

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV RODIL

Sonja Bebar

UVOD

Pri zdravljenju rakavih bolezni skušamo doseči maksimalno učinkovitost z minimalnimi stranskimi učinki. Kljub temu se določenemu številu zapletov ne da izogniti. Pregledali bomo možne pozne posledice zdravljenja po kemoterapiji, radioterapiji in kirurgiji. Meja med zgodnjimi in poznimi posledicami zdravljenja ni natančno definirana. Kot pozne posledice zdravljenja opredelimo tiste, ki postanejo klinično evidentne več kot nekaj mesecev po začetku terapije.

POZNE POSLEDICE KEMOTERAPIJE

Mielodisplastični sindrom in akutna nelimfocitna anemija

Zaplet je bil opisan pred več desetletji pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so bile zdravljene z alkilirajočimi agensi (1). Danes je jasno dokumentirano, da je tveganje za nastanek akutne nelimfocitne anemije pri takih bolnicah desetkrat večje, najpogosteje se bolezen razvije 4 do 5 let po citostatskem zdravljenju, tveganje za nastanek sekundarne levkemije izzveni 8 let po zaključeni kemoterapiji. Preživetje se meri v mesecih, terapija pa je neučinkovita.

Ker je večina poročil o pojavu sekundarne levkemije po zdravljenju z alkilirajočimi agensi iz ere pred cisplatinom, ostaja povezava med cisplatinom in levkemijo slabo raziskana. Po navedbah nekaterih avtorjev naj bi bilo tveganje za nastanek levkemije po zdravljenju s cisplatinom štirikrat večje. Potrebno je poudariti, da je imela večina bolnic poleg cisplatina v eri pred paklitakselom v shemi zdravljenja tudi alkilirajoči agens, najpogosteje ciklofosamid, ki je znan kot levkemogen.

Kardiotoksičnost

Doksorubicin, ki se uporablja pri zdravljenju ginekoloških rakov, je dokazano kardiotoksičen. Incidenca subklinično ali klinično izraženih simptomov je premo sorazmerno odvisna od kumulativne doze apliciranega doksorubicina (2). Če le-ta preseže 550 mg/m^2 , se motnje v delovanju srca pojavijo v 1–10 %. Težave so pogostejše pri ljudeh z anamnezo arterijske hipertenzije, po obsevanju mediastinuma ali pri starejših od 70 let.

Pulmonalna toksičnost

Bleomicin, ki spada v skupino protitumorskih antibiotikov, se pogosto uporablja. Njegov zelo resen stranski učinek je subakutni in kronični intersticijski pnevmonitis. Ta vnetni proces lahko privede do pljučne fibroze, motenj dihanja in smrti (3). Pred pojavom fibroze bolnik običajno toži o dispneji in kašlju. Faktorji tveganja, ki povečajo toksično delovanje bleomicina na pljuča so starost nad 70 let, poprejšnja kronična obstruktivna pljučna bolezen, visoke doze bleomicina, aplikacija v bolusu in predhodno obsevanje prsnega koša. Pri kumulativni dozi bleomicina nad 450 mg/m^2 , se toksični učinki na pljučih pojavijo v 10 %.

Nevrotoksičnost

Eden najpomembnejših citostatikov pri zdravljenju ginekoloških rakov je cisplatin. Nevrotoksičnost se kaže kot periferna senzorična nevropatija, ototoksičnost, okvare retine in avtonomna disfunkcija (4).

V literaturi najdemo podatke, da se nevropatije pojavljajo v 15 %, če je kumulativna doza cisplatina pod 300 mg/m^2 , če to dozo preseže, pa kar v 85 %. Karboplatin povzroča manj perifernih nevropatij, v kombinaciji s paklitakselom pa se te pojavljajo pogosteje.

Opisani stranski učinek cisplatina nastane zaradi okvare perifernega senzoričnega nitja in se kaže kot odrevenelost, mravljinčenje in parastezije, ki zajamejo stopala, noge, roke in ramena. Simptomi se običajno pojavijo na dlaneh in stopalih in se širijo proksimalno. Slabijo tudi refleksi. Bolniki imajo težave pri hoji in pri izvajanju natančnih gibov. Po končani kemoterapiji navadno opisane težave počasi slabijo, popolnoma izginejo redko.

Ledvična insuficienca

Cisplatin običajno povzroči prehodno okvaro ledvic, ireverzibilne okvare so redke. Poškoduje ledvične tubule. Toksični učinek preprečujemo z zadostno hidracijo z obilnimi diurezami. Pojavi se lahko hipomagnezemija (5).

Neploidnost in mutagenost

Pojav amenoreje med kemoterapijo je odvisen od bolničine starosti in od vrste apliciranega citostatika. Pri mlajših se pojavi kasneje in pri višji kumulativni dozi citostatika, pogosteje ohranijo fertilitnost (6). Podatki o tem so v literaturi redki. Spontanih abortusov menda ni nič več, citostatiki pa ne povzročajo okvar ploda ali kvarijo njegovih intelektualnih sposobnosti.

Izjema so antimetaboliti, metotreksat v zgodnji nosečnosti povzročata okvare ploda.

POZNE POSLEDICE RADIOTERAPIJE

Kot primarna metoda zdravljenja se pogosto uporablja pri raku vratu maternice, zunanjšega spolovila in nožnice. Neredko se ob tem doda kemoterapija, govorimo o kemoradioterapiji (7).

Kljub novim metodam obsevanja ta prizadene tudi normalna tkiva in povzroči zgodnje in pozne posledice zdravljenja. Akutne se pojavijo pri približno 2000 Cgy in z naraščajočo dozo postanejo izrazitejše. Izginejo 4 do 6 tednov po končanem obsevanju. Pozne posledice nastopijo mesec dni po zaključenem zdravljenju in lahko ostanejo dosmrtno. Pokažejo se na koži, urinarnem, gastrointestinalnem in reproduktivnem traktu. Odvisne so od frakcionacije doz, razporeditve obsevalnih polj, skupne doze, obsevanega volumna tkiva in občutljivosti tkiv. Pozne posledice obsevanja nastanejo zaradi progresivnega obliterantnega endarteritisa, kar vodi do zmanjšane prekrvitve tkiv, hipoksije in brazgotinjenja (8). Dodatne poškodbe tkiv zaradi kirurških posegov, biopsije ali ponovitve raka se slabo celijo, nastajajo ulceracije, fistule ali nekroza.

Skelet

Zaradi mikrovaskularne obliteracije, ki podre ravnotežje med osteoblasti in osteoklasti, postanejo medenične kosti krhke. Zveča se nevarnost zlomov, celo nekroze kosti, prizadet je kostni mozeg.

Incidenca asimptomatskih zlomov medeničnih kosti ali stegenice je po obsevanju ginekoloških rakov med 34 in 89 %, simptomatskih zlomov je 13 %; simptom je navadno bolečina. Bolj ogrožene so postmenopavzne ženske z nizko ravno estrogena in preeksistentno osteoporozo. Pri takih je potrebno zdravljenje z estrogeni, kalcijem in bisfosfonati (9).

Prebavila

Približno polovica okvar tankega črevesa se pokaže v prvem letu po zaključenem obsevanju, tri četrtine pa v prvih dveh letih. Simptomi so pogostejši pri bolnikih, ki so bili prej operirani. Začetne težave pogostejšega iztrebljanja blažimo konservativno z dietnim načinom hranjenja, antidaroiiki inolestiraminom.

Ko okvara stene tankega črevesa napreduje, nastaja fibroza, kar lahko vodi do strikture in delne ali popolne obstrukcije. Abdominalne bolečine postanejo močnejše, pojavijo se krči, diareja in bruhanje, telesna teža pada. Težave so navadno sprva občasne, kasneje trajne. Potrebna je kirurška intervencija, pri kateri navadno najdemo med seboj zrasle vijuge črevesa v delu medenice, ki je bil obsevan. Črevo je razširjeno, stena pa zadebeljena, edematozna in fibrotična, nastane lahko fistula ali perforacija. Primarni kirurški rešitvi sta resekcija obstruiranih vijug črevesa z reanastomozo ali obvod. Boljša rešitev je prva, pri tem pazimo da reanastomoziramo dele črevesa, ki niso bili obsevani, prekrvitev mora biti dobra, črevo ne sme biti pod tenzijo (10).

Obsevalne poškodbe rektuma nastanejo najpogosteje po zdravljenju raka na vratu maternice. Doza na rektum je tu višja, saj teleradioterapijo kombiniramo z brahiradioterapijo. Poškodbe se lahko manifestirajo kot proktitis, striktura ali fistula. Simptomi radiacijskega proktitisa se pokažejo mesece ali leta po obsevanju z diarejo, ki jo lahko spremlja krvavitev iz črevesa in krčevite bolečine v trebuhu. Poškodba se najpogosteje pojavi na sprednji steni rektuma, ki prejme zaradi brahiterapije najvišjo obsevalno dozo. Sluznica je lahko zadebeljena, atrofična, pojavijo se ulceracije. Konservativni pristop k zdravljenju obsega primerno dieto, antiholinergike, mehčalce blata ali steroidne klizme. V primeru hujše krvavitve iz črevesja je včasih treba narediti celo kolostomo.

Radiacijski proktitis in laceracije ali ulkusi lahko napredujejo v rektovaginalno fistulo, kar zahteva kirurško intervencijo, narediti je treba kolostomo. Fistula se zelo redko sama zapre, potrebno je kirurško kritje defekta s tkivom, ki je dobro prekrvljeno.

Striktura ali obstrukcija rektosigmoidnega kolona navadno nastane v 24 mesecih po končanem obsevanju. Potrebna je kirurška resekcija prizadete delu črevesa z anastomozo, pri obsežni okvari črevesa pa celo kolostoma (11).

Sečila

Kronični radiacijski cistitis se kaže s pogostimi mikcijami, suprapubičnimi bolečinami in hematurijo. Potrebno je izključiti infekt, ki pogosto prizadene z obsevanjem poškodovano sluznico mehurja. Zdravljenje zajema vnos večjih količin tekočine, antibiotike v primeru infekta in izpiranje mehurja pri hematuriji.

Vezikulovaginalna fistula nastane po intenzivnem obsevanju, zlasti če je dodana brahiradioterapija. Pri zapiranju le-te uporabimo zdravo, dobro prekrvljeno tkivo (12).

Limfni sistem

Kirurški poseg ali obsevanje, predvsem pa kombinacija obojega v področju medenice ali dimelj lahko povzroči limfni edem nog. Pojavlja se v 11 do 18 % in je pogostejši po zdravljenju raka zunanlega spolovila z ingvinofemoralno limfadenektomijo in pooperacijskim obsevanjem. Lahko je enostranski ali obojestranski, edemi so lahko blagi, vtisljivi ali hujši, čvrsti z nevarnostjo celulitisa. Primerni ukrepi so nošenje kompresijskih nogavic, masaža, počitek z dvignjenimi nogami in skrbna higiena kože in nohtov v izogib infektom (13).

POZNE POSLEDICE OPERACIJ

Zapleti kirurških posegov nastajajo skoraj izključno med operacijami in takoj po njih. Največ poznih zapletov nastane pri oblikovanju stome; najpogostejše so prolaps, nekroza, retrakcija, hernija, stenoza in puščanje črevesne vsebine ob stomi. Razvijejo se v prvih 5 letih po kirurškem posegu.

Zelo pomembno je mesto, na katerem naredimo stomo. Z izbiro pravega mesta preprečimo iztekanje črevesne vsebine ob njej, kar povzroča poškodbo kože, ne nazadnje pacientu olajša pravilno nego stome.

Prolaps stome nastane običajno kmalu po operaciji. Večinoma je funkcionalno nepomemben, lahko pa privede do inkarceracije ali celo strangulacije.

Retrakcija stome navadno nastane kmalu po kirurškem posegu, lahko pa mnogo kasneje pri bolnikih, ki pridobijo telesno težo.

Peristomalne hernije nastanejo pri 2–35 % pri kolostomah in 2–25 % pri ileostomah v prvih dveh letih po operaciji. Pogostejše so pri bolnikih, ki že imajo abdominalne hernije, so debeli, starejši, slabo prehranjeni, prejemajo steroide ali imajo aktivno vnetje. Majhnih, klinično nepomembnih stomalnih hernij ne popravljamo, večje oziroma simptomatske pa zahtevajo kirurško korekcijo. Tudi vse ostale prej naštete zaplete rešujemo kirurško (14).

Malabsorbcija pomeni nezadostno resorbcijo črevesne vsebine. Lahko je primarna oziroma kongenitalna ali sekundarna oziroma pridobljena, posledica kirurškega posega. Tanko črevo ima nenadomestljive absorptivne sposobnosti. Pri odrasli ženski je dolgo 600 do 675 cm, približno 40 % od tega je jejunum. Če je ostalo črevo zdravo, lahko brez večje škode odstranimo polovico tankega črevesa. Resen deficit v prehrani nastane, če je po kirurškem posegu tanko črevo dolgo le 150–200 cm. Bolniki s sindromom tankega črevesa trpijo za dehidracijo, diarejo, elektrolitskimi motnjami in

nezadostno prehranjenostjo. Kompenzatorno nastane hipertrofija sluznice in stene črevesa, dilatacija, daljšanje črevesa. Ti procesi se začno takoj po operaciji in resekciji črevesa in se v polni meri razvijejo 12–24 mesecev kasneje. Potrebna je uvedba parenteralne prehrane, ki je delna ali celo popolna (15).

V 2–3 % proksimalnih rektalnih anastomoz pride do strikture. Striktore tankega črevesa zahtevajo kirurško korekcijo, strikture na kolonu rešujemo z endoskopsko dilatacijo.

Kirurgija ima svoje pomembno mesto pri reševanju postiradiacijskih zapletov. Več jih je po obsevanju raka na vratu maternice zaradi večje obsevalne doze, manj jih nastane po obsevanju raka telesa maternice. Navadno se razvijejo v prvih dveh letih po končanem obsevanju, lahko pa tudi kasneje. Takih zapletov je menda 5–7 %.

Običajno so prizadeta prebavila v predelu medenice, ki je obsevana. Najpogosteje se pojavijo posledice obsevanja na ileumu, ki je bolj radiosenzitiven od kolona. Odločitev o kirurškem reševanju zapletov nikoli ni lahka, zanj se navadno odločimo pri resni simptomatiki, ki ni rešljiva s konservativnimi ukrepi ali pri življenje ogrožajočih zapletih. Najpogostejši indikaciji za kirurški poseg sta obstrukcija črevesa ali intestinalna fistula oziroma perforacija. Vedno je treba imeti v mislih, da je razlog za težave lahko ponovitev bolezni.

Vedno je potrebna skrbna predoperacijska priprava, z diagnostičnimi preiskavami skušamo določiti razlog zapleta. Pri samem kirurškem posegu moramo natančno pregledati celo trebušno votlino. Adhezije razrešujemo zelo počasi in skrbno, saj je črevo po obsevanju spremenjeno in prej pride do laceracij ali raztrganin, pogosteje tudi poškodujemo sosednje strukture, predvsem sečevoda ali sečni mehur, rektosigmoidni kolon ali velike žile. Kadar so vijuge ileuma tesno zrasle med seboj, je tak konvolut črevesa bolje resecirati in narediti anastomozo, lahko pa tudi obvod (10).

Postiradiacijske poškodbe širokega črevesa nastanejo na rektosigmoidnem kolonu kot proktitis, ulceracije, striktura, perforacija s posledičnim abscesom ali rektovaginalna fistula. Najboljša rešitev je resekcija prizadetega dela črevesa z anastomozo in kolostomo, ki jo zapremo po nekaj mesecih. To seveda velja takrat, ko v medenici ni znakov infekta.

Fistulacija debelega črevesa najpogosteje nastane med rektumom in nožnico, in sicer zaradi postiradiacijske nekroze stene črevesa, lahko pa tudi kot posledica ponovitve bolezni. Če gre za recidiv, je ustrezna rešitev kolostoma, nato razmislimo o zdravljenju recidivne bolezni. Če ne gre za ponovitev bolezni, naredimo kolostomo, nato poskušamo fistulo zapreti. Pri tem moramo uporabiti tkivo, ki je dobro ožiljeno. Najenostavnejša rešitev je

presaditev bulbokavernoznega režnja iz velikih labij, presajajo pa tudi režnje iz mišice *gracilis* ali *rectus* (11).

Poškodbe mehurja ali sečevodov se pokažejo eno leto do tri leta po zaključenem obsevanju raka na vratu maternice. So redkejšje, ker so ta tkiva bolj radiorezistentna. Zaradi boljših tehnik obsevanja prihaja do strikture sečevodov redkeje kot nekdanj, pogosto so asimptomatske in unilateralne. Najpogostejše mesto nastanka strikture je 4–6 cm nad ureterovaginalnim stikom, kjer le ta prehaja skozi parametrij. S preiskavami moramo izključiti ponovitev bolezni. Pri infekcijah uvedemo antibiotično terapijo, s perkutano nefrostomo razbremenimo hidronefrotično ledvico in ohranimo njeno funkcijo. Po sanaciji infekta poskušamo strikturo razširiti z namestitvijo intraureteralnega stenta, kar pa je zaradi fibroze pogosto nemogoče.

Kirurško lahko poskušamo osvoboditi ureter iz fibroznih parametrijev. Ta način kirurškega reševanja problema je le redko uspešen. Uspešnejša je ureteroneocistostomija, pri kateri odstranimo zoženi del sečevoda in nato zdravi del reimplantiramo v mehur.

Posledice obsevanja se na mehurju kažejo kot cistitis, hematurija, kontraktura, redkeje kot nekroza ali fistula. Ta najpogostejše nastane med sprednjo vaginalno steno in zadnjo steno sečnega mehurja. Incidenca fistul je odvisna od stadija bolezni, bolnice z napredovalo boleznijo so z njimi bolj ogrožene. Zaradi fibroze, slabe motilitete tkiv in slabše prekrvljenosti obsevanega tkiva je reparacija fistul pogosto neuspešna. Možna je tudi kolpoplekiza. Uspešnejše je zapreti fistulo z režnjem dobro prekrvljenega tkiva (m. *gracilis*, bulbokavernozno tkivo, omentum). Pogosto je potrebna deviacija urina oziroma odstranitev prizadetega, nefunkcionalnega organa z neoveziko, ki jo naredijo iz ileuma, cekuma ali kolona (16).

ZAKLJUČEK

Namen vsake terapije je končna ozdravitev brez posledic. Na žalost ima vsaka terapija tudi svoje stranske učinke, ki jih je treba odpraviti ali vsaj ublažiti. V prispevku so naštetih možni zapleti posameznih vrst zdravljenja. Nekateri so pogostejši, drugi redkejši. Vedno gre za kompleksno dogajanje, nujen je individualni pristop pri reševanju problemov.

LITERATURA

1. Holland JC. Principles of psycho-oncology. In: Holland JC, Frei E, editors. Cancer medicine. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 1327–43.
2. Kaldor JM, Day NE, Petterson F et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. N Eng J Med 1990; 322: 1.

3. Von Hoff DD, Layard MW, Bosa P. Risk factors for doxorubicin – induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710.
4. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin. a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903.
5. Cersosima RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 195.
6. Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Inter Med* 1981; 85: 628.
7. Gradishar WJ, Schilsky RI. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 425.
8. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer: Concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198–200.
9. DeNaeyer B, De Meerleer G, Braems S et al. Collagen vascular diseases and radiation therapy: A critical review. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1999; 44: 975–80.
10. Ikushima H, Osaki K, Furutani S et al. Pelvic bone complications following radiation therapy of gynecologic malignancies: clinical evaluation of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1100–9.
11. Levenback C, Lukas K, Morris M et al. Management of small bowel perforation and necrosis following radiotherapy for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 162–71.
12. Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. *Dig Dis Sci* 1998. 16: 253–65.
13. Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S et al. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Oncologie* 2003; 26: 334–46.
14. Ryan M, Stainton MC, Yslytor EK, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynecological cancer. *Aust N J Obstet Gynecol* 2003; 43: 148–59.
15. Angood PB, Gingalewski CA, Anderson DK. Surgical complications. In: Townsend CM, editor. *Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 215–9.
16. Riley SA, Marsh MN. Maldigestion and malabsorption. In: Felman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MV, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1501–16.
17. Mutch DG, Yashar C, Markman M, Rubin SC. Management of complications of gynecologic cancer treatment. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 965–82.