

# POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKA RODIL Z OBSEVANJEM

Albert Peter Fras

## UVOD

Radioterapija raka rodil je utečen in uspešen način zdravljenja. Je lahko samostojno ali pa se kombinira z drugimi načini, s kirurškim posegom ali sistemskim zdravljenjem. Radioterapija je pri rakah rodil lahko kurativna (radikalna) ali paliativna. Indicirana je pri raku materničnega vratu, materničnega telesa, pri raku zunanjega spolovila, manj pa pri raku jajčnika.

Učinke radioterapije pri zdravljenju rakov raka rodil razpoznamo kot takojšnje, zgodnje ter pozne, odvisno od tega, kdaj se pojavijo. Gre za zaplete obsevalnega zdravljenja, zato moramo pri odločitvi za zdravljenje z obsevanjem upoštevati:

1. različna normalna tkiva ter kritične odmerke sevanj za organe v mali medenici,
2. različnost terapevtskih postopkov in njihovih kombinacij,
3. možnost hujših zapletov, pri čemer ti prekrijejo manj hude,
4. razvoj zapletov med samim obsevanjem, njihovo spreminjanje med obsevanjem ter izginevanje po končanem obsevanju.

Takojšnje in zgodnje posledice obsevalnega zdravljenja so vedno akutne, pozne posledice so akutne ali kronične.

Z razvojem radioterapije in uvajanjem vedno večjih odmerkov sevanja z namenom zazdravitve rakavega procesa so obsevalne okvare razvrstili v stopnje (*gradus*):

- G0: Zapletov ni, lahko so le akutni reverzibilni simptomi ali znaki, ki ne vplivajo na potek načrtovanega zdravljenja.
- G1: Blagi zapleti so tisti, ki povzročijo manj izrazito okvaro, vendar lahko že funkcijske motnje.
- G2: Zmerno izraženi zapleti so tisti očitni simptomi in znaki, ki (s svojim pojavom) motijo funkcijo občasno ali trajno.
- G3: Hudi zapleti:
- a) so akutni ali kronični simptomi ali znaki, ki že sami zase ogrožajo življenje ali pa so nastali zaradi izpeljanega zdravljenja;
  - b) katera koli trajna in huda okvara tkiva in/ali organa.
- G4: Očitna smrt kot posledica primarnega zdravljenja, zaradi zapletov zdravljenja ali pa kot zaplet pri zdravljenju vseh spremljajočih zapletov (1).

Posledice zdravljenja ginekoloških rakov z radioterapijo so lahko izražene na koži, prebavilih, sečilih ter spolnih organih. Zapleti na žilah, perifernih

živcih in krvotvornem tkivu so manj izraženi ali jih celo ne prepoznamo. Redki so tudi zapleti na kosteh medeničnega obroča.

## **AKUTNI ALI ZGODNJI ZAPLETI MED OBSEVANJEM RAKOV RODIL**

Akutne ali zgodnje zaplete med obsevanji rakov materničnega vratu, materničnega telesa ali zunanega spolovila opažamo na prebavilih, rodilih in sečilih, predvsem pri kurativnih obsevanjih.

### **Koža**

Med obsevanjem se na vstopnih poljih razvije radiodermatitis, to je vnetje kože zaradi obsevanja. Kožne spremembe so različno izražene. Najbolj blage so v obliki rdečine; obsevanje kože na teh mestih le rahlo peče, ima občutek napete kože in ščemenja. Kožne spremembe so običajno bolj razvite na hrbtu v spodnjem lumbalnem in sakralnem predelu. Ob pravilni negi te spremembe ne napredujejo, ob neustrezni negi pa se lahko na tako spremenjeni koži pojavijo mehurčki, ki se zlijejo, večji mehurček lahko poči. Na tem mestu je koža vlažna, se lušči. V nekaj tednih se te spremembe umirijo.

### **Prebavila**

Kurativno obsevanje zajame vso malo medenico, torej tudi del tankega in debelega črevesa. Ker pa je kombinacija teleterapije in brahiterapije, so zapleti razmeroma redki; pojavljajo se v 10–15 %. Klasificiramo jih kot zaplete G0 in G1 (2). Gre za blažje motnje prebave, tudi diareje, ki pa bistveno ne ovirajo nadaljevanja načrtovanega obsevanja.

Hujši zapleti se lahko pojavijo le pri instrumentalnih posegih zaradi brahiterapije, ki pa so razmeroma redki (perforacije votlih organov) (3).

### **Rodila**

Akutni zapleti so redki in so bolj subjektivne narave. Zaradi vnetij nožnične sluznice skoraj nikoli ni treba prekiniti načrtovanega zdravljenja. Akutne spremembe na jajčnikih in sluznici maternične votline so asimptomatske.

Najhujši so zapleti na zunanjem spolovilu. Med obsevanjem se poleg vnetja zunanega spolovila lahko pojavi tudi tromboza kavernoznih teles, kar pa onemogoči načrtovano zdravljenje. Ta zaplet je redek, saj vedno ustrezno prilagajamo režim obsevanja.

## Sečila

Med akutnimi zapleti na sečilih najpogosteje opažamo vnetja sluznice mehurja. Povzročajo lahko hude subjektivne težave, nevarnost nacepljene ter ascendentne okužbe. So prehodne narave in se s krajšimi prekinitvami obsevanja umirijo.

Stenoze sečevodov zaradi edema med obsevanjem so redke in običajno ne zahtevajo derivacije urina (perkutano nefrostomo).

## Druga tkiva in organi

Zaradi vse natančnejšega načrtovanja obsevanja rakov rodil so spremembe v periferni krvni sliki kot posledica obsevanja krvotvornega kostnega mozga v ploščatih kosteh male medenice vedno redkejše. Spremembe na živcih in žilah v obsevalnem področju potekajo asimptomatsko.

Opisani so primeri radionekroze kolka ter zloma vratu stegenice po obsevanju ginekoloških rakov. Pogostejše so strukturne atrofije skeleta, ki pa običajno ne povzročajo manifestnih težav ali drugačnih težav kot splošna osteoporozna.

## POZNI IN KRONIČNI ZAPLETI PO OBSEVANJU RAKOV RODIL

Pozni zapleti po obsevanju rakov rodil so akutni ali kronični. Vsi pozni zapleti so praviloma kronični, le po daljšem času lahko pride do akutne manifestacije teh zapletov. Vsi so posledica napredujočega procesa fibrozacije tkiv po obsevanju. Fibrozacija ni enkraten, ampak napredujoč proces, ki ga ni mogoče zaustaviti. Predvsem v mali medenici sčasoma povzroči nepopravljive okvare na tkivih in organih, ki se lahko kasneje pokažejo kot akuten pojav z vsemi posledicami.

## Koža

Značilno za pozni kronični radiodermatitis je atrofična, stanjšana koža s teleangiektatičnimi spremembami, ki so najbolj izražene v središču obsevalnega polja. Z leti pa te spremembe lahko napredujejo. Centralno se lahko pojavi razjeda, ki se širi v globino z nekrozo podkožja in – izjemoma – tudi z nekrozo kosti v globini. Pogostejše so spremembe na koži na hrbtu nad spodnjim delom lumbalne hrbtenice ter sakrumom kot na koži trebuha.

Nastala razjeda se celi izredno počasi, včasih so potrebni kirurški posegi z odstranitvijo nekrotičnih tkiv. Celjenje lahko traja več kot leto dni.

Vznik sekundarnega raka je redek (4).

## Prebavila

Fibrozni procesi na tankem in debelem črevesu so velikokrat vzrok za težave s prebavo. Fibrozacija tankega črevesa z zadebelitvijo črevesne stene in atrofijo sluznice povzroča obsevankam poleg bolečine zaradi otežene peristaltike tudi stalno izgubo krvi zaradi petehialnih krvavitvev iz atrofične sluznice ter poslabšano absorpcijo. Popolna zapora črevesa (paralitični ileus) je redek zaplet, nekoliko pogostejši so zapleti, ko se med črevesnimi vijugami razvijejo zarastline, ki prav tako lahko prekinejo prebavo.

Hujši so zapleti na debelem črevesu. Več let po končanem obsevanju se lahko pojavijo krvavitve iz danke kot posledica atrofije sluznice in rigidnosti zaradi fibroze stene. Najhujši zaplet pa je nastanek rektovaginalne fistule kot posledica nekroze sluznice in črevesne stene zaradi okvare žilnega sistema (sklerozacija žil).

## Rodila

Med najpogostejše zaplete zdravljenja rakov rodil z obsevanjem sodi zlep-ljenje ali celo zraščanje nožnice. Pri prvih kontrolnih pregledih po zaključeni radioterapiji je sicer možno nožnico razlepiti, kar pa je za obsevanko boleče, poseg pa spremlja tudi krvavitvev. V drugem ali tretjem letu se lahko nožnica tudi zraste, kar pa je vzrok za dodatne zaplete. Ker ni omogočen normalen iztok iz maternice, se začne nabirati tekočina v maternični votlini, maternica se veča in lahko povzroči bolečine v medenici (serometra). Če se nacepi še okužba, se razvije gnojno vnetje maternice (piometra), ki pacientke tudi smrtno ogroža (sepsa).

Enake težave lahko povzroči tudi zapora kanala materničnega vratu po obsevanju, če je rak materničnega vratu prerasel ves kanal ali če je rak materničnega telesa vraščal v kanal.

Zarasla nožnica tudi ovira pregled bolnice med sledenjem njenega stanja po končanem zdravljenju, ker onemogoči odkritje morebitne ponovitve bolezni. To je neugodno predvsem po zdravljenju raka materničnega telesa, ko ni mogoče pravočasno opaziti opozorilnega ali zgodnjega znaka ponovitve bolezni, to je krvavitve.

Tudi po obsevanju rakov zunanjšega spolovila se pojavljajo podobni zapleti. Poleg atrofije zunanjšega spolovila se razvije tudi stenoza vhoda v nožnico, kar povzroča funkcijske motnje, mnogim pacientkam pa tudi onemogoča normalno spolno življenje. Tudi zlep-ljenje nožnice z vsemi posledicami je lahko posledica obsevanja raka zunanjšega spolovila, velikokrat pa je ta zaplet skrit zaradi zoženja vhoda v nožnico. To pa lahko prikrije zgodnje ali

opozorilne znake pri pojavu drugega raka, bodisi raka nožnice ali raka materničnega telesa.

## Sečila

Pozne posledice na sečilih opazamo na sečnici, mehurju in na sečevodih.

Fibroza sečnice je lahko vzrok za inkontinenco urina. Stenoza sečnice nastane redko.

Fibroza mehurja in atrofija sluznice sta vzroka za pogoste mikcije in krvavitve iz mehurja.

Pri fibrozi mehurja je kapaciteta mehurja lahko zmanjšana na 50 ml, kar pomeni pogoste mikcije, ki lahko naredijo življenje nevzdržno: pri normalni ledvični funkciji mora pacientka urinirati vsaj 20–30-krat dnevno.

Atrofija sluznice je vzrok za hematurijo, saj sluznica počí in zakrvavi že pri normalnih telesnih obremenitvah. Pri takih pacientkah so pogoste tudi okužbe, kar še slabša odziv sluznice mehurja in se težave stopnjujejo.

Zaradi fibrozacije žil v steni mehurja se slabša prekrvitev, pojavi se lahko lokalizirana nekroza sluznice in stene mehurja, razvije se lahko vezikovaginalna fistula z vsemi posledicami – stalno, nenadzorovano iztekanje urina, vnetje zunanjega spolovila, nacepljene okužbe.

Stenoza sečevodov je posledica razvijajoče se fibroze mehkih tkiv v mali medenici ob velikih žilah in sečevodih. Stenoza sečevodov nastaja počasi, asimptomatsko, dokler se ne razvije hidronefroza in odpove ledvična funkcija. Zato je zelo pomembno, kako pogosto pacientke vabimo na kontrolne preglede po zaključenem zdravljenju (5).

## Ostala tkiva v mali medenici

V ginekološki onkologiji se uporablja termin fibroza male medenice. Pomeni napredujoče brazgotinjenje, ki lahko prizadene vse organe in tkiva v mali medenici. Stopnja fibroze ni enaka pri vseh obsevanjih, vendar ni znano, zakaj je tako. Končna stopnja razvoja fibroze je tako imenovana »zmrzla mala medenica« (*frozen pelvis*), ko s pregledom ni več mogoče razlikovati posameznih tkiv in organov.

Na velikih žilah v mali medenici ne opazimo sprememb, ki bi povzročale simptome, prav tako ne na živcih.

Posledica fibrozacije bezgavk v mali medenici je lahko limfedem spodnjih okončin, ki pri nekaterih bolnicah prehaja v elefantiazo. Ta zaplet je redek (4).

## **SEKUNDARNI MALIGNOMI KOT POSLEDICA ZDRAVLJENJA GINEKOLOŠKIH RAKOV Z OBSEVANJEM**

V obsežni raziskavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki je spremljala pojav drugih primarnih rakov pri pacientkah, obsevanih zaradi raka materničnega vratu v obdobju 1950–1990, in je zajela 11.867 obsevanj, so potrdili domnevo, da se v daljšem obdobju značilno zveča verjetnost drugega primarnega raka (6). Drugi kja takega niso ugotovili (7).

### **ZAPLETI PO PALIATIVNEM OBSEVANJU GINEKOLOŠKIH RAKOV**

S paliativnim (blažilnim) obsevanjem poskušamo bolnicam z napredovalimi raki roditi zmanjšati težave, ki jih povzročata tumor ter izboljšati življenje. Pri paliativnem obsevanju uporabljamo manjše odmerke sevanja, tudi čas obsevanja je krajši, z manjšim številom odmerkov (frakcij).

V zadnjih letih se je začelo uvajati tudi tako imenovano paliativno-radikalno obsevanje. V bistvu bolnico z napredovalim rakom in splošnim slabim stanjem paliativno obsevamo. V nekaj tednih pa se pri dobrem zmanjševanju tumorja splošno stanje popravi. Običajno manj krvavijo ali krvavitve skoraj povsem prenehajo. V takih primerih lahko nadaljujemo obsevanje do predpisanega polnega odmerka za tumor. Zapleti na organih in organskih sistemih so enaki kot po kurativnem obsevanju.

Po paliativnem obsevanju raka materničnega vratu in materničnega telesa – obsevamo jih s štirimi do petimi odmerki – se krvavitve, ki so posledica razpada tumorja, umirijo ali v celoti prenehajo. Obsevanke hujših težav nimajo.

Zapleti takih obsevanj so redki; najpogosteje se pojavijo na prebavilih in mehurju. Ob ustrezni simptomatski terapiji se zapleti povsem umirijo.

### **ZAKLJUČEK**

Radioterapija sama in v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja ginekoloških rakov je uspešna metoda zdravljenja. Zaradi vedno natančnejšega, tudi tridimenzionalnega načrtovanja obsevanja ni pričakovati naraščanja števila zapletov po zaključenem zdravljenju, kljub temu da je radioterapija vse pogosteje kombinirana s kemoterapijo.

So pa zapleti po obsevalnem zdravljenju v nekaterih primerih hudi in jih je možno reševati le s primerno kirurško paliacijo. Tako lahko izboljšamo življenje, čeprav gre v nekaterih primerih za pohabljalno posege. Pri razvoju rektovaginalne fistule, vezikovaginalne fistule ali celo obeh fistul je operacija

z derivacijo blata (*anus praeter, urostoma*) mutilirajoč poseg, pa vendar precej izboljša življenje. To pa je tudi namen paliativnega in simptomatskega zdravljenja pri napredovalih ginekoloških rakih s slabo prognozo.

#### LITERATURA

1. Chassagne D, Sisoni P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993; 26 (3): 195–202.
2. Šobat H, Čepulić E, Lojić P. Ženski spolni organi. In: Šamija M, Krajina Z, Purišić A, editors. *Radioterapija*. Zagreb: Globus, 1996: 159.
3. Fras AP. Kirurški zapleti brahiterapije rodil. *Onkologija* 2007; 11 (1): 53–4.
4. Martimbeau PW, Kjørstad KE, Kolstad P. Stage IB carcinoma of the cervix: Norwegian Radium Hospital, 1968–1970: results of treatment and major complications. I. Lymphedema. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131 (4): 389–94.
5. Fras AP. High rate of complications in patients with carcinoma of the cervix surgically treated after radical radiotherapy. *Radiol Oncol* 1995; 29 (3): 218–22.
6. Volk N. Pojav drugih primarnih rakov pri bolnicah, obsevanih zaradi raka materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 1950–1990. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1995.
7. Lee Jy, Perez CA, Ettinger N, Fineberg BB. The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (2): 207–11.