

Kasni zapleti kombiniranega zdravljenja raka danke

V. Velenik, F. Anderluh, I. Oblak, B. Šegedin

Predoperativna radiokemoterapija, ki ji sledi operacija z anatomsko bolj dognano kirurško tehniko, imenovano totalna mezorektalna ekscizija (TME), je standardno zdravljenje bolnikov z lokalno in/ali področno napredovalim rakom danke. Glavna cilja predoperativnega zdravljenja sta zmanjšanje tumorja in s tem večja verjetnost radikalne resekcije (R0) ter ohranitev analnega sfinktra pri nizko ležečih tumorjih. Ob tem se pogosto podcenujeta pomen funkcionalnega izida kombiniranega zdravljenja in kakovost življenja bolnikov. Ocena kakovosti življenja bolnikov po kombiniranem zdravljenju postaja sestavni del prospektivnih raziskav šele v zadnjem obdobju.

Ob natančno izvedeni operaciji s tehniko TME so težave pri delovanju črevesa in urogenitalnih organov redke (1, 2, 3). Natančna intraoperativna prepoznavna parasimpatičnih živcev je mogoča pri 50 do 90 % bolnikov (2, 4, 5), saj obstajajo med bolniki precejšnje anatomske razlike v poteku živčnih vlaken, ki naj bi jih med operacijo ohranili. Operacija je zahtevnejša pri bolnikih s čezmerno telesno težo ali ozko medenico. Težave z uriniranjem (najpogostejše so nepopolna izpraznitev sečnega mehurja, pogosto uriniranje, inkontinenca, infekt) pripisujejo pretežno intraoperativni poškodbi avtonomnega živčevja (6). Obsevanje doprinese k defekacijskim zapletom (najpogostejši so pogosto odvajanje blata, tenezmi, inkontinenca) in motnjam spolne funkcije (najpogostejše so motnje erekcije in ejakulacije pri moških ter boleči spolni odnosi in zmanjšana lubrikacija pri ženskah). Obsevalna poškodba tkiv in organov v medenici je odraz okvare mišic, živcev ter limfnih in krvnih žil: obsevano tkivo brazgotini, delovanje organa je okrnjeno. Dokazano je, da obsevanje poškoduje mienterični živčni pletež notranjega analnega sfinktra, kar povzroča zmanjšano napetost sfinktra v mirovanju in izgubo rektoanalnega inhibitornega refleksa (7). Poleg okvare živčevja obsevanje poškoduje mišice analnega sfinktra in epitel analne sluznice (1). K boljšemu delovanju sfinktra prispeva izključitev perineja iz obsevalnega polja (8). Pomembno je vedeti, da na oceno kasnih zapletov vpliva časovni interval med izvedbo zdravljenja in vrednotenjem zapletov. Posledice obsevanja se običajno začnjo kazati po enem letu in se s časom stopnjujejo. Nasprotno pa se težave pri bolnikih, ki so bili le operirani, v naslednjih 2 do 3 letih zmanjšujejo (9). Pri oceni toksičnosti kombiniranega zdravljenja bi moral biti čas opazovanja dovolj dolg. Najzanesljivejše ocene toksičnosti takega zdravljenja sledijo iz analiz skandinavskih raziskav s kratkim režimom predoperativnega obsevanja (brez sočasne kemoterapije, s TD 25 Gy, razdeljeno v dnevne odmerke po 5 Gy, ki mu teden dni pozneje sledi operacija), saj so v teh raziskavah bolnike opazovali od 5 do 14 let.

Ocena kasnih zapletov v literaturi

Ocene kasnih zapletov kombiniranega zdravljenja raka

danke, ki se pojavljajo v literaturi, se med seboj razlikujejo v načinu zbiranja podatkov, uporabljenih merilih za njihovo vrednotenje, uporabljeni kirurški in obsevalni tehniki ter času opazovanja. V poročilih so bila uporabljena različna priporočila za stopenjsko oceno kasnih zapletov, od mednarodno uveljavljenih priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (10) in SOMA/LENT (angl. Late Effects on Normal Tissues [LENT] in Subjective, Objective, Management and Analytic scales [SOMA]) (11) do takih, ki so jih izdelali raziskovalci sami in so v splošni uporabi znotraj meja posameznih dežel ali celo posameznih bolnišnic. V novejših publikacijah so bili kasni zapleti ocenjevani v sklopu ugotavljanja kakovosti življenja bolnikov; najpogosteje sta bila uporabljena vprašalnika EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 in 36 (12, 13). Večina ocen je retrospektivne narave, izvedenih z anketami.

Zaradi različnega vrednotenja kasnih zapletov je primerjava le-teh med raziskavami težavna. Avtorji so še najbolj enotni pri poročanju o resnih zapletih, predvsem fekalni in urinski inkontinenci ter impotenci.

Skandinavski raziskovalci poročajo o večjem deležu kasnih zapletov zdravljenja pri predoperativno obsevanih bolnikih z ohranjeno kontinuiteto črevesa v primerjavi s samo operiranimi. Pogostejša je bila fekalna inkontinenca (62 % vs 38 %; $p < 0,001$), več kot polovica teh bolnikov je potrebovala plenične podloge (56 % vs 33 %; $p < 0,001$). Pogostejši sta bili tudi analna krvavitev (11 % vs 3 %; $p = 0,004$) in odvajanje sluzi (27 % vs 15 %; $p = 0,005$) (14). V raziskavi Sauerja in sodelavcev, ki so uporabljali konvencionalno predoperativno obsevanje, je bil delež inkontinentnih bolnikov 9-odstoten (15). Obsevani in neobsevani bolniki so bili v švedski raziskavi inkontinentni za urin v 39 %, od tega jih je več kot polovica potrebovala plenične podloge (14). Delež bolnikov s takimi težavami je v drugih raziskavah je znašal od 33 do 70 % (1). V raziskavah so ugotovili velik, 50-odstotni delež bolnikov, ki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji bodisi niso bili več spolno aktivni bodisi na vprašalnike o motnjah spolne funkcije niso odgovorili (16, 17). Delež impotentnih bolnikov po kombiniranem zdravljenju je variiral med 20 in 46 %, delež bolnikov z nezmožnostjo ejakulacije pa med 20 in 60 % (1).

Naše izkušnje

Kasne zaplete zaradi okrnjenega delovanja danke in genitourinarnega trakta smo ocenjevali pri bolnikih, vključenih v prospektivno raziskavo faze II in zdravljenih s predoperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom (18–20). Ocenjevali smo jih po merilih lestvice SOMA (11). Kot kasne zaplete smo vrednotili simptome in znake, ki so se pojavili 12 mesecev ali več po operaciji in le pri bolnikih, pri katerih ni bilo najti znakov ponovitve bolezni, ki bi lahko posnemali znake in simptome, sicer povezane s kasnimi zapleti zdravljenja.

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
Simptomi				
Nuja*	občasno	tedensko	dnevno	zdravljenje neučinkovito
Inkontinenca	občasno	tedensko	dnevno	zdravljenje neučinkovito
Pogostnost	2- do 4-krat/dan	4- do 8-krat/dan	> 8-krat/dan	nekontrolirana diareja
Bolečine	občasne, blage	tedenske, zmerne	dnevne, hude	stalne, neznosne
Objektivni znaki				
Krvavitev	okultna	> 2-krat/teden	vsakodnevna	huda krvavitev
Zdravljenje				
Nuja*/Pogostnost	antidiaroiiki občasno	antidiaroiiki > 2-krat/teden	antidiaroiiki > 2-krat/dan	kirurško/kolostoma
Bolečine	nenarkotični analgetiki občasno	nenarkotični analgetiki redno	narkotični analgetiki redno	kirurško
Krvavitve	pripravki železa, mehčanje blata	transfuzije občasno	transfuzije pogosto	kirurško/kolostoma
Inkontinenca	vložki/plenice občasno	vložki/plenice tedensko	vložki/plenice stalno	kirurško/kolostoma

*Nuja po takojšnjem odvajanju blata.

Tabela 1. Vrednotenje opaženih kasnih zapletov zdravljenja: danka, priporočila SOMA/LENT.

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
Simptomi				
Dizurija	občasna,			
blaga	tedenska,			
sprejemljiva	dnevna, moteča	stalna, neznosna		
Inkontinenca	občasno	tedensko	≤ 2 vložka/plenici/dan	zdravljenje neučinkovito
Pogostnost	na 3–4 ure	na 2–3 ure	na 1–2 uri	na 1 uro
Hematurija	občasno	tedensko	stalna, strdki	zdravljenje neučinkovito
Strangurija	občasna	tedenska	vsakodnevna, nepopolna obstrukcija	popolna obstrukcija
Zdravljenje				
Dizurija	nenarkotični analgetiki občasno	nenarkotični analgetiki redno	narkotični analgetiki redno	kirurško
Pogostnost	alkalizacija urina	spazmolitiki občasno	narkotični analgetiki redno	cistektomija
Hematurija	pripravki železa	občasna transfuzija/koagulacija	pogosta transfuzija/koagulacija	kirurško
Inkontinenca	občasna uporaba vložkov/plenic	pogosta uporaba vložkov/plenic	stalna uporaba vložkov/plenic	stalni kateter
Strangurija	ukrepi niso potrebni	samokateterizacija tedensko	samokateterizacija dnevno	stalni kateter, kirurško

Tabela 2. Vrednotenje opaženih kasnih zapletov zdravljenja: sečni mehur, priporočila SOMA/LENT.

Vrednotenje subjektivnih simptomov je bilo opravljeno na podlagi pogovora ali ankete, terapevtske ukrepe pa smo vrednotili na podlagi dokumentacije. Resnost zapletov je bila ovrednotena s 4-stopenjsko lestvico (tabele 1, 2 in 3): s stopnjama 3 in 4 so bili opredeljeni t. i. resni (izraziti) zapleti. Kasni zapleti zdravljenja so bili ocenjeni pri 36/39 (92,3 %) bolnikov, ki so izpolnjevali oba zgoraj navedena pogoja: pri 25/28 (89,3 %) bolnikov z ohranjeno kontinuiteto črevesa in pri 11/11 (100 %) bolnikov, operiranih z abdominoperinealno ekscizijo. En bolnik je sodelovanje odklonil, dva bolnika, ki ju po operaciji spremlja operater v regionalni bolnišnici, se povabilu na sodelovanje v raziskavi o kasnih zapletih zdravljenja nista odzvala.

Med zapleti, nastalimi zaradi motenj delovanja danke pri bolnikih z ohranjeno kontinuiteto črevesa, so prevladovali neizraziti zapleti, ki smo jih ugotavljali pri kar 48 % bolnikov. Delež bolnikov z izrazitimi zapleti je znašal 40 % (od tega je bilo 24 % bolnikov inkontinentnih in so vsak dan uporabljali plenice podloge; 8 % bolnikov je odvajalo blato več kot 8-krat dnevno in 8 % jih je vsakodnevno čutilo nujno po takojšnjem odvajanju blata). Bolniki so težave z odvajanjem blata ocenili z "nimam težav" v 44,4 %, kot sprejemljive v 36,1 % in kot nesprejemljive v 19,4 %.

Kasne zaplete, nastale zaradi okrnjenega delovanja sečnega mehurja, smo v naši raziskavi ugotovili pri 97,2 % bolnikov. Večina zapletov je bila sicer neizrazitih (77,8 %). Pri tem pa se moramo zavedati, da je velik del naših bolnikov med zdravljenjem in po njem spremenil način življenja in prehrabene navade. Uživati so začeli večje količine tekočin, zato je zanesljivost ocene pogostosti uriniranja stopnje 1, ki smo jo ugotovili pri 61,1 % bolnikov, vprašljiva. V prid temu govori majhen delež bolnikov z resnimi zapleti –(19,4 %), med katerimi je bilo le 8,3 % bolnikov inkontinentnih. Ob upoštevanju sorazmerno visoke srednje starosti bolnikov (67 let) je možno, da so imeli nekateri motnje uriniranja že pred zdravljenjem, vendar niso bile registrirane (21). Težave z odvajanjem vode so bolniki ocenili z "nimam težav" v 63,9 %, kot sprejemljive v 30,6 % in kot nesprejemljive v 5,6 %.

Motnje spolne funkcije smo ocenili pri 29/36 (80,5 %) bolnikov, ki so bili pred zdravljenjem spolno aktivni. Delež bolnikov s takimi težavami je bil 75,9-odstoten, z resnimi motnjami pa 51,7-odstoten. Kar 50 % bolnikov in 40 % bolnic po operaciji ni imelo spolnih odnosov. Ob tem smo, glede na merila SOMA, ocenili pogostost odnosov (s stopnjo 4) tudi pri štirih moških bolnikih, ki razloga za spolno neaktivnost niso navedli. Enako oceno smo podali za dve bolnici.

	Stopnja 1	Stopnja 2	Stopnja 3	Stopnja 4
Simptomi				
Dispareunija	občasno	pogosto	stalno	zdravljenje neučinkovito
Suha nožnica	občasno	pogosto	stalno	zdravljenje neučinkovito
Erekcija	občasno nezadostna	pogosto nezadostna	stalno nezadostna	impotenca
Ejakulacija	občasno je ni	pogosto je ni	nikoli	zdravljenje neučinkovito
Spolna želja	občasno zmanjšana	pogosto zmanjšana	večinoma zmanjšana	je ni
Objektivni znaki				
Pogostnost		manj kot običajno	redko	nikoli
Zdravljenje				
Impotenca		z zdravili	kirurško	
Dispareunija	hormonska krema občasno	hormonska krema pogosto	hormonska krema stalno	
Suha nožnica	hormonsko	uporaba lubrikantov		

Tabela 3. Vrednotenje opaženih kasnih zapletov zdravljenja: spolna funkcija, priporočila SOMA/LENT.

Če bi ocenjevali pogostost spolnih odnosov le pri bolnikih, ki so razlog navedli, bi bil delež bolnikov z motnjami vseh stopenj skupaj 55,2-odstoten, z resnimi motnjami pa 31-odstoten. Delež impotentnih bolnikov je znašal 16,7 % in delež bolnikov z nezmožnostjo ejakulacije 4,2 %.

Sklep

Zapleti po kombiniranem zdravljenju raka danke so pogosti, resni in pogosto podcenjeni. Z izključitvijo perineja iz obsevalnega polja in z uporabo natančnejše kirurške tehnike s prepoznavo in ohranitvijo živčnih vlaken bi lahko delež bolnikov s kasnimi zapleti zmanjšali.

Menimo, da bi se morali o vrsti operativnega posega odločiti tudi glede na možne okvare in posledične težave, predvsem pa glede na pričakovanja vsakega posameznega bolnika. V nekaterih raziskavah kakovosti življenja namreč ta pri bolnikih s stomo ni bila prav nič slabša od kakovosti življenja bolnikov brez nje (22–24).

Velik delež kasnih zapletov zdravljenja zaradi okrnjenega delovanja danke in genitourinarnega trakta nas je prisilil, da smo informacijo o teh zapletih vključili v posvete/pogovore z bolniki pred začetkom predoperativnega zdravljenja. Različen, kljub vsemu pa velik delež bolnikov z resnimi zapleti kaže, da je treba izdelati enoten protokol za ugotavljanje kasnih zapletov kombiniranega zdravljenja in ga uvesti v vsakodnevno klinično delo.

Viri:

1. Moriya Y. Function preservation in rectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 339–43.

2. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kranenbarg EK in sod. A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 751–7.

3. Enker WE. Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396–402.

4. Havenga K, Enker WE, McDermott K in sod. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 495–502.

5. Kneist W, Junginger T. Validity of pelvic autonomic nerve stimulation with intraoperative monitoring of bladder function following total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 262–9.

6. Mannaersts GH, Schijven MP, Hendriks in sod. Urologic and sexual morbidity following multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *EJSO* 2001; 27: 265–72.

7. Da Silva GM, Berho M, Wexner SD in sod. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1492–7.

8. Gervaz PA, Wexner SD, Pemberton JH. Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 387–94.

9. Wallace MH, Glynne-Jones R. Saving the sphincter in rectal cancer: are we prepared to change practice? *Colorectal Dis* 2007; 9: 302–8.

10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–14.

11. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995; 35: 17–60

12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman S in sod. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–76.

13. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer specific quality of life questionnaire module (the QLQ-CR 38). European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1999; 35: 238–47.

14. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW in sod. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199–206.

15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W in sod. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.

16. Vironen JH, Kairaluoma M, Aalto AM, Kellokumpu H. Impact of functional results on quality of life after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 568–78.

17. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Holzel D. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 2003; 238: 203–13.

18. Velenik V, Anderluf F, Oblak I in sod. Phase II study with oral capecitabine (Xeloda®) as a radiosensitizer in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J of Rad Onc Biol Phys* 2006; 66 Suppl 1: 289 [Abstract].

19. Velenik V, Anderluf F, Oblak I in sod. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial. *Croat Med J* 2006; 47: 693–700.

20. Velenik V, Anderluh F, Oblak I in sod. Preoperative capecitabine and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II study with 2 years' follow up. Proc ASCO GI Cancers Symposium 2008; 325 [Abstract].
 21. Nuotio M, Jylha M, Luukkaala T, Tammela TL. Urgency, urge incontinence and voiding symptoms in men and women aged 70 years and over. BJU Int 2002; 89: 350–5.
 22. Allal AS, Bieri S, Pelloni A in sod. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancer: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. Br J Cancer 2000; 82: 1131–7.
 23. Grumann MM, Noack EM, Hoffman IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. Ann Surg 2001; 233: 149–56.
 24. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. Colorectal Dis 2002; 4: 61.
- 