

Pozne posledice radioterapije pri ginekoloških rakih

Late effects of radiation therapy in gynecological cancer

Manja Kobav, Ana Perpar

Povzetek: Zdravljenje ginekološko onkoloških bolnic z obsevanjem je lahko samostojno zdravljenje ali del multimodalnega zdravljenja. Med aktivnim zdravljenjem z obsevanjem se pri več kot polovici bolnic razvijejo akutne posledice obsevanja, ki po zaključenem zdravljenju večinoma izzvenijo.

Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem se lahko pojavijo več mesecev ali let po zaključenem obsevanju medenice ali pa se akutne težave razvijejo v pozne posledice. Prizadeti so lahko različni organi in tkiva v obsevanem področju.

Tveganje za nastanek poznih posledic obsevanja je odvisno od prejete doze, velikosti obsevalnega polja in tehnike obsevanja. Verjetnost za nastanek težav povečajo sočasne bolezni (sladkorna bolezen, antikoagulantno zdravljenje) ter dodatna predhodna in sočasna zdravljenja (operacija, sistemska terapija).

V raziskavah pozne posledice obsevanja nizkega gradusa opisujejo pri približno tretjini obsevanih bolnic (G2+ 13–33 %), medtem ko tveganje za resne pozne posledice (G3 ali več) le redko preseže 6 %.

Pozne posledice lahko pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnic, zato so njihova prepoznavna, obravnavna in zdravljenje pomembni v sklopu celostne rehabilitacije bolnic po zaključenem zdravljenju ginekoloških rakov.

Ključne besede: obsevanje, pozne posledice, ginekološki raki, medeničen

Key words: radiation therapy, late effects, gynecological cancer, pelvic

Uvod

Obsevanje je pomembna oblika zdravljenja bolnic z ginekološkim rakom. Po zaključenem onkološkem zdravljenju pri bolnicah opravljamo redne kontrolne preglede z namenom odkrivanja zgodnje ponovitve bolezni in spremljanja morebitnega nastanka poznih posledic zdravljenja. Prizadeti so lahko različni organski sistemi in tkiva v obsevanem področju, ki pri obsevanju prejmejo veliko dozo. Pogostnost težav je slabo opredeljena, saj lahko nastanejo z večletnim zamikom, kar dodatno otežuje njihovo prepoznavanje in vzročno povezavo z obsevanjem kot povzročilnim dejavnikom.

Pozne posledice

Pozne posledice obsevanja lahko prizadenejo katerokoli tkivo ali organ v obsevanem področju. Patofiziološke spremembe nastanejo zaradi okvare mikrožilja ter brazgotinjenja v medceličnici. Sevanje poškoduje endotelijske celice drobnih žil, predvsem kapilar in arteriol. Zaradi tega so drobne žile v tkivu okvarjene, kar pripelje do hipoksije oz. ishemije okolnega tkiva. Zaradi slabe oksigenacije tkiva se pojavijo kronične okvare, ki lahko vodijo v nastanek fibroze, upočasnjene celjenje ran in razjed. Pojavijo se lahko nekroza, fistula ter krvavitve iz poškodovanega mikrožilja. Fibroza v obsevanem področju je lahko posledica okvare endotelija drobnih žil ali kroničnega vnetja (in oslabiljene regeneracije tkiva zaradi okvare progenitornih celic) ter stalne aktivacije fibroblastov s prekomernim nalaganjem kolagena. Zaradi fibroze se pozne posledice obsevanja lahko kažejo z zmanjšano podajnostjo tkiva, kot je stenoza ali striktura

organa. Tveganje za nastanek poznih posledic obsevanja je večje, če so imele bolnice v času obsevanja izrazite akutne stranske učinke. Prav tako tveganje povečajo nekatere pridružene bolezni in stanja (sladkorna bolezen, povišan krvni tlak, antikoagulantna terapija, odvisnost od kajenja, kronična vnetna črevesna bolezen, genetski faktorji).

Pozne posledice obsevanja po organskih sistemih

Črevo

Obsevanje lahko prizadene debelo in tanko črevo ter zadnjik. Bolnice lahko poročajo o spremenjenem režimu odvajanja blata in težavah z zadrževanjem. Za radiacijski proктоenteritis je značilno pojavljanje krvi in sluzi na blatu, izrazitejši vetrovi, bolečina ob peristaltičnem valu ali odvajanju blata. Ob endoskopskih preiskavah opisujejo blede ali pordelo črevesno sluznico, teleangiektazije, redko fibrozo in zožitev posameznih segmentov črevesja, ulkus, izjemno redko tudi fistulo. V primeru kronične driske se lahko pojavi malabsorpcija, svetovana je obravnava pri dietetiku.

Sečila

Radiacijski cistitis se kaže s povečano pogostostjo odvajanja urina, zapovedovalnostjo, hematurijo in bolečim uriniranjem. Ob takšnih težavah je treba izključiti okužbo. Ob izraziti makrohaturiji je treba s cistoskopijo izključiti tumor mehurja. Zaradi fibroze mehurja je podajnost stene slabša, zato imajo bolnice zmanjšano kapaciteto sečnega mehurja. Pojavijo ali poslabšajo se lahko težave z zadrževanjem urina. Bolnice navajajo motnje pri praznjenju mehurja in pogostejše okužbe sečil. Redko se lahko pojavi striktura sečnice ali sečevoda s posledično hidronefrozo in okvaro ledvične funkcije. Ob cistoskopiji opazimo poudarjeno žilje, teleangiektazije in pordelost sluznice mehurja (Slika 1).



Slika 1: Poudarjeno žilje in pordelost sluznice mehurja

Zaradi točkovno velikih doz, predvsem pri brahiterapiji, se lahko pojavi fistula (značilno pri bolnicah, kjer je bilo izhodiščno prisotno tumorsko preraščanje sosednjega organa), najpogosteje vezikovaginalna fistula.

Limfedem

Pogosteje po kirurški odstititvi bezgavk, pa tudi po obsevanju medeničnih in dimeljskih bezgavk, opazimo pojav otekanja nog, zunanega spolovila in spodnjega dela trebuha. Ob izrazitem limfedemu bolnice navajajo pogostejše infekcije kože, bolečino in težave pri fizični aktivnosti ali gibanju. Pojav limfedema je pogosta kasna posledica. Hitra prepoznavna in specialistična obravnava omogočata vzdrževanje stabilnega stanja in preprečujeta napredovanje edema.

Nožnica

Po radikalnem obsevanju pri bolnicah opazimo brazgotinjenje. Nožnica postane ožja, krajša in manj prožna. Ob kliničnem pregledu opazimo atrofijo in teleangiektazije. Po brahiterapiji bolnice poročajo o suhi nožnici, krvavih izcedkih po spolnih odnosih, anatomskih spremembah nožnice ali dispareuniji. Redko pride do nastanka nekroze, ulkusa, fistule ali popolne stenoze nožnice. Za preprečevanje težav bolnicam po radikalnem obsevanju svetujemo uporabo lubrikantov in dilatatorjev za preprečevanje ožanja in krajšanja nožnice ter ohranjanje prožnosti tkiva.

Jajčniki

Jajčniki so izjemno občutljivi na obsevanje. Že zelo nizka doza lahko povzroči trajno poškodbo ovarijskih foliklov, kar vodi do odpovedi hormonske funkcije jajčnikov in do neplodnosti. Pri bolnicah v predmenopavznem obdobju zaradi tega lahko nastopi prezgodnja menopavza. Glede na podatke iz raziskav že zelo nizka doza (1,7–2,5 Gy) lahko povzroči začasno amenorejo.

Občutljivost jajčnikov na obsevanje je odvisna od starosti bolnice. S starostjo se ta večja zaradi manjše ovarijske rezerve pri starejših bolnicah. Doza, pri kateri pri frakcioniranem obsevanju jajčnikov pride do takojšnje okvare, je pri dvajsetletnih ženskah 16,5 Gy, pri tridesetletnih ženskah pa 14,3 Gy.

Z namenom ohranitve funkcije jajčnika se občasno (pri mlajših bolnicah z nizkim tveganjem za razširitev bolezni na jajčnike) poslužimo kirurške transpozicije jajčnikov izven obsevalnega polja. Potreben je zadosten dvig, v parakolični žleb na nivoju L2. Premaknjene ovarije je treba označiti s sponkami za lažjo prepoznavo na simulatorskih slikah CT.

Kronična bolečina

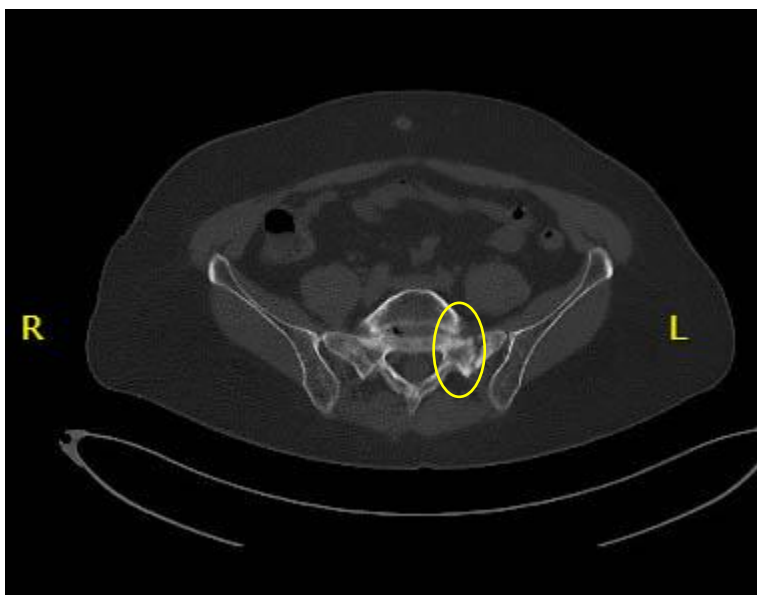
Kasna posledica, ki lahko zelo okrne kvaliteto bivanja, je kronična bolečina. Vzrok je zajetost živčnih končičev v fibrozno tkivo. Po tipu bolečine je zelo pogosta nevropatska bolečina, ki je slabo odzivna na terapijo.

Koža

Obsevanje lahko trajno poškoduje kožo in podkožje na obsevanem področju. Najizrazitejše spremembe kože opazimo pri obsevanju zaradi raka zunanega spolovila in pri obsevanju dimeljskih bezgavk. Spremembe nastanejo zaradi okvare mikrožilja, kroničnega vnetja in aktivacije fibroblastov ter kopičenja kolagena. Tipične pozne posledice obsevanja na koži so motnje pigmentacije, teleangiektazije in fibroza. Zaradi poškodbe lasnih mešičkov je možna trajna epilacija spolovila. Pogosteje se lahko pojavi erizipel v predelu nog ali spodnjega dela trebuha. Pri resnejši poškodbi tkiva opazimo nastanek kroničnega ulkusa.

Skelet

Spremembe na skeletu sodijo med pogosto spregledane pozne posledice. Klinično se težave pokažejo z bolečino. Ob radioloških preiskavah so opisane mikrofrakture kosti, najpogostje križnice in sramnice, insuficientni zlomi, spremembe mineralizacije in fibroza kostnega mozga v obsevanem področju. Izjemno redko po obsevanju lahko nastane aseptična nekroza glavice femurja ali osteonekroza, večinoma ob drugih boleznih in stanjih, ki povečajo tveganje za zlom kosti (npr. osteoporoza, terapija s kortikosteroidi, menopavza) (Slike 2).



Slika 2: Insuficientni zlom krila križnice

Sekundarni raki

Več let po obsevanju se lahko v obsevanem področju ali na robu tega območja pojavi nov rak, povzročen s predhodnim zdravljenjem z obsevanjem. Večinoma je za tak mehanizem nastanka raka potrebnih več let ali desetletij. Pogosto so ti raki bolj agresivni, slabše diferencirani, redkega histološkega podtipa.

Zaradi predhodnega obsevanja tega področja je ponovno kurativno zdravljenje oteženo. Kirurško zdravljenje sekundarnih tumorjev je težje zaradi fibroze tkiva, hkrati je zaradi hipoksije tkiv povečano tveganje za nastanek okužbe in slabo celjenje ran. Ponovno obsevanje (t. i. reiradiacija) je povezano z bistveno višjim tveganjem za hude zaplete.

Zaključek

Kljub napredku v načrtovanju in izvajanju obsevanja, s katerim smo dosegli nižje doze na priležna zdrava tkiva, možnost nastanka poznih posledic ostaja klinični izziv pri skrbnem zdravljenju in vodenju ginekološko onkoloških bolnic.

Pravočasna prepoznava poznih posledic obsevanja in njihovo pravočasno zdravljenje ter postopki za omilitev so pomemben del spremljanja bolnic po zaključenem onkološkem zdravljenju. (P)ostati morajo nujni del celostne obravnave, saj lahko pomembno vplivajo na kvaliteto življenja ozdravljenih bolnic.

Literatura:

1. Dohm A, Sanchez J, Stotsky-Himelfarb E, et al. Strategies to Minimize Late Effects From Pelvic Radiotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021 Mar;41:158-168.
2. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. Cancer. 2014 Dec 15;120(24): 3870-83.
3. Šegedin B, Zobec Logar HB, Kobav M, et al. Obsevanje ginekoloških tumorjev - 2. izd. - Ljubljana : Onkološki inštitut. 2023.
4. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting the age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 1;62(3):738-44.
5. Schmitt LG, Amarnath SR. Late Effects of Pelvic Radiation Therapy in the Female Patient: A Comprehensive Review. Appl Rad Oncol. 2023 Sep;12(3):13-24.
6. Chopra S, Gupta S, Kannan S, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 20;39(33):3682–92.