

# Vese- és ureter-eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között

Miltényi Zsófia, Keresztes Katalin, Váróczy László, Illés Árpád

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Cél: A Hodgkin-kór kezelésének késői szövődményei a hosszú túlélési idő miatt egyre inkább a figyelem középpontjába kerülnek. A ritkasága miatt diagnosztikus és terápiás nehézségeket egyaránt okozó vese- és uretereltéréseket vizsgáltuk kezelt Hodgkin-kóros betegeink között. Betegek és módszerek: A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt és gondozott Hodgkin-kóros betegek között retrospektív módon vizsgáltuk a kezeléseket követő kóros elváltozásokat kialakult vese- és uretereltéréseket. Eredmények: Az 512 beteg közül 16-nál igazolódott a vese, az ureter vagy a húgyhólyag károsodása, irradiáció után. 5 beteg esetében bal oldali zsugorvesét észleltünk, vizeleteltérés közülük csak 2 esetben jelentkezett, egy kivételével minden beteg részesült kemoterápiában is. 7 betegnél mindkét oldali kisebb vesét, emelkedett urea- és kreatinin-értékeket találtunk. 4 betegnél pyelonephritis ill. cystitis alakult ki. Azoknál a betegeknél, akik kezelésük során cyclophosphamidot kaptak, nem észleltünk súlyos cystitist. Következtetések: Az akut és krónikus posztirradiációs veseszövődmények inkább anatómiai, mint funkcionális elváltozásokat jelentenek. Kialakulásukban a tervezés, a besugárzott térfogat, a leadott összdózis, a frakciók nagysága és a sugárkezelés ideje egyaránt szerepet játszik. Megelőző kemoterápia növeli a posztirradiációs nephropathia kockázatát. A Hodgkin-kór megváltozott kezelési szemlélete mellett, a modern sugárterápiás berendezések (szimulátor, lineáris gyorsító) alkalmazásával a ritka szövődmények kialakulása is egyre inkább megelőzhető. *Magyar Onkológia* 46:351–355, 2002

Purpose: The authors analysed renal and ureter complications in Hodgkin's disease patients after treatment. Patients and methods: We examined retrospectively 512 primary treated and followed up patients with Hodgkin's disease. Results: We observed renal, ureter or bladder complications after irradiation in 16 cases (3.125%). Five patients had injured left kidney, out of them only two had pyuria or proteinuria and 4 received radiotherapy and chemotherapy as well. We observed complications of both kidneys in 7 patients. Four patients had pyelonephritis or cystitis. We did not find severe cystitis in patients treated with cyclophosphamide. Conclusions: Acute and chronic irradiation nephropathy are rather anatomic than functional lesions. Planning, dose and period of the radiotherapy, irradiation volume play parts in the development of complications. Prior chemotherapy increases incidence of irradiation nephropathy. These rare complications of Hodgkin's disease are usually avoided with the use of modern radiotherapy apparatus and the up to date treatment methods. *Miltényi Zs, Keresztes K, Váróczy L, Illés Á. Renal and ureter complications from the treatment of Hodgkin's disease. Hungarian Oncology* 46:351–355, 2002



## Bevezetés

A Hodgkin-kóros betegek döntő része (HK) a mai kezelési elveknek megfelelő kemoterápiával (KT), radioterápiával (RT), e két kezelés kombinációjával, illetve legújabbán nagy dózissal tartósan komplett remisszióba kerül, meggyógyul (6). A hosszú túlélési idő miatt egyre inkább a figyelem középpontjába kerülnek a kezeléseket késői szövőd-

ményei, melyek mind a betegek túlélésére, mind életminőségükre döntő hatással vannak (2, 10). A HK primer megjelenése a genitourinális rendszerben igen ritka, azonban a korábbi években a RT és KT gyakran okozott – többek között – irradiációs nephritist, acut tubularis necrosist és haemorrhagiás cystitist (5). Ezért érdemesnek tartottuk gondozott HK-os betegeink között megvizsgálni ezen szövődmények előfordulását.

## Beteganyag és módszer

A DEOEC III.sz. Belklinikáján 1970 és 2000 között elsődlegesen kezelt és gondozott 512 HK-os beteg között vizsgáltuk retrospektív módon a terápia következményeként kialakult vese-, ureter- és húgyhólyag-eltéréseket. A klinikai stádium megállapítása

Közlésre érkezett. 2001. november 27.  
Elfogadva: 2002. április 2.

Levelezési cím: Miltényi Zsófia,  
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika,  
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.  
Telefon/Fax: 52/453-337, E-mail: mizso@iibel.dote.hu

az Ann-Arbor-i (4) beosztás és annak Cotswolds-i módosítása alapján (12), a szövettani altípus meghatározása a Rye-osztályozás (13) szerint történt. A betegek kezelése az elfogadott ajánlásoknak megfelelően történt, utalunk korábbi közleményeink erre vonatkozó adataira (11, 14). A betegek első észlelésekor, a stádiummeghatározásnál, a továbbiakban a követésük során elvégzett vizsgálatok közül a vese-funkciós paramétereket, vizeleteltéréseket és a képalkotó vizsgálatok eredményeit értékeltük.

### Eredmények

Az 512 beteg közül 16-nál észleltük a vese, az ureter vagy a húgyhólyag károsodását, részletes adataikat az 1. táblázat tartalmazza.

Kiemelendő eredményeink a következők: 5 betegnél bal oldali zsugorvesét (1. ábra) észleltünk a RT után 8-17 évvel. Funkcionális eltérés, így vizeleteltérés közülük csak 2 esetben jelentkezett (haematuria, pyuria, proteinuria), két beteg hypertoniás volt. 2 beteg lépírradiációt is kapott, egy kivételével minden beteg részesült KT-ban. A vese-funkciók beszűkülését nem észleltük. 7 betegnél mindkét oldali kisebb vese igazolódott, 3-17 évvel a RT után. Ezeknél a betegknél magasabb urea- és kreatinin-értékek igazolódtak – egy kivételével –, és hárman kaptak kiegészítő KT-t. 3 beteg anamnézisében vesebetegség szerepelt, hemodialízisre egy esetben sem volt szükség. 2 betegnél posztírradiációs fibrosis következtében egy évvel a RT után bal oldali üregrendszeri táglulat

1. táblázat

A betegség kezdete, szövettani altípusa, stádiuma, vesebetegség az anamnézisben	Kezelés	Szövődmény	Szövődmény észlelése	Funkcionális eltérés
1. 1970 MC I/A	1970 Degranol, 1982 paraaortikus RT (40 Gy) és Mantle RT, 1985 CVPP	kisebb bal vese	1999 UH	–
2. 1980 MC II/A	1980 CVPP, 1983 fordított Y RT (30 Gy), 1988 lép RT (40 Gy), 1992 ABVD, CEP	kisebb bal vese	1991 UH	1991 haematuria, proteinuria
3. 1980 MC III/A	1980 total nodal RT (40 Gy), 1980 CVPP, ABVD, 1986 LIV-V nyirokcsomók RT (38 Gy), 1990 máj RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1990 UH	1996 pyuria, hypertonia
4. 1990 NS II/A	1990 fordított Y RT (26 Gy) és Mantle RT, 1995 COPP/ABV, 1996 lép RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1999 UH	hypertonia
5. 1983 LP I/A	1983 Mantle RT, 1984 fordított Y RT (40 Gy)	kisebb bal vese	1997 UH	–
6. 1982 LP II-III/A	1982 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1999 CT, vesebiopszia	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
7. 1995 MC IV/B	1995 COPP/ABV, 1995 Total nodal RT (40 Gy), 1997 LEAMP, 1999 DHAP	mindkét vese kisebb	1999 UH	urea, kreatinin emelkedett
8. 1984 MC III/A, vesekő	1984 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1999 UH	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
9. 1988 MC III-IV/A	1987 CVPP, 1992 fordított Y RT (40 Gy), 1993 lép RT (30 Gy)	idült vesebetegség	1996	urea, kreatinin emelkedett
10. 1981 NS III/A, polycystás vesebetegség	1982 total nodal RT (40 Gy), 1985 CVPP	mindkét vese kisebb	1986	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
11. 1986 NS-MC II/A	1986 Mantle RT, 1988 fordított Y RT (40 Gy)	mindkét vese kisebb	1997	–
12. 1983 NS III/A, fejlődési rendellenesség (vas aberrans?)	1982 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	mindkét vese kisebb	1994	urea, kreatinin emelkedett, hypertonia
13. 1974 LD IV/B	1974 Endoxan, 1977 CVPP, 1981 fordított Y RT (40 Gy)	cystitisek	kezelés alatt	–
14. 1990 NS II/A, nephritis	1990 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	pyuria	kezelés alatt	–
15. 1990 MC II/A	1990 Mantle RT, 1993 fordított Y RT (40 Gy), 1993 ABVD	pyelonephritis	1994, bonclet	urea, kreatinin emelkedett
16. 1994 MC III/A	1994 fordított Y RT (40 Gy) és Mantle RT	pyelonephritis	1995 CT	urea, kreatinin emelkedett

Rövidítések: MC: kevert sejtes, NS: nodularis sclerosis, LP: lymphocyta-túlsúlyos, LD: lymphocytaszegény, RT: radioterápia, CVPP: cyclophosphamid, vinblastin, procarbazine, prednisolon, ABVD: adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin, CEP: CCNU, etoposid, prednimustin, COPP/ABV: cyclophosphamid, vincristin, procarbazine, prednisolon, adriamycin, vinblastin, bleomycin, LEAMP: lomustin, etoposid, adriamycin, metothreaxat, prednisolon, DHAP: cisplatin, cytarabin, dexamethason, UH: ultrahang, CT: komputertomográfia

következtében létrejött pyelonephritis alakult ki. 2 betegnél észleltünk cystitist, tünetmentes pyuriát a RT alatt, ezek következmény nélkül szűntek meg, maradandó károsodás nem jött létre.

## Megbeszélés

A posztirradiációs veseszövődmények lehetnek másodlagosak a szív vagy a pajzsmirigy károsodása következtében, illetve a RT direkt következményei (5). Betegeink 3,125%-ában észleltünk posztirradiációs vese-, ureter-, vagy húgyhólyagkárosodást. Luxton és mtsai szerint 23 Gy összdózis a maximális tolerálható dózis, amely, ha érinti a vesét, még nem jár vesekárosodással. Kaplan vizsgálatai során több mint 1200 beteg között nem fordult elő irradiációs nephritis (5). A posztirradiációs veseszövődmények között megkülönböztetjük az akut, illetve krónikus irradiációs nephritist. Az akut forma 6-12 hónappal a terápia után jelentkezik, súlyos hypertoniával, veseelégtelenséggel, és tüneti kezelést igényel (5). Ilyen elváltozást betegeink között nem észleltünk. A leggyakrabban alaki eltéréseket, a legtöbb betegnél bal oldali zsugorvesét találtunk, ez a krónikus irradiációs nephropathia leggyakoribb megjelenési formája. A krónikus irradiációs nephropathia klinikai megjelenése és patológiája a krónikus interstitialis nephritisnek megfelelő (5). Döntően csak anatómiai elváltozások jönnek létre (csökkent veseméret), míg funkcionális eltérés nem észlelhető (1, 3, 9). Ez általában hosszú és indolens folyamat, nem oka a mortalitásnak. A korábban alkalmazott kiterjesztett mezős irradiációval, mely a lépert is érinti, a sugárnyaláb eléri a bal vese felső pólusát is, ezért észlelünk leggyakrabban kisebb bal vesét (1, 3, 5). A patogenezis biopsziás és autopsziás mintákból ismert, e szerint a glomerulusok a legérzékenyebbek az irradiációra, fibrinoid necrosis vagy akár teljes hialinizáció alakulhat ki, a proximalis kanyarulat csatornában oedema, gyulladás, fibrózis figyelhető meg (5). Fels és mtsainak klinikai megfigyelései szubklinikai tubuluskárosodást igazoltak, glomeruluseltérést nem észleltek (5). Megfigyeléseik szerint a HK kezelése nem okoz hosszú távú vesefunkció-károsodást, de szubklinikai eltérésekhez vezethet (9). Hat betegünkönél észleltünk hypertoniát, azok között, akiknél vesekárosodást (funkcionális vagy anatómiai) észleltünk. A hypertonia vese-eredetére abból következtetünk, hogy egyrészt a hypertonia a betegek követése során az irradiációs kezelés után jelentkezett, és 5 esetben a betegek családi anamnézisében nem szerepelt magas vérnyomás. Az irradiáció önmagában nem okoz érkárosodást, ám érzékenyíti az ereket a hypertensio károsító hatására (5). Gyermekkorban alkalmazott RT késői szövődménye lehet arteria renalis stenosis, vagy occlusio, következményes hypertoniával. Kezelésében az erélyes antitenzív kezelés mellett a revascularizációs műtét, vagy a nephrectomia jön szóba (5). Két betegünkönél észleltünk pyelonephritist, mely háttérben az ureter károsodása állt. Az ureterek radiorezisztensek, károsodásuk a



1. ábra.  
Bal oldali zsugorvese  
CT-képe

környező szövetek fibrosísának következménye, ezáltal jön létre üregrendszeri dilatáció következményes pyelonephritisszel. Acut cystitis dysuriával, haematuriával jelenhet meg, ha több mint 30 Gy dózis leadása történik. A gyulladás 3-4 hét alatt, analgetikum, illetve ha szükséges, alkalizálás és antibiotikus terápia mellett, következmények nélkül gyógyul (5). Betegeink között két betegnél észleltünk akut cystitist. Krónikus cystitis 4 hónappal - 4 évvel a kezelés után alakulhat ki. A KT mellékhatásaként haemorrhagiás cystitis cyclophosphamid adása után 2-40%-os incidenciájú, a gyógyszer adásának felfüggesztése után 2-6 héten belül megszűnik. Hólyagfibrosis kialakulására több mint 6 g/m<sup>2</sup> cyclophosphamid adása után számíthatunk (5).

A HK késői szövődményei közül az urológiai szövődmények sem súlyosságukban (mint a cardiovascularis eltérések, második daganatok), sem gyakoriságukban (mint a hypothyreosis) nem aggasztóak. Irodalmi adatok szerint vese-, illetve ureterkárosodás a HK kezelése kapcsán ritkán észlelhető, eredményeink ezzel összhangban vannak (5). Döntően a korábbi évtizedekben kezelt HK-os betegek esetén számíthatunk kialakulásukra, de a betegek gondos követése (rendszeres UH-vizsgálat, vizeletvizsgálat, vesefunkciós paraméterek követése) segít a korai felismerésben és kezelésben. A szövődmények kialakulásában a RT tervezése, a besugárzott térfogat, az alkalmazott összdózis, a frakciók nagysága, a RT időtartama egyaránt szerepet játszanak.

Kiegészítő KT, megelőző vesebetegség, a kísérő betegségek illetve az ezek miatt szedett különböző gyógyszerek növelik az irradiációs nephropathia incidenciáját, korábbi megjelenést is eredményezve, már 4-6 héttel a kezelés után, az akut formában. A kemoterápiás szerek közül a cyclophosphamidnak, doxorubicinnak, actinomycin D-nek, vincristinnek, bleomycinnek, vinblastinnak szinergista hatása van az irradiációval (5).

A mai kezelési elveknek megfelelő KT és csökkentett volumenű és dózisu RT, valamint a modern sugárterápiás berendezések elérhetővé válása (7, 8, 11) azonban a posztirradiációs veseszövődmények kialakulásának lehetőségét is minimálisra csökkenthetik.

## Irodalom

1. Birkhead BM, Dabbs CE, Beard MF, et al. Assessment of renal function following irradiation of the intact spleen for Hodgkin's disease. *Radiology* 130:473-475, 1979
2. Bookman MA, Longo DL, Young RC. Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. *JAMA* 5:680-683, 1988
3. Le Bourgeois JP, Meignan M, Parmentier C, Tubiana M. Renal consequences of irradiation of the spleen in lymphoma patients. *Br J Radiol* 52:56, 1979
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971
5. Diamond MS, Levi M. Renal and genitourinary complications from the treatment of Hodgkin's disease. In: *Hodgkin's Disease: the Consequences of Survival*. Eds: Lacher and Redman. Lea and Febiger, Philadelphia-London, 1990, pp 306-313.
6. Diehl V, Mauch P, Connors JM. Hodgkin's lymphoma. *American Society of Hematology Education Program Book* 1999, pp 270-289.
7. Dinges S, Koswig S, Buchali A, et al. Comparison of conventional and virtual simulation for radiation treatment planning of malignant lymphoma. *Strahlenther Onkol* 174:28-30, 1998
8. Ésik O, Székely J, Németh Gy, Miltényi L. A felnőttkori Hodgkin-kór (HK) sugárkezelése. *Magy Belorv Arch* 51:82-84, 1998
9. Fels LM, Bokemeyer C, van Rhee J, et al. Evaluation of late nephrotoxicity in long term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* 53:73-78, 1996
10. Hancock SL, Hoppe RT. Long term complications of treatment and causes of mortality after HD. *Semin Radiat Oncol* 6:225-242, 1996
11. Illés Á, Molnár Zs, Udvardy M. A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. *Magyar Onkológia* 45:53-57, 2001
12. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1630-1636, 1989
13. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26:1311, 1966
14. Miltényi L, Adamecz Zs, Csejtei A, et al. A Hodgkin-kóros betegek sugárkezelési eredményei 1963-1997. *Magy Rad* 72:173-179, 1998