

Niewielka tolerancja wątroby na napromienianie ogranicza zastosowanie radioterapii w leczeniu guzów wątroby. W niektórych ośrodkach paliatywna radioterapia zmian przerzutowych w wątrobie jest przedmiotem prób klinicznych. Częściej bada się problem powikłań popromiennych wątroby po radioterapii nowotworów górnego piętra jamy brzusznej.

Przedstawiono przypadek chorej z izolowanym rakowiakiem wątroby, leczonej paliatywnie napromienianiem. Leczenie rozpoczęto po wyczerpaniu możliwości chemioterapii oraz ze względu na wolny przebieg choroby i brak innych ognisk nowotworu. Po podaniu 2 800 cGy (dawką frakcyjną 200 cGy) na okolicę całej wątroby stwierdzono częściową remisję guzów w kolejnych badaniach TK. Chora przeżyła następnie 13 mies. i zmarła z powodu rozsięgu nowotworu do innych narządów.

Omówiono dotychczas opublikowane wyniki radioterapii zmian nowotworowych w wątrobie.

Słowa kluczowe: rakowiak wątroby, radioterapia, stan zapalny wątroby po radioterapii.

Low radiation tolerance of the liver is the limiting factor in using any form of radiotherapy to control hepatic neoplasms. In some centres palliative radiotherapy of cancer changes in liver is an object of clinical tests. More often livers complications after radiotherapy of neoplasms localised in upper part of abdominal cavity is investigated. A introduced a case of isolated liver carcinoid palliatively is demonstrated irradiated. Irradiating began after chemotherapy and in regard on slow course of disease and lack of other neoplastic focus. After application of 2 800 cGy (with fraction dose 200 cGy) on entire liver one ascertained partial remission of tumours in seeing subsequent computer tomography investigations was observed. Patient survived 13 months and died of dissemination of neoplasm to other organs. Published results of radiotherapy of liver neoplasms are discussed.

Key words: liver carcinoid, radiotherapy, radiation hepatitis.

Rakowiak wątroby leczony paliatywnie napromienianiem – opis przypadku

Liver carcinoid treated palliatively by radiotherapy – a case report

Janusz Skowronek¹, Zbigniew Nyczak²

¹ Oddział Radioterapii Ogólnej

² Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Większość chorych z pierwotnymi guzami wątroby umiera z powodu miejscowego rozwoju nowotworu, prowadzącego do niewydolności wątroby. Wielu chorych z przerzutami do wątroby umiera również z powodu uszkodzenia tego narządu.

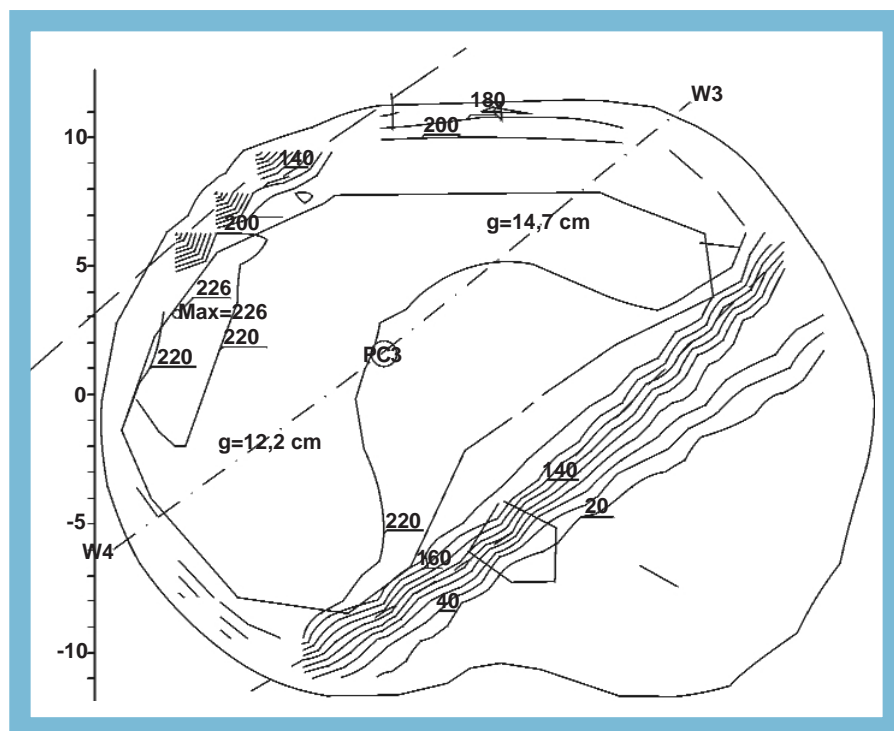
Radioterapia jako leczenie nowotworów złośliwych umiejscowionych w wątrobie jest stosowana rzadko. W niektórych ośrodkach paliatywna radioterapia zmian przerzutowych w wątrobie jest przedmiotem prób klinicznych.

O wiele częściej rozpatruje się problem powikłań popromiennych wątroby po radioterapii nowotworów górnego piętra jamy brzusznej. W wielu sytuacjach klinicznych w radioterapii wątroba jest narządem krytycznym, wymagającym stosowania osłon podczas napromieniania nowotworów jamy brzusznej.

Radioterapia może odgrywać istotną rolę w leczeniu naczynek wątroby.

Wątroba jest uznawana za narząd względnie promieniowrażliwy. Radioterapia jest jednak leczeniem źle tolerowanym przez wątrobę ze względu na niską maksymalnie tolerowaną dawkę łączną (dawkę powodującą mniej niż 5 proc. odległych powikłań), wynoszącą 30 do 35 Gy na okolicę całej wątroby [1, 2, 3]. Mniejsze fragmenty wątroby mogą być napromieniane do dawki 50–55 Gy. Tolerancja wątroby na radioterapię jest ograniczona leczonej objętością oraz wysokością dawki frakcyjnej [4].

Przedstawiamy przypadek chorej z rakowiakiem wątroby, u której podjęto próbę paliatywnego leczenia napromienianiem. Omawiamy doświadczenia innych autorów



Ryc. 1. Rozkład izodod na poziomie referencyjnym — przekrój wątroby

opisujących wyniki leczenia napromienianiem guzów wątroby.

OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 56 z rozpoznaniem rakowiaka po leczeniu cytostatykami leczona była fotonami 15 MV na okolicę wątroby z powodu utrzymujących się od ponad 2 lat izolowanych zmian przerzutowych.

Podczas 1. badania w czerwcu 1996 r. chora zgłaszała jedynie okresowe objawy dyspeptyczne (uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, okresowe nudności, brak apetytu). Poza tym czuła się dobrze. W przeszłości operowana była z powodu gruźlicy płuc, chorowała ponadto na WZW typu B, przeżyła zabieg usunięcia narządów rodnych z powodu mięśniaków macicy.

W badaniu przedmiotowym przy pierwszej wizycie stwierdzono twardą, powiększoną wątrobę, wyczuwaną pod łukiem żebrowym. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono liczne drobne zmiany ogniskowe w wątrobie, największe o średnicy do 15 mm. 2-krotna biopsja pod kontrolą TK nie pozwoliła na ustalenie rozpoznania. Nie udało się wykryć ogniska pierwotnego w przeprowadzonych innych badaniach. Ze względu na zaawansowanie choroby chorą skierowano do leczenia objawowego. Pacjentka pozostawała w rutynowej comiesięcznej kontroli onkologicznej w dobrym stanie ogólnym, aż do października 1996 r.

W październiku 1996 r. usunięto chory guz z okolicy czołowej czaszki (rozpoznanie histopatologiczne – *meningeoma*). W styczniu 1997 r. roku wykryto i usunięto guzek tkanki podskórnej okolicy karku i rozpoznano przerzut rakowiaka.

Wykonano ponownie badania diagnostyczne, w których potwierdzono występowanie zmian o charakterze nowotworowym w wątrobie o średnicy największych zmian do 28 mm, natomiast w innych narządach nie wykryto ponownie ognisk nowotworu. Chora została zakwalifikowana do leczenia cytostatykami (PDD 160,0 oraz VP 200,0). Leczeniem uzyskiwano niewielką remisję zmian nowotworowych, aż do lipca 1997 r. Wtedy leczenie przerwano z powodu progresji ognisk w wątrobie (potwierdzonej badaniem TK) oraz objawów uszkodzenia nerek. Ze względu na dobry stan ogólny chorej, brak przerzutów do innych narządów oraz wolny postęp choroby chorą skierowano do radioterapii.

Przed leczeniem, w badaniu USG oraz TK jamy brzusznej stwierdzano w wątrobie liczne ogniska meta, największe w płacie lewym, o średnicy ok. 35 mm (fot. 1).

Leczeniem objęto wątrobę wraz z węzłami chłonnoymi wętki. Zaplanowano w technice izocentrum 2 wiązki obejmujące wątrobę wraz z węzłami chłonnoymi wętki (ryc.). Narządami krytycznymi uwzględnianymi w obliczeniach były obie nerki oraz rdzeń kręgowy.

Chorą napromieniano fotonami 15 MV na aparacie Saturn. Dawki w punkcie referencyjnym wynosiły odpowiednio 115 i 85 cGy/T. Jako radiouczulacz podano 5-Fu w dawce 750,0 przez 3 pierwsze dni każdego tyg. Pacjentka otrzymała dawkę łączną 2 800 cGy/T, leczenie zakończono w październiku 1997 r.

W trakcie leczenia chora zgłaszała złe samopoczucie, nudności, brak apetytu. Dolegliwości te opanowano przy pomocy leków. Leczenie zakończyła w dobrym stanie ogólnym.

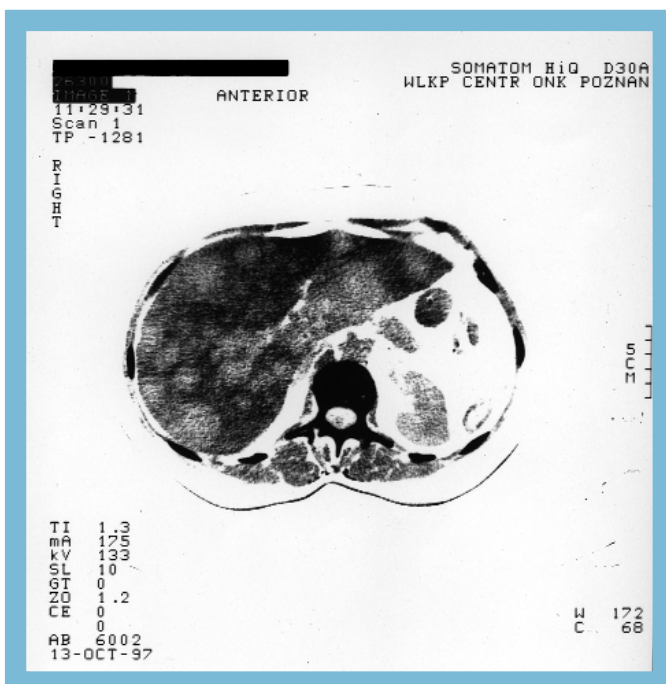
W kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej, wykonanym po 3 mies. od zakończenia radioterapii nadal stwierdzano ogniska meta w wątrobie, jednak mniej liczne i o mniejszym wysyceniu niż w badaniu z lipca 1997 r. (fot. 2).

Chora pozostawała następnie pod stałą kontrolą Wielkopolskiego Centrum Onkologii. W trakcie badań kontrolnych powtarzały się okresowe dolegliwości ze strony układu pokarmowego o różnym nasileniu (brak apetytu, nudności, zaparcia i biegunki). Uogólnienie choroby (pojawienie się przerzutów do kości) oraz pogorszenie stanu ogólnego miało miejsce jesienią 1998 r. W grudniu 1998 r. nastąpił zgon na skutek niewydolności wątroby oraz układu krążeniowo-oddechowego.

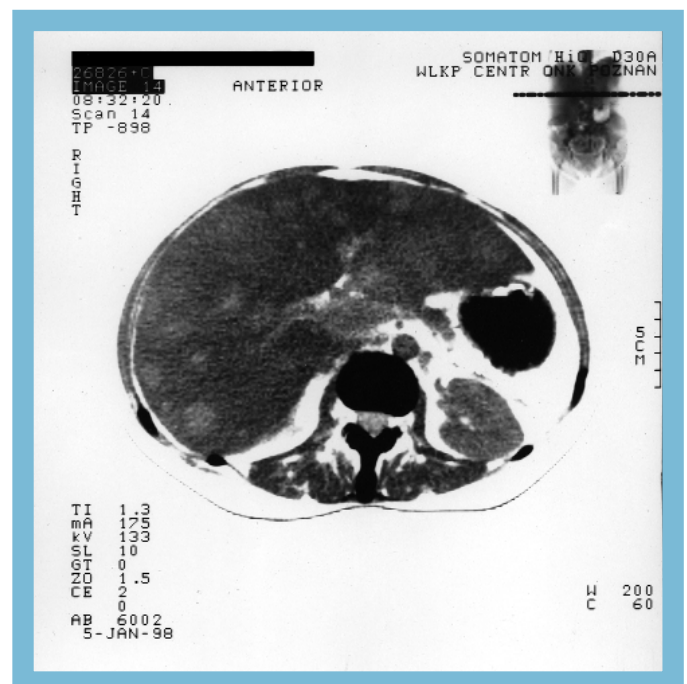
DYSKUSJA

Znaczenie radioterapii w leczeniu paliatywnym nowotworów wątroby jest dotąd w niewielkim stopniu ustalone [5, 6]. Uważa się, że radioterapia wątroby zajętej przerzutami nowotworowymi może być skutecznym leczeniem paliatywnym [7]. Wg niektórych doniesień napromienianie wątroby z przerzutami nowotworowymi dawką 2–3 tys. cGy powoduje zmniejszenie dolegliwości bólowych o 55 do 90 proc. oraz normalizację prób wątrobowych u 49 proc. leczonych chorych [8, 9, 10]. Podwyższenie dawki niezbędnej do wyleczenia nowotworu jest jednak ograniczone niską tolerancją wątroby [7, 10].

Lawrence i wsp. [1] opisali wyniki leczenia napromienianiem 33 chorych z guzami wątroby (2 z wątrobiakiem, pozostałych z przerzutami raka). 20 chorych otrzymało dawkę 3 300 cGy na całą wątrobę, 13 dodatkowo boost 1 500 lub 3 tys. cGy na oko-



Fot. 1. Przekrój TK przez wątrobę po zakończeniu chemioterapii, przed rozpoczęciem radioterapii



Fot. 2. Przekrój TK przez wątrobę 3 miesiące po zakończeniu radioterapii

licę guza. U 48 proc. chorych stwierdzono całkowitą lub częściową remisję guzów w badaniach TK; średni okres remisji wyniósł 8 mies.

Dane opublikowane przez *Memorial Hospital and Stanford* sugerują, że wywołane radioterapią *hepatitis* występuje po dawce ok. 3 500 cGy, otrzymanej przez całą wątrobę, natomiast przy dawkach niższych od 3 850 cGy zmiany wywołane radioterapią są okresowe i rzadko rozpoznaje się przewlekle *hepatitis* lub ostrą niewydolność wątroby [10, 11].

Ingold i wsp. przebadali 40 chorych z napromienianą wątrobą w leczeniu dużymi polami brzuszными chłoniaka jamy brzusznej lub raka jajników i nie stwierdzili niewydolności wątroby po otrzymaniu przez wątrobę dawek niższych niż 2 500 cGy. Natomiast po dawce 3 tys. cGy u 21 proc. chorych wystąpiły objawy uszkodzenia wątroby o różnym nasileniu, a po dawce wynoszącej między 3 800 a 4 200 cGy podobne zmiany stwierdzono u 42 proc. chorych [2].

W opublikowanych w 1981 r. wynikach badań przez RTOG [6] porównano wyniki paliatywnego napromieniania przerzutów do wątroby dawką frakcyjną 300 cGy (do dawki 2 100 cGy) ze schematem leczenia dawką frakcyjną 200 cGy (do dawki łącznej 3 tys. cGy). Wyniki odpowiedzi na leczenie oraz obserwowana tolerancja wątroby w obu grupach były podobne. W innym badaniu RTOG [12] w jednej z grup leczonych chorych z przerzutami w wątrobie podano jako radiouczulacz misonidasol, co wpłynęło w niewielkim stopniu na uzyskany odsetek remisji (średni czas przeżycia 29 vs 25 tyg.).

Rotman i wsp. [13] opisali wyniki leczenia 27 chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. Stosowano dawkę frakcyjną 150 do 200 cGy, dawkę łączną na całą wątrobę 2 700 do 3 200 cGy. W 1., 2., 5. tyg. leczenia podano chorym jako radiouczulacz 5-Fu. W 56 proc. przypadków obserwowano częściową remisję zmian w wątrobie. Średni okres przeżycia w grupie chorych reagujących na leczenie wyniósł 45 tyg. w porównaniu z 17 tyg. w grupie chorych bez remisji po radioterapii. Istotne znaczenie dla długości przeżycia miał stan ogólny chorego (skala wg Karnofskiego).

Eble i wsp. zbadali wpływ paliatywnej radioterapii na remisję przerzutów do wątroby raka sutka, płuca i jelita grubego [14]. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia u 47 chorych był ból spowodowany uciskiem na torebkę wątroby oraz objawy cholestazy. Średnia dawka łączna wynosiła 2 380 cGy, dawka frakcyjna 150 lub 200 cGy. W 1. grupie chorych ustąpienie dolegliwości bólowych uzyskano w 28,6 proc., w 2. grupie chorych w 42,9 proc. przypadków. Średni czas przeżycia wyniósł 36,5 dni

w grupie chorych z rakiem płuca, 70,5 dni w grupie chorych z rakiem sutka i 73 dni w grupie chorych z rakiem jelita grubego.

W kilku badaniach potwierdzono, że fragmenty tego narządu mogą być napromieniane do dawki 5 tys. a nawet 6 tys. cGy bez ryzyka zwiększenia śmiertelności [7, 10, 11], wg niektórych autorów bezpieczne dawki są niższe i nie przekraczają 3 500–4 tys. cGy [15].

Odczyn popromienny w wątrobie cechuje się powiększeniem wątroby, poszerzeniem i zatorami w zatokach zrazików, rozpadem hepatocytów oraz zmianami w ścianach naczyń (włóknienie), które pojawiają się w okresie 2,5 do 6 mies. od zakończenia radioterapii. Następnie często u chorego pojawia się wodobrzusz, wzrasta poziom bilirubiny i fosfatazy zasadowej [7, 16, 17]. Zauważono, że jedynym objawem popromiennego uszkodzenia tego narządu może być wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, utrzymujący się do 2. lat po leczeniu [18].

Jako czynniki rokownicze uzyskania remisji po leczeniu napromienianiem przerzutów do wątroby wymienia się:

- ▶ poziom bilirubiny,
- ▶ stan sprawności chorego,
- ▶ obecność przerzutów poza wątrobą,
- ▶ liczbę przerzutów w wątrobie [7].

Radioterapia ma istotne znaczenie w leczeniu naczyńniaków wątroby. Długotrwałe bezobjawowe przeżycia uzyskano po podaniu 1 300 cGy w 15 frakcjach oraz 2 do 3 tys. cGy w 15 do 20 frakcjach [10, 16]. Praktyczne znaczenie paliatywnej radioterapii podejrzewa się również w leczeniu pierwotnych nieoperacyjnych nowotworów wątroby [10].

Dotąd nie opisano w dostępnym nam piśmiennictwie przypadku rakowiaka wątroby leczonego paliatywnie napromienianiem. Decyzję o rozpoczęciu napromieniania chorej podjęto po wyczerpaniu możliwości leczenia cytostatykami oraz ze względu na długotrwały przebieg choroby i brak innych ognisk nowotworu. Chora leczenie zniósła dobrze, w kolejnych badaniach USG i TK jamy brzusznej w ciągu następnych 10 mies. stwierdzano częściową remisję zmian nowotworowych. Pogorszenie jej stanu nastąpiło po uogólnieniu choroby (rozszew do kości). Pojedynczy przypadek nie upoważnia do stawiania wniosków, jednak na podstawie doniesień wielu autorów można przypuszczać, że u części chorych paliatywne leczenie napromienianiem przerzutów nowotworów do wątroby może wydłużyć życie i zmniejszyć dolegliwości.

PIŚMIENNICTWO

1. Lawrence TS, Dworzanin LM, Walker-Andrews SC et al. *Treatment of cancers involving the liver and porta hepatis with external beam irradiation and intraarterial hepatic fluorodeoxyuridine*. Int

- J Rad Oncol Biol Phys 1991; 20: 555-561.
2. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. *Radiation hepatitis*. Am J Roentgenol 1965; 93: 200-208.
3. Wharton JT, Declos L, Gallager W, et al. *Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with cobalt 60 moving strip technique*. Am J Roentgenol 1973; 117: 73-80.
4. Lawrence TS, Tenhaken RK, Kessler ML, et al. *The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 781.
5. Ultmann JE, Phillips TL. *Treatment of metastatic cancer*. [W:] *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. DeVita Jr VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds). Philadelphia, JB Lippincott Co, 1982: 1553-1563.
6. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, et al. *The palliation of hepatic metastases. Results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 587-591.
7. Leibel SA, Guse C, Order Se, et al. *Accelerated fractionation radiation therapy for liver metastases: selection of an optimal patient population for the evaluation of late hepatic injury in RTOG studies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 523-528.
8. Kinsella TJ. *The role of radiation therapy alone and combined with infusion of chemotherapy for treating liver metastases*. Sem Oncol 1983; 10: 215-222.
9. Leibel SA. *Radiation therapy of hepatobiliary tumors*. [W:] *Liver Cancer*, Bottino JC, Opfell RW, Muggia FM (eds). Boston, Martinus Nijhoff 1985: 297-312.
10. Perez CA, Brady LW. *Principles and practice of radiation oncology*, JB Lippincott, Philadelphia 1992: 473, 997.
11. Mac Donald JS, Gunderson LL, Adson M. *Hepatobiliary cancer*. [W:] *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds). Philadelphia, JB Lippincott Co 1982: 590.
12. Leibel SA, Pajak TF, Massullo V, et al. *A comparison of misonidasole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: Results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1057-1064.
13. Rotman M, Kurrvilla A, Choi K, et al. *Response of colorectal hepatic metastases to concomitant radiotherapy and intravenous infusion of 5Fu*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 12: 2179-2187.
14. Eble MJ, Gademann G, Wannenmacher M. *Zur Wertigkeit der Radiotherapie bei Lebermetastasen*. Strahlenther Onkol 1993; 169: 459-468.
15. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, et al. *Hepatic toxicity resulting from cancer treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 30: 1237-1248.
16. Park WC, Phillips R. *The role of radiation therapy in the management of hemangiomas of the liver*. JAMA 1970; 212: 1496.
17. Fajardo LF. *Pathology of radiation injury*. New York: Masson Publishing USA 1982: 88-96.
18. Kaleta B, Kwaśniewska-Rokicińska C, Kordela B. *Popromienne zapalenie wątroby: opis przypadku*. Nowotwory 1997; 47: 576-580.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Janusz Skowronek**
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań