupy *North American Intergroup* (INT-0116) prowadzonego przez Macdonalda i wsp., którzy porównali efekty stosowania uzupełniającej chemioradioterapii i wyłącznie obserwacji u pacjentów po resekcji żołądka z powodu raka gruczołowego w stopniu IB–IV M0. W badaniu tym wykazano znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (30 vs. 19 mies.), odsetka przeżyć 3-letnich (50% vs. 41%) oraz czasu przeżycia całkowitego (36 vs. 27 miesięcy) u chorych poddanych chemioradioterapii w porównaniu z grupą obserwowaną [3]. Na tej podstawie stosowanie pooperacyjnej chemioradioterapii stało się standardowym postępowaniem w Stanach Zjednoczonych. W przedstawionej w 2004 roku aktualizacji wyników badania INT-0116 dotyczącej 7-letniego okresu obserwacji potwierdzono korzyści stosowania takiego leczenia. Jednak mimo osiągnięcia znamiennej poprawy w zakresie parametrów przeżycia badania tego nie honoruje się powszechnie między innymi z powodu niezastosowania

optymalnego leczenia chirurgicznego u większości chorych (limfadenektomię D2 wykonano jedynie u 10%). Istnieje podejrzenie, iż agresywna limfadenektomia ograniczyłaby konieczność stosowania leczenia uzupełniającego, którego toksyczne działanie odczuwa ponad 30% chorych. W badaniu INT-0116 u prawie połowy pacjentów poddanych chemioradioterapii wystąpiła toksyczność co najmniej 3 stopnia [3], co wiązano przede wszystkim z zastosowaną przez Macdonalda uproszczoną techniką napromieniania (planowanie 2D). Wśród powikłań najczęściej wymieniano objawy ze strony przewodu pokarmowego i hematologiczne (nudności, wymioty, biegunka oraz leukopenia). Toksyczność ze strony innych narządów dotyczyła mniej niż 10% chorych. Trzech chorych zmarło w następstwie powikłań związanych z leczeniem, jeden z powodu gorączki neutropenicznej, drugi — zawału serca, trzeci — zwłóknienia płuc. Zwracano uwagę na potencjalną toksyczność schematu Macdonalda dla nerek, jednak u żadnego chorego nie opisano ani istotnych powikłań nefrotoksycznych, ani zwłóknienia moczowodów, które wystąpiło u opisywanego chorego. Również w piśmiennictwie nie odnotowano podobnego przypadku. Wprawdzie w jednej z prac oceniających zmiany histopatologiczne w układzie moczowym w następstwie radioterapii różnych nowotworów do najczęściej występujących zaliczono odczyn zapalny i włóknienie, ale były to zmiany bezobjawowe lub powodujące niewielkie objawy dyzuryczne [4]. Można zatem wnioskować, iż klinicznie istotne zwłóknienie moczowodów prowadzące do pozanerkowej niewydolności nerek jest rzadkim powikłaniem. W piśmiennictwie najczęściej wymienia się rozwój nadciśnienia nerkopochodnego jako późne objawy toksyczności w układzie moczowym wynikające z objęcia go polem napromieniania [4]. Należałoby oczekiwać, że wprowadzenie do planowania napromieniania technik konformalnych 3D powinno zredukować częstość powikłań żołądkowo-jelitowych i ryzyko uszkodzenia nerek. Być może u opisywanego pacjenta występowały szczególne predyspozycje do rozwoju zmian włóknistych, o czym świadczy nawracające zwężenie miejsca zespolenia prawdopodobnie także spowodowane włóknieniem. Pojawiają się w tej sytuacji wątpliwości odnośnie słuszności decyzji o podjęciu uzupełniającej chemioradioterapii u tego chorego. Przez ponad rok po operacji nie stwierdzono u niego cech choroby nowotworowej, lecz narażono go na znaczne pogorszenie jakości życia, a nawet jego zagrożenie. U chorego wykonano także limfadenektomię w zakresie D2, choć istniały obciążenia w postaci wieku i współistniejących chorób. Podstawą decyzji był bardzo dobry stan sprawności i niekorzystne histopatologiczne czynniki rokownicze, ale — jak się okazuje — kwalifikację do schematu Macdonalda należy

przeprowadzać bardzo ostrożnie. Obecnie w Europie coraz rzadziej stosuje się chemioradioterapię po operacji R0D2, natomiast coraz większe znaczenie przypisuje się leczeniu przedoperacyjnemu. W dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach potwierdzono jego skuteczność. W badaniu *MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (MAGIC) prowadzonym przez Cunninghama i wsp. [6] porównano przed- i pooperacyjne stosowanie schematu ECF z wyłącznym leczeniem chirurgicznym, a w badaniu Boige i wsp. [7] oceniono efekt przedoperacyjnego podawania 5-FU i cisplatyny w porównaniu z wyłącznym postępowaniem chirurgicznym. W obu badaniach osiągnięto znamiennej statystycznie poprawę resekcyjności, wydłużenie czasu wolnego od choroby i czasu przeżycia całkowitego u chorych na potencjalnie operacyjnego raka gruczołowego żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i dolnego odcinka przełyku. Organizm pacjentów lepiej toleruje leczenie przedoperacyjne niż pooperacyjne. W badaniu MAGIC tylko u 42% chorych było możliwe ukończenie chemioterapii po przebytych leczeniu chirurgicznym, co wskazuje, że tolerancja chemioterapii jest lepsza przed operacją. Ponadto na podstawie statystyk można wnioskować, iż progresja choroby w czasie leczenia neoadjuwantowego nie jest częsta i dotyczy około 13% pacjentów, a leczenie neoadjuwantowe nie wpływa na odroczenie wykonania operacji i nie zwiększa częstości powikłań okołoperacyjnych. Obecnie w badaniu III fazy CRITICS ocenia się, czy pooperacyjna chemioradioterapia może wydłużać przeżycie całkowite u chorych po neoadjuwantowej chemioterapii i resekcji żołądka R0D1+. Problem z zaplanowaniem leczenia neoadjuwantowego polega często na tym, że na oddziały chemioterapii trafiają pacjenci po przebytych już leczeniu operacyjnym. Tak też było w przypadku opisanego pacjenta.

Wnioski

Na podstawie niniejszego opisu przypadku można wnioskować, iż uzupełniająca chemioradioterapia raka żołądka według schematu Macdonalda może być potencjalną przyczyną zagrażającą życiu nefrotoksyczności. Dlatego mimo wprowadzenia nowoczesnych technik napromieniania kwalifikację do tego schematu leczniczego należy przeprowadzać bardzo wnikliwie. W trójwymiarowym planowaniu radioterapii należy rygorystycznie przestrzegać zasad ochrony promieniowrażliwych struktur krytycznych. Alternatywą, wymagającą potwierdzenia w badaniach klinicznych może być stosowanie leczenia neoadjuwantowego, co wymaga ściślejszej współpracy między chirurgami i onkologami klinicznymi.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J. Clin.* 2008; 58: 71–96.
2. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. i wsp. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1810–1820.
3. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 725–730.
4. Suresh U.R., Smith V.J., Lupton E.W., Haboubi N.Y. Radiation disease of the urinary tract: histological features of 18 cases. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 228–231.
5. Dewit L., Anninga J.K., Hoefnagel C.A., Nooijen W.J. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 977–983.
6. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11–20.
7. Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B. i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *ASCO Meeting Abstracts*, Jun, 20 2007: 4510.