

STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

Uroš Smrdel, Marjan Budihna

Uvod

Obsevanje pomeni pogosto in učinkovito zdravljenje malignih bolezni, so pa z njim pri nekaterih bolnikih seveda povezane tudi težave. Težave pogosto nastanejo že med zdravljenjem in bolnika spremljajo še nekaj časa potem, ko je zdravljenje že končano. Težave se praviloma pojavljajo pri zdravljenju s kurativnim namenom, saj takrat dopuščamo tudi nekoliko hujše stranske učinke, saj je zdravljenje intenzivnejše in pogosto kombinirano z drugimi načini zdravljenja. Se pa po obsevanju težave pojavljajo tudi kasneje, pogosto čez nekaj let. Nekatere izmed njih resno ogrožajo bolnika, vse pa so vsaj neprijetne. Namen tega dela je predstaviti zaplete, ki so posledica zdravljenja z obsevanjem ter tudi obravnavo teh zapletov.

Kaj se godi s celico med obsevanjem

Sevanje poškoduje celico na dva načina. Najprej prek sekundarnih nabitih delcev, pa tudi prek prostih radikalov, ki nastajajo v jedru. Pri obeh načinih sevanje povzroči različne poškodbe dednega materiala. Najpomembnejša poškodba dednega materiala je dvojni prelom DNK dvojne vijačnice. Enojni prelomi in poškodbe baz pa na preživetje ne vplivajo. Poleg tega imajo celice mehanizme, ki odpravljajo poškodbe, povzročene z obsevanjem (ti mehanizmi so seveda nujni za preživetje organizma, pomenijo pa tudi, da za kontrolo tumorja potrebujemo večjo dozo sevanja).

Neposredna poškodba DNK nastane zaradi interakcije med nabitimi delci in molekulo in je odgovorna za celično smrt. Na to kažejo naslednji primeri: jedro potrebuje nižjo dozo sevanja kot citoplazma, da celica odmre; izotopi, ki sevajo na kratko razdaljo in so vključeni v celično DNK, uspešno povzročijo smrt celice; incidenca kromosomskih aberacij po obsevanju je povezana s celično smrtjo; timidinski analogi modificirajo radiosenzitivnost.

Prosti radikali nastanejo z ionizacijo molekul vode. Te molekule v bioloških sistemih reagirajo z esencijskimi makromolekulami v celici, večina teh procesov je nepomembnih, nekaj prostih radikalov pa reagira z molekulo DNK in povzročijo indirektno poškodbo molekule DNK.

Celica se na poškodbo DNK odzove z mutacijo, popraviлом, nekrozo ali apoptozo. Od reakcije celice je seveda odvisna tudi reakcija tkiva.

Kaj se med obsevanjem dogaja s tkivom

Tkiva na obsevalno poškodbo reagirajo na dva načina. Akutna obsevalna poškodba je predvsem izražena v hitro se obnavljajočih tkivih. Za ta tkiva je značilna hitra proliferacija med obsevanjem reagirajo s popraviлом, rekrutacijo

in repopulacijo. Od ravnotežja med nastankom novih celic in njihovim propadom je odvisen odziv teh tkiv na obsevanje. Pozna obsevalna poškodba je dejavnik, ki omejuje dozo v radioterapiji. Ta vključuje nekrozo, fibrozo, fistulacijo, ulceracijo in za organe specifične poškodbe, ki jih obravnavamo v naslednjih odstavkih.

Učinki obsevanja na posamezne organe

Organ je klasična patofiziološka enota. Pri obsevanju tumorja, obvezno obsevamo tudi okoli ležeča tkiva oziroma organe, saj se jim ne moremo izogniti. Organi imajo svojo tolerančno dozo, pri kateri se, če jo presežemo pojavijo klinično zaznavni simptomi in znaki. Ta doza je odvisna od frakcionacije obsevanja, volumna kritičnega organa, ki je bil zajet v obsevanje, ter končno od občutljivost organa na sevanje. National Cancer Institute je uvedel za klasifikacijo stranskih učinkov obsevanja tako imenovano klasifikacijo SOMA (Subjective, Objective, Management, Analytic), ki opredeljuje stranske učinke obsevanja za vsak organ posebej.(1)

Centralni živčni sistem

Možgani

Pri obsevanju tumorja v predelu možgan, se zgodaj pojavijo glavobol, nespečnost, nevrološki izpadi in motnje spomina. Ti simptomi se lahko pojavijo že med zdravljenjem ali kmalu po zaključku zdravljenja, kot zapoznele posledice pa po 6 mesecih. Objektivno ugotavljamo nevrološke izpade odvisno od obsevanega predela možgan, motnje spomina, spremembe osebnosti in lokalizirane do generalizirane krče.

Začetne težave po obsevanju CŽS, so lahko posledica z obsevanjem povzročene edema, lahko pa so povezane s tumorjem in so bile prisotne že pred zdravljenjem. Šele v subaktnem obdobju pa se pojavijo infarkti in gliozna, ki dajejo klinično sliko nekroze možgan. Pri velikih dozah se lahko prej kot v 6 mesecih pojavijo znaki fokalne nekroze z okolnim edemom. Kasneje se pojavi še levkoencefalopatija, za katero so značilni letargija, krči spastičnost pareza in ataksija.

Ocenjevanje osebnostnih motenj je pri bolnikih težko zaradi številnih neznank (bolezen, pridružena patologija, dodatna terapija). Diferencialno diagnostično pa je treba seveda pomisliti tudi na možnost ponovitve bolezni.(1, 2, 3)

Tabela 1: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb možganov

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
glavobol	nevrološki izpadi	antikonvulzivi	MR
somnolenca	kognitivna funkcija	steroidi	CT
intelektualni deficit	spremembe osebnosti	sedacija	MRS
funkcionalne motnje spomin	krči		magnetni mapping serum likvor

Hrbtenjača

Po zdravljenju z obsevanjem v predelu hrbtenjače, se lahko pojavijo parestezije, hipestezije, motorične motnje in sfinkterske motnje. Akutnih motenj je malo, v subakutnem obdobju se po 2 mesecih lahko pojavi L'Hermittov sindrom, za katerega so značilne električne senzacije v prizadetem segmentu. Po letu dni pa lahko pareze, hipestezije in sfinkterske motnje, ki progredirajo napovedujejo nastanek radijacijskega mielitisa.

Terapija L'Hermittovega sindroma ni potrebna, ker je stanje prehodno, radijacijski mielitis je redka komplikacija, terapija pa ni uspešna.(1)

Tabela 2: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb hrbtenjače

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
parestezije	hipestezije	steroidi	CT
L'Hermittov sindrom	pareza		MR
senzorni izpadi	Braun-Séquardov sin.		PET
motorični izpadi	inkontinenca		serum likvor

Pljuča

Če so v obsevalni volumen zajeta pljuča, je prvi simptom s strani pljuč običajno radijacijski pnevmonitis, ki se razvije po končanem obsevanju. Zanj so značilni kašelj, rožnat sputum in plevritična bolečina. Pnevmonitis je rentgensko omejen na obsevalno polje. V kroničnem obdobju se pojavi pljučna fibroza, ki zmanjša pljučno funkcijo in lahko privede do srčne odpovedi.

Zdravljenje je predvsem simptomatsko, čeprav lahko steroidi omilijo pnevmonitis, pri napredovali pljučni fibrozi, pa je lahko potrebno trajno zdravljenje s kisikom. Pogosto je potrebno zaradi superinfekcije antibiotsko zdravljenje. (1, 4)

Tabela 3: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb pljuč

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
kašelj	pljučna fibroza	antitusiki	testi plj. funkcije
dispnea	zmanjšana plj. funkcija	±narkotiki	difuzija CO
bolečina	tihno dihanje	kortikosteroidi kisik	pO ₂ CT/MR perfuzijski scintigram BAL

Srce

Po obsevanju srca, se v akutni fazi lahko pojavi perikarditis, pogostejše pa so prehodne spremembe v EKG. Perikarditis se pojavlja tudi v kronični fazi. V kronični fazi pa je možna tudi okvara koronarnega žilja in miokarda, ki nastopi po prostem intervalu 10 do 15 let. Pojavljajo se še pankarditis, ki pelje v končno

srčno odpoved, in tudi endokarditis, ki prizadene predvsem aortno, mitralno in trikuspidalno zaklopko.

Terapija je enaka kot pri istih boleznih srca druge etiologije.(1)

Tabela 4: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb srca

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
angina pectoris	edem nog	nitрати	scintigram srca
perikardialna bolečina	kardiomegalija	analgetiki	obremenitveni test
dispnea	aritmije	narkotiki	katetrizacija srca
edem nog	kongestivna odpoved	angioplastika	scintigrafija s Talijem
	ishemija	koronarni obvodi	koronarografija
	perikardialna bolezen		

.Jetra

Ker so hepatociti proti sevanju relativno odporni (opomba za razumevanje: ker imajo dolg mitotični cikel – počasen obrat celic, se lezija pokaže pozno – če je potrebna regeneracija po operativnih posegih pelje lahko do smrti celic, ker pač te propadejo, ko se začno deliti) je akutna faza klinično nema. Vsekakor pa pri obsevanju jeter pride do vaskularne poškodbe, ki se kaže kot venookluzivna bolezen. Simptomi po klasifikaciji SOMA so bolečina v zgornjem abdomnu desno, ki ji sledi povečanje obsega trebuha in povečanje teže zaradi ascitesa. Radiacijska hepatopatija pripelje sekundarno do nekroze, diagnozo pa potrdimo z biopsijo jeter. Učinkovitega zdravljenja ni, zato je potrebna profilaksa, včasih pa za simptomatsko terapijo uporabljamo antikoagulate, paracentezo in diuretike. Občasno je indicirana presaditev jeter.(1)

Ledvice

Po obsevanju ledvic se po 6 mesecih lahko pojavi akutni nefritis, po letu in pol pa kronični nefritis z benigno hipertenzijo. Maligna hipertenzija se pojavi po letu dni, hiperrenična pa po letu in pol. Če je obsevana le ena ledvica se stranski učinki se redkeje pojavijo. V primeru radijacijske okvare ledvic je potrebna nizkobeljakovinska dieta, restrikcija vnosa soli in vode, v posameznih primerih sta potrebni dializa ali presaditev ledvic.(1)

Tabela 5: SOMA klasifikacija obsevalnih sprememb ledvic

SIMPTOMI	ZNAKI	TERAPIJA	DIAGNOSTIKA
glavobol	povišan krvni tlak	dieta	urinaliza
oligurija	hematurija	Fe	ECC
edemi	edemi nog	antihipertenzivi	kreatinin
	zniž. spec. teža urina	dializa	β2 mikroglobulin
		transfuzija	GFR
		transplantacija	renografija

Sečni mehur

Pri obsevanju tumorjev v medenici, je v obsevalnem polju pogosto tudi sečni mehur. Pri obsevanju sečnega mehurja se v akutni fazi pojavijo dizurične težave, ki so posledica radiacijske poškodbe urotela, pogosto pa jih spremlja tudi uroinfekt. Zdravljenje teh težav je enako zdravljenju uroinfekta, ki ni posledica obsevalnega zdravljenja (tekočina, ustrezno antibiotično zdravljenje). V kronični fazi pa se lahko pojavijo funkcijske motnje mehurja, zmanjšanje volumna mehurja in kronični cistitis. Zdravljenje kasnih posledic je dolgo in le delno uspešno. Cistitis lahko malo ublažimo z izpiranjem mehurja, uporabljamo antibiotike, občasno uporabljamo tudi instalacije kortikosteroidov.(5)

Prebavni trakt

Prebavni trakt poteka praktično po vsem območju, kjer je večina tumorjev. Tudi anatomsko in morfološko gastrointestinalni trakt ni enovita struktura, zato so težave v posameznih področjih različne. V ustih in žrelu se že med obsevanjem, običajno 10.do 14.dan pojavi radiomukozitis, kaže se z disfagijo, slabšim okusom, objektivno pa lahko pri pregledu najdemo vse stopnje od blago pordele sluznice do nekroz. Kot simptomatsko terapijo uporabljamo lokalne analgetike, predvsem pa sta pomembni ustna higiena in izpiranje ust. Pogosto moramo poseči tudi po sistemskih analgetih, včasih pa je potrebna prehrana s pomočjo nazogastrične sonde. V kronični fazi se v prizadetem območju pojavi fibroza. Po obsevanju žlez slinavk je običajna posledica kserostomija, ki jo ublažimo z umetno slino. Spremembe na zobovju se pojavijo po koncu obsevalnega zdravljenja, nastaneta nekroza in karies, spremembe so hujše na že prej neurejenem zobovju. Pomembno je, da po končanem zdravljenju še vsaj pol leta ne opravljamo ekstrakcij zob, pred drugimi posegi na zobovju pa je potrebna antibiotična zaščita.

Pri obsevanju požiralnika je najpogostejša disfagija, ki se ravno tako pojavi 10.do 14.dan, v akutni fazi je posledica radiacijske poškodbe mukoze in jo omilimo z analgetiki, antacidi ali sukralfatom, v kronični fazi pa kaže na motnje peristaltike, ki so posledica fibroze ali striktur.

Pri obsevanju želodca lahko pri visokih dozah nastane ulkus ali perforacija, redno pa se pojavlja gastritis.

Ozko črevo je najbolj občutljiv del gastrointestinalnega trakta. Že zgodaj med zdravljenjem se lahko pojavijo sindromi malabsorbcije. Pri nizkih dozah je okrevanje ponavadi popolno ali pa le z manjšimi rezidualnimi težavami, kot so občasni krči. Pri višjih dozah se pojavijo še diareja, malabsorbcija maščob in izguba albuminov v lumen. Pri obliterativnem arteritisu je povečana možnost kasnejših infarktov in ulceracij.

Široko črevo je manj občutljivo na sevanje, težave pa se kažejo kot tenezmi, zaprtje driska in pa občasna rektalna krvavitev. Najresnejše težave pa povzročata segmentalni kolitis in strikture rektuma.(1, 6, 7)

Kostni mozeg

Stopnja prizadetosti kostnega mozga je odvisna od volumna obsevanega kostnega mozga. Po enkratni visoki dozi nastopi latentno obdobje 1 do 2 tednov, ki mu sledijo krvavitve zaradi trombopenije, infekti in nevtropenija, kasneje pa še anemija. Okrevanje je povezano s stopnjo osnovnega odgovora in se prične z regeneracijo zarodnih celic. Frakcionirano obsevanje postopoma v nekaj tednih ali mesecih znižuje število trombocitov in levkocitov. Pri konvencionalnih obsevalnih shemah je redko prizadeta rdeča vrsta.(1)

Pri obsevanju velikega volumna lahko perzistira hipoplastični kostni mozeg, ki lahko postane tudi aplastičen (diferencialno diagnostično lahko tudi posledica infiltracije kostnega mozga).

Koža

Obsevalne spremembe na koži lahko razdelimo v 4 skupine. Najprej se pojavi rdečina, ki ji sledi suhi deskvativni dermatitis, nato vlažni deskvativni dermatitis in končno nekroza. Naš cilj je da se popolnoma izognemo nekrozi. Pri obravnavi obsevalnih sprememb sledimo dermatološkim načelom. Dokler je koža suha, skrbimo, da taka tudi ostane (aplikacija pudra). Če pa se pojavi vlažni dermatitis, pa uporabimo obkladke s fiziološko raztopino ter vazelinsko gazo ali mazilo pri prisotnem ulkusu. Vse nekroze je treba mehansko odstraniti. Med pozne reakcije pa uvrščamo atrofijo kože, teleangiektazije in fibrozo v podkožju.(8)

Stranski učinki obsevanja nekaterih najpogostejših lokalizacij

Čeprav je primarno zdravljenje tumorjev centralnega živčevja primarno kirurško, pa je obsevanje pomembno pri zdravljenju inoperabilnih tumorjev, neradikalno operiranih tumorjev, slabo diferenciranih tumorjev in seveda metastaz. Pri obsevanju teh tumorjev je v obsevalnem volumnu redko kateri izmed drugih kritičnih organov, zato je tudi večina težav s strani centralnega živčnega sistema. Če je v obsevalnem polju hipofiza, se lahko pojavi hipopituitarizem, ki lahko zahteva nadomestno hormonsko zdravljenje.(1, 9)

Obsevanje je pomemben del zdravljenja tumorjev glave in vratu, ali kot samostojno zdravljenje ali pa v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem in kemoterapijo. Pri obsevanju teh tumorjev so prizadeti: hrbtnjača, začetni del prebavnega trakta (usta in žrelo), koža, slinavke, ščitnica, lahko del pljučnega parenhima in možgan. Klinično se obsevalna poškodba pri teh bolnikih kaže kot disfagična težava, bolečina v ustih, vneta koža v predelu obsevalnega polja, občasne hemoptize, redko pa L'Hermittov sindrom. Zdravljenje teh težav so analgetiki (lokalni, sistemski), dobra ustna higiena, antacidi, sukralfat, inhalacije, občasno pa hranjenje po nazogastrični sondi, redko je potrebna gastrostoma. Pri hipotireoidizmu nadomestna hormonska terapija.(1, 10)

Pogosto je obsevanje tumorjev pljuč in mediastinuma, včasih kot edini način, lahko pa tudi v povezavi s kirurškim in kemoterapevtskim zdravljenjem. Tu so kritični organi pljuča, srce, hrbtnjača in požiralnik. Med zdravljenjem se pogo-

sto pojavi ezofagitis (disfagične težave), ki ga zdravimo z antacidi ali sukralfatom in analgetiki. Pojavi se tudi pnevmonitis, ki pa ga običajno ni treba zdraviti. Pljučna fibroza se pojavi kot pozna posledica, zdravljenje zajema kortikosteroide, občasno nastopi pljučna insuficienca, ki zahteva trajno zdravljenje s kisikom. Ker redko obsevamo celotno srce, so pri danih dozah zapleti zaradi radiacijske poškodbe srca redki. V mnogih primerih, pa se ne moremo izogniti obsevanju hrbtenjače vendar so zapleti redki, najpogostejši je L'Hermittov sindrom, ki pa ne potrebuje terapije.(1, 4, 10)

Večino tumorjev dojke zdravimo poleg kirurško in sistemsko, poleg tega pa še z obsevanjem. Kritična organa sta pljuča in koža, pri tumorjih leve dojke pa še srce. Najpogostejši zaplet je radiodermatitis, katerega zdravimo simptomatsko s hladilnimi mazili, včasih tudi s kombinacijo kortikosteroida in antibiotika, pnevmonitis običajno ne povzroča težav, v kombinaciji z kemoterapijo pa lahko nastane radijacijska poškodba srca.(1, 11, 12)

Od tumorjev širokega črevesa zdravimo z obsevanjem tumorje spodnjih dveh tretjin rektuma in tumorje cekuma, običajno v kombinaciji s kirurškim posegom ter kemoterapijo. Glavna kritična organa sta ozko in široko črevo, najpogostejši zapleti pa driska, tenezmi, druge težave so redkejše, zdravljenje pa je simptomatsko.(1, 6, 7)

Zdravljenje tumorjev maternice, materničnega vratu, vagine in vulve vključuje tudi obsevanje, pogosto tudi z brahiterapijo. Predvsem so pogoste težave zaradi ozkega in širokega črevesa, pa tudi zaradi mehurja. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, pri poznih posledicah, kot so strikture ali fibroze v širokem črevesu in kronični radiocistitis je zdravljenje razmeroma dolgotrajno, pogosto s hidrokortizonskimi instalacijami.(1, 5-7)

Limfome primarno zdravimo s kemoterapijo. Včasih kemoterapiji priključimo obsevanje težave pri obsevanju pa so predvsem odvisne od lokalizacije.

Zaključek

Zdravljenje malignih bolezni z obsevanjem je pogosto povezano s stranskimi učinki, posebej še če je kombinirano s sistemskim in kirurškim zdravljenjem. Vsem tem stranskim učinkom se ne moremo vedno izogniti, lahko pa jih omilimo. Za to, je potrebno, da jih dobro poznata radioterapevt in tudi bolnikov izbrani zdravnik, saj je veliko teh zapletov pogosto mogoče učinkovito zdraviti tudi ambulantno, kar znatno pripomore h kakovosti življenja.

Literatura

1. Rubin P, Constinte LS, Williams JP. Late Effects of Cancer Treatment, Radiation and Drug Toxicity. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 155- 221.

2. Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, Larson DA, Karlson UL. Brain, Brain Stem and Cerebellum. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 777- 828.
3. Constinte LS, Kanski A, Ekholm S, McDonald S, Rubin P. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiol Biol Phys*. 1988; 15 (2): 319-30.
4. Behmon E, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1181- 414.
5. Parsons JT, Zlotecki RA. Bladder. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1543- 71.
6. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Prevention of irradiation- induced bowel discomfort by sucralfate: a double blind, placebo- controlled study when treating localized pelvic cancer. *Am J Med*. 1991, 8; 91 (2A): 151S- 7S.
7. McLaren JR. Sequelae of abdominal radiation and their medical management. *Compr Ther*. 1977, 3 (2): 25-33.
8. Fajardo LFL. Morphology of radiation effects on normal tissues. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 143- 54.
9. Schmiegelow M, Lassen S, Weber L, Poulsen HS, Hertz H, Muller J. Dosimetry and growth hormone deficiency following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Med Pediatr Oncol*. 1999, 12; 33 (6): 564- 71.
10. Bohman E. Oral cavity. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 981- 1002.
11. Perez CA, Taylor ME. Breast: Stage Tis, T1 and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principle and Practice of Radiation Oncology 3rd edition*. Philadelphia; Lippincot- Raven. 1998: 1269- 1414.
12. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol*. 1999, 9; (3): 295- 68.