

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA Z OBSEVANJEM

Helena Barbara Zobec-Logar, Boris Jančar,
Marija Snežna Paulin-Košir, Uroš Smrdel, Vaneja Velenik,
Lorna Zadavec Zaletel

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem nastanejo po uporabi višjih doz ionizirajočega sevanja (kurativno zdravljenje), ko želimo uničiti tumor in pozdraviti bolnika. Z načinom zdravljenja vedno pristajamo na kompromis, s katerim želimo doseči ozdravitev za ceno še sprejemljivih okvar na zdravih tkivih. Z uporabo trodimenzionalnega načina planiranja s pomočjo CT/MR se je izboljšala kvaliteta obsevanja in zmanjšala incidenca poznih posledic.

Učinki obsevanja na zdrava tkiva so takojšnji (akutni) in pozni (kronični). Akutni učinki nastopijo v času obsevanja in do tri mesece po njem, pozni pa običajno po več mesecih oziroma več let po zaključku zdravljenja (1,2,3,4). Z naraščanjem števila ozdravljenih bolnikov postajajo pozne posledice obsevanja čedalje pomembnejše, saj lahko močno okrnijo kvaliteto življenja preživelih bolnikov.

Učinki sevanja na tkiva

Na pojav poznih posledic zdravljenja vplivajo prejeta doza, frakcionacija, volumen obsevanega tkiva in njegova občutljivost na obsevanje. Sevanje učinkuje tako na citoplazmo kot na jedro celice, vendar je jedro mnogo bolj občutljivo. Najpomembnejši biološki učinek sevanja je poškodba DNA molekule. Ionizirajoči žarki se absorbirajo v biološkem materialu ali tarči in vstopajo v interakcije z atomi. Pri tem nastajajo sekundarni elektroni, ki direktno ali pa indirektno preko prostih radikalov povzročajo poškodbo DNA molekule. Dvojni prelomi DNA molekule so pomembnejši od enojnih, saj jih celice težko popravijo in vodijo v celično smrt, mutacije ali pa v karcinogenezo. Čas pojava poškodbe tkiva ali organa je odvisen od hitrosti obnavljanja tkiv. Tkiva, ki se hitro obnavljajo, reagirajo predvsem z akutno obsevalno poškodbo. Primer takšnih tkiv so epitel gastrointestinalnega trakta, hematopoetski sistem in epidermis kože. Počasi obnavljajoča se tkiva, z nizko stopnjo proliferacije, reagirajo predvsem s kronično obsevalno poškodbo. Primer takšnih tkiv so pljuča, ledvica, jetra in centralni živčni sistem. Ni pa nujno, da so pozni učinki omejeni le na počasi obnavljajoča se tkiva. Primer je koža, kjer imamo poleg akutnih (eritem, luščenje) tudi pozne posledice obsevanja (atrofija, fibroza, teleangiiekt-

tazije). Stopnja izraženosti obsevalne poškodbe je odvisna od razmerja med stopnjo poškodbe in učinkovitosti mehanizmov na zdravljenje poškodb.

Toleranca tkiv na obsevanje in terapevtsko okno

Različni organi se na obsevanje različno odzivajo (5). Toleranca tkiva na obsevanje je odvisna od doze, časovnega intervala med dvema frakcijama, trajanja obsevanja, volumna obsevanega tkiva in občutljivosti organa na obsevanje. Tolerančna doza za obsevanje celih pljuč ali ledvic je nizka, če pa obsevamo le del organa, je tolerančna doza mnogo višja. Pljuča in ledvica sodijo v skupino tkiv, ki imajo veliko rezervno kapaciteto zaradi paralelne organizacije funkcionalnih enot. Nasprotno pa je hrbtenjača primer tkiva s serijsko organizacijo posameznih funkcionalnih enot. Inaktivacija ene funkcionalne enote pomeni izgubo funkcije organa (1, 2).

Terapevtsko okno je radiobiološka entiteta, ki označi odgovor tumorja na obsevanje ob fiksni stopnji obsevalne poškodbe. Od položaja in oblike krivulje za tumor in pozne posledice je odvisno, kako visoko dozo lahko prejme tumor, da bodo pozne posledice čim manjše. S podaljševanjem časa trajanja obsevanja omilimo stranske učinke obsevanja, zmanjšamo pa tudi lokalno kontrolo (1). Nasprotno pa dodatek kemoterapije k obsevanju izboljša odgovor tumorja na obsevanje (lokalno kontrolo), povečajo pa se tudi stranski učinki zdravljenja.

Poročanje okvar na zdravih tkivih

S podaljševanjem preživetja ozdravljenih bolnikov narašča število bolnikov s poznimi posledicami zdravljenja. Na nastanek poznih posledic obsevanja vplivajo številni dejavniki, kot so: doza na frakcijo, skupna doza, različni načini frakcionacije, trajanje zdravljenja, prekinitve zdravljenja, interval med dvema frakcijama, dodatek senzibilizatorjev obsevanja, novejši načini obsevanja (trodimenzionalno, intenzitetno modulirajoče obsevanje), kombinacija obsevanja z drugimi načini zdravljenja (operacija, kemoterapija). Zaradi primerljivosti različnih načinov zdravljenja (obsevanje, kirurgija in kemoterapija) in različnih načinov obsevanja je zelo pomembno spremljanje stranskih sopojavov zdravljenja. LENT/ SOMA sistem je izpopolnjen sistem poročanja poznih posledic in vsebuje subjektivno oceno (simptome, katere navaja bolnik večinoma z vprašalnikom), objektivno oceno (znake, katere ugotavlja zdravnik pri pregledu), ukrepe za zmanjšanje simptomov in analizo (preiskave za ugotavljanje posledic obsevanja) (4, 5).

Pozne posledice po lokalizacijah obsevanja

ORL področje

Koža, podkožje in sluznice

Po obsevanju postane koža večinoma hiperpigmentirana, redkeje hipopigmentirana, stanjšana, pojavijo se teleangiektazije in epilacija. Do fibroze kože

pride zaradi sprememb v podkožju. Obsevanje poveča propustnost žil, odlaganje fibrina, tvorbo kolagena in s tem omogoča nastanek fibroze. Stopnjevanje fibroze na vratu vodi v »lesen vrat«, kar ovira gibanje vratu. Na srečo so takšne posledice zelo redke. Zaradi kronične ishemije lahko nastanejo na koži in sluznicah kronični ulkusi. Kronična poškodba vezivnega tkiva lahko privede do edema, trizmusa ali nekroze mehkih tkiv. Od poškodb sluznic naj omenimo še stanjšanje, bledico sluznic, teleangiiektazije, edem, zmanjšano sekrecijo sluznice, kar vodi v suho, na kemične in mehanske dražljaje bolj izpostavljeno sluznico in pogostejši pojav infekcij. Pri obsevanju grla se tako pojavi suho grlo. Pri obsevanju ustne votline pride zaradi poškodbe okušalnih brbončic do motenj v okušanju (hipogeuzija, ageuzija). Pri nekaterih bolnikih povečamo stopnjo zaznavanja okusa z dodatki Zn-sulfata, kar vpliva tudi na boljše izločanja sline. Pri zmanjševanju nastanka fibroze ima pomembno vlogo tudi ustrezna vadba oziroma fizioterapija. Zlasti je še pomembna pri preprečevanju trizmusa.

Žleze slinavke

Slina ima pomembno vlogo pri žvečenju, požiranju, prebavljanju hrane, govoru, nemotenem delovanju sluznice ustne votline in žrela, zaščiti pred bakterijami. Doza sevanja večja kot 45-50 Gy poškoduje predvsem serozne celice žlez slinavk. Šest mesecev po obsevanju z dozo 60 Gy žleze atrofirajo, v njih se razraste fibrozno tkivo. Zmanjšana tvorba sline vodi v suha usta, nastopijo težave z žvečenjem in požiranjem hrane in motenim okušanjem. Viskoznost sline se poveča, nižji pH sline in zmanjšano izločanja IgA pa povzročita večjo dovzetnost za okužbe in nastanek kariesa. Zaradi pomanjkanja sline nastane lahko kozmetska motnja, črno obarvan jezik. Najučinkovitejši način preprečevanja suhih ust je skrbno planiranje obsevanja. Če uspemo iz obsevalnega polja izključiti vsaj polovico velikih slinavk, se na ta način izognemo hujšim težavam zaradi pomanjkanja sline. V kolikor pride do pojava suhih ust, uporabljamo pripravke na bazi vode in glicerina - umetna slina. Spodbujevalci izločanja sline (sialogogi) potrebujejo za učinkovito delovanje vsaj del ohranjenega parenhima slinavk. Primer je pilokarpin, parasimpatikomimetik, ki vzpodbuja izločanje sline, znoja, solzenje in izločanje želodčnih in pankreatičnih sokov. Simptomatski ukrep pri suhi sluznici je vlaženje oziroma inhalacije s kamilicami. Pri črnem jeziku si bolnik pomaga z raztopino sode bikarbone.

Zobovje

Poškodba zobovja je indirektna posledica zmanjšane izločanja sline in razvoja kariogene ustne flore, ki povzroča zobno gnilobo.

Zelo pomembna je skrb za oralno higieno, uporaba aseptičnih ustnih vod ali 3% H₂O₂. Zobno gnilobo lahko preprečimo s fluoridno želatino. Odsvetujemo uživanje hrane in pijač, ki vsebujejo saharozo. Simptomatski ukrepi so pogosto izpiranje ust, sesanje ledenih kock, žvečenje koščkov sadja, uporaba žvečilnih gumijev brez sladkorja, izpiranje ust z olivnim oljem (6).

Kosti in hrustanec

Doze sevanja višje od 65 Gy povečajo tveganje za nastanek osteoradione-kroze. Spodnja čeljust je prizadeta pogosteje kot zgornja, pri bolnikih z zobmi se dvakrat pogosteje razvije nekroza kot pri brez zobih. Tveganje se poveča, če pride do ekstrakcije zob po obsevanju. Radionekroza mandibule lahko nastane tudi več let po obsevanju. Puljenju zob se je potrebno izogniti, v nujnih primerih je potrebna antibiotična zaščita, brušenje fragmentov kosti in šivanje sluznice.

Kariozno zobovje je potrebno izpuliti pred pričetkom obsevanja, vsaj 7-10 dni, če je možno pa vsaj 2-3 tedne prej, da se nastala poškodba povsem zaceli. Klinično se osteoradione-kroza kaže kot močna bolečina in občutljivost prizadetega področja. Na rentgenu je vidna litična destrukcija kosti s periostalno sklerozo, lahko je prisotna patološka fraktura. Zdravljenje je običajno konzervativno in lahko traja več mesecev. Antibiotiki pomagajo pri zmanjšanju bolečine, edemu in gnojnem izcedku. Le občasno je potrebna kirurška intervencija. Hiperbarična komora sicer pospešuje celjenje rane, a ni v rutinski uporabi (6).

Ščitnica

Doze sevanja okrog 26 Gy povzročajo hipotireozo, ki lahko nastopi tudi kot posledica obsevanja tumorjev hipofize. Subklinična hipotireoza se izraža s povišanim nivojem tirotropina (TSH) in še normalnim prostim tiroksinom v serumu. Pri klinično izraženi hipotireozi je prosti tiroksin znižan, prisotni pa so tudi simptomi hipotireoze (povečanje telesne teže, slaba toleranca za mraz, suha koža, izguba las, zaprtje, menoringija, zmanjšana fizična aktivnost, mišični krči, mentalna upočasnjenost). Ker je lahko prosti interval med obsevanjem in pojavom hipotireoze zelo dolg, svetujemo letne laboratorijske kontrole ščitničnih hormonov. Že pri subklinični hipotireozi priporočamo substitucija z L-tiroksinom, da tako preprečimo stimulacijo obsevane žleze zaradi zvišanega TSH. Po obsevanju ščitnice lahko pride tudi do pojava avtoimunih bolezni ščitnice, nodozne golše ali sekundarnega raka ščitnice (7).

CŽS in hrbtenjača

Pozne posledice po obsevanju CŽS in hrbtenjače se kažejo predvsem kot spremembe v beli substanci. Histopatološko je prisotna demielinizacija in nekroza beline.

CŽS

Prvih šest mesecev po obsevanju se lahko pojavi prehodni demielinizaacijski sindrom. Od šest mesecev do treh let po obsevanju pa lahko pride do lokalizirane radiacijske nekroze (8,9).

Najpogostejše so motnje koncentracije in kognitivne motnje, ki nastopijo že pri dozi okrog 30 Gy (10,11,12,13). Izrazitejše so pri bolnikih s težavami že pred samim začetkom obsevanja. Pri bolniki, ki si obsevajo CŽS, se lahko po

dozah 50 Gy in več razvijejo motnje zaradi poškodbe tega dela možganov. Poškodbe so senzorične ali motorične, izražajo se kot psihoorganski ali prefrontalni sindrom pri obsevanju frontalno ležečih tumorjev.

Sosednji organi, ki lahko dobijo pomembno dozo sevanja so: kiazma optičnega živca, vidni živec in oči. Pri dozah na lečo okrog 10 Gy je večja možnost nastanka sive mreže (14). Pri dozah okrog 50 Gy je možna okvara vidnega živca in kiazme. Poškodba je redka, incidenca ne presega 2 %.

Hrbtenjača

Poškodba hrbtenjače zaradi obsevanja ne daje patognomoničnih sprememb (15). Navadno do okvare ne pride prej kot v šestih mesecih po zaključku obsevanja in je redka pri dozi nižji od 50 Gy. Pri dozi manjši od 45 Gy je možnost radiacijske mielopatije manjša od 0,2 %, pri dozi na hrbtenjačo 57-61 Gy je možnost okvare 5 %, pri dozi 68-73 Gy pa je možnost okvare že 50 % (8). Prehodni sindrom mielopatije, ki nastane zaradi demielinizacijske poškodbe hrbtenjače, imenujemo Lhermittov sindrom. Nastopi v šestih mesecih po zaključku obsevanja, traja nekaj mesecev do več kot eno leto, mine spontano in ne napoveduje verjetnosti nastanka pozne okvare hrbtenjače. Nastane lahko že pri dozah okrog 35 Gy, ki so nižje od tolerančnih doz za hrbtenjačo. Kaže se z dizestezijo in parastezijo zgornjih, spodnjih okončin in ramenskega obroča pri fleksiji vratu (15).

Simptomi mielopatije so nespecifični: eno ali obojestranski senzorični izpadi, moteni proprioreceptivni refleksi, šibkost skeletnih mišic, nesigurna hoja, padajoče stopalo, hemi/para/tetrapareza, sindrom Brown-Sequard, spastičnost, sfinkterske motnje, bolečina. Stopnja morfoloških sprememb ni v korelaciji s klinično sliko. Specifične diagnostične preiskave ni, poškodba je ireverzibilna, učinkovitega zdravljenja ni na voljo.

Pljuča

Najpogostejši pozni posledici obsevanja pljuč sta pnevmonitis in pljučna fibroza. Pnevmonitis lahko nastopi dva do šest mesecev po zaključku zdravljenja, fibroza pa se razvija počasneje in je prisotna pri večini obsevanih bolnikov. Incidenca simptomatskega pnevmonitisa je odvisna od volumna pljuč v obsevalnem polju. Pljuča sodijo med organe z veliko rezervno kapaciteto. Če je delež pljuč, ki prejme dozo 20 Gy pod 25 % je incidenca pnevmonitisa 8 %, če delež pljuč v obsevalnem polju naraste na 37 %, pa incidenca naraste na 39 %. Poteka asimptomatsko, ali z nespecifičnimi simptomi, kot so kašelj, dispneja, občutek teže v prsih, plevritična bolečina. Testi pljučne funkcije pokažejo restriktivno motnjo, zmanjšane pljučne volumne, zmanjšano difuzijsko kapaciteto in zmanjšano complianco pljuč, ventilacijsko perfuzijski scintigram pljuč pa prikaže zmanjšan pretok krvi. Spremembe so vidne že na rentgenu pljuč, vendar ima CT preiskava v diagnostiki prednost. Vidna je fibroza v obsevalnem polju, s kompenzatorno hiperinflacijo neobsevanih pljuč (16,17,18). Pomembno je, da razlikujemo fibrozo od recidivnega tumorja. Kemoterapija v kombinaciji z obsevanjem lahko zmanjša toleranco pljuč na obsevanje.

Radiacijski pnevmonitis zdravimo s strogim počitkom, bronhodilatatorji, kortikosteroidi, kisikom, ob infektu pa z antibiotiki. Pljučna fibroza je ireverzibilna posledica obsevanja pljuč, zdravimo jo simptomatsko, podobno kot KOPB, v terapijo vključimo tudi kortikosteroide (16,17).

Pri obsevanju pljuč so v polju lahko tudi požiralnik, srce in hrbtenjača.

Dojka

Pri obsevanju dojke s tangentnimi polji so pozne posledice redke. Pri kooperativno obsevanih bolnicah se lahko pojavi bolečina v dojki in v prsni steni, ki običajno izgine v 12-18 mesecih. Fraktura reber je redka, le v 1-2% in je običajno asimptomatska. Pneumonitis prav tako ni pogosta komplikacija obsevanja dojke, odvisen je od volumna pljuč zajetih v obsevalno polje. Po obsevanju nadključnične kotanje lahko na rentgenu ugotovimo fibrozo v pljučnem vrhu. Večinoma na pojav edema roke ne vpliva samo obsevanje dojke s tangentnimi polji, pri njegovem nastanku ima pomembno vlogo predvsem vrsta operacije (izpraznitev pazduhe), dodatno obsevanje pazduhe pa edem le še poslabša. Kozmetični učinek obsevanja na koži je ponavadi dober. Spremembe na koži in podkožju, kot so fibroza, hiperpigmentacija kože in teleangiektazije, so odvisne od kirurškega posega, boosta, nehomogenosti doze znotraj obsevalnega polja v povezavi z velikimi dojkami in odziva tkiva na celjenje poškodbe. Okvara srca je pri obsevanju leve dojke, z uporabo novejših obsevalnih tehnik in izključitvijo bezgavk ob notranji mamarni arteriji, redka. Dodatno lahko na večjo kardiotoksičnost vpliva tudi kemoterapija z antraciklini. Kadar je v obsevalno polje vključeno še obsevanje regionalnih bezgavk (nadključnične, pazdušne, eventualno bezgavke ob notranji mamarni arteriji), je lahko poznih posledic več. Sem sodi, poleg edema roke, tudi fibroza supraklavikularne lože, ki pa je le redko simptomatska. Če je vanjo zajet tudi brahialni pletež, pride do brahialne plexopatije, kjer je potrebno vedno izključiti ponovitev bolezni. Zelo redko, v manj kot 0,5 %, pride po obsevanju dojke do sekundarnih tumorjev (sarkomi, akutne levkemije; predvsem ob kemoradioterapiji dojke) (19).

Prebavila

Kronične spremembe na sluznici prebavil so atrofija sluznice, submukozna fibroza, striktura, ulceracija, redkeje perforacija, nekroza, fistula (20).

Rak požiralnika

Po obsevanju požiralnika pride zaradi sprememb v motiliteti in poškodbe živčno mišičnih struktur do težav s požiranjem. Gre za ireverzibilno stanje, katerega do neke mere ublažijo prokinetiki (metoklopramid), ki pospešujejo praznjenje želodca in povečujejo pritisk spodnjega sfinktra požiralnika.

V obsevalno polje so lahko vključeni hrbtenjača, pljuča in srce. Okvare hrbtenjače in pljuč smo že omenili. Najpogostejša okvara na srcu je perikarditis s perikardialnim izlivom, ki se pojavi 6-24 mesecev po zaključku obsevanja, je običajno asimptomatski in spontano izzveni. Odkrijemo ga naključno z rent-

gensko preiskavo pljuč. Kardiomiopatija nastane več let po končanem obsevanju zaradi atrofije miocitov in miokardne fibroze, ki se kaže z zmanjšano iztisno frakcijo levega prekata. Obsevanje lahko povzroči tudi okvaro srčnih zaklopk in koronarnih žil (21).

Rak želodca

Šest mesecev po obsevanju želodca se pojavi dispepsija. Zmanjša se izločanje kisline iz parietalnih celic želodca, lahko je začasno, traja nekaj mesecev ali pa je trajno, prav tako se zmanjša izločanje pepsina. Pri dozi 40-60 Gy je incidenca ulkusov približno 6 %. Kot zaščito pred nastanki ulkusov priporočamo inhibitorje protonske črpalke ali pa sukralfat (20,22).

Pri obsevanju želodca so lahko v polju hrbtenjača, del ledvic in jeter. Ledvica so zelo občutljiv organ na obsevanje, saj že doza 20 Gy na celo ledvico lahko privede do odpovedi. Če je v obsevalnem polju le del ledvice, zaradi paralelne organizacije funkcionalnih podenot-nefronov, zdravi nefroni prevzamejo funkcijo okvarjenih. Takšna organizacija tkiva omogoča akumulacijo poškodb, predno postanejo klinično pomembne. Okvara na obsevanje se razvija počasi in je lahko dolgo asimptomatska. Nastane lahko kronična obsevalna nefropatija, ki se klinično kaže kot proteinurija, arterijska hipertenzija, zmanjšana sposobnost koncentriranja urina ali pa kot anemija zaradi zmanjšanega izločanja eritropoetina. Kronična okvara glomerulov vodi v glomerulosklerozo in znižan očistek kreatinina. Običajno okvare z leti napredujejo. Med simptomatske ukrepe prištevamo nizkoproteinsko dieto in zmanjševanje vnosa soli (23). ACE inhibitorji naj bi do neke mere zavirali nastanek poznih posledic. Kronična okvara ledvic privede do anemije, zdravimo jo z eritropoetinom.

Jetra so podobno kot ledvica organ z veliko rezervno kapaciteto toleranca na obsevanje je omejena z volumnom obsevanega tkiva. Kronična obsevalna poškodba jeter poteka lahko povsem asimptomatsko z blagimi spremembami laboratorijskih parametrov, lahko pa pride do periportalne fibroze in porušena žilobularne zgradbe in veno-okluzivne bolezni jeter (24).

Rak danke

Bolniki, zdravljeni s predoperativnim obsevanjem in operacijo (totalno mezo-rektalno ekscizijo rektuma) z ohranjeno kontinuiteto črevesja imajo pogosto sindrom sprednje resekcije, za katerega je značilno pogosto odvajanje blata, tenezmi, nekontrolirano odvajanje vetrov, nezmožnost razlikovanja vetrov od blata, nepopolna izpraznitev črevesja, lahko je prisotna inkontinenca za blato. Anorektalna disfunkcija gre predvsem na račun manjše elastičnosti in občutljivosti analnega sfinktra ter zmanjšane kapacitete in raztegljivosti (neo)rektuma (25).

Motnje odvajanja urina, kot so dizurija, strangurija, inkontinenca, so dvakrat pogostejše pri ženskah (30 %) kot pa pri moških (15 %).

Možne so seksualne motnje, kot so zmanjšan libido, motnje erekcije in ejakulacije, pogosteje so posledica operacije kot obsevanja.

Po kemoradioterapiji pride lahko do zapore tankega in debelega črevesa, abscesa, fistule (enterokutana, rektovezikalna, rektovaginalna fistula).

Kot posledica obsevanja redko pride do patoloških zlomov zaradi okvare kostnih struktur.

Sekundarni rak v obsevanem področju je redka možna pozna posledica obsevanja.

Urologija in ginekologija

Pri obsevanju najpogostejših uroloških tumorjev (rak prostate in sečnega mehurja) in ginekološkega raka so v obsevalno polje zajeti organi medenice: sečnica, sečni mehur, dank, kolk, pri ženskah nožnica in jajčniki, pri obsevanju medeničnih bezgavk pa še debelo in del tankega črevesja.

Črevo je rizični organ, ki prenese nižjo dozo kot sečni mehur, zato so tudi pozne posledice na črevesju izrazitejše. Pogostejše težave so tenezmi, vetrovi in krči, ki ponavadi nastopijo v povezavi z določeno vrsto hrane. Na blatu se lahko pojavi sluz, značilno je pogostejše odvajanje manjših količin blata, pojavi se lahko driska ali pa kri pri odvajanju trdega blata. Redkejšje komplikacije so: zahteva po takojšnjem odvajanju blata, uhajanje sluzi ali blata in krvavitev iz črevesja (26), kar v sklopu hemoragičnega radioproktitisa sodi med hujše zaplete, incidenca je okrog 3 %. Zelo redko, v manj kot 1 % pride do obstrukcije črevesja in/ali perforacije (27). Teh zapletov je več po predhodnih vnetjih črevesja in črevesnih operacijah.

Velikokrat pri ublažitvi simptomov na prebavilih pomaga že sprememba prehrane z zmanjšanjem uživanja svežega sadja in zelenjave. Težave zaradi hemoragičnega radioproktitisa ublažimo s hidrokortizonskimi ali sukralfatnimi klizmami. V hujših primerih pride v poštev fotokoagulacija z argon laserjem ali pa hiperbarična komora.

Posledice obsevanja sečnega mehurja so predvsem pogostejše odvajanje seča, ne samo podnevi ampak tudi ponoči (nokturija). Pri dozi okrog 50 Gy na celoten mehur, je incidenca komplikacij 5-10 % (28). Pojavijo se lahko znaki cistitisa, hemoragični radiocistitis ali pa kontraktura mehurja z zmanjšano kapaciteto mehurja. Možen zaplet je tudi pojav inkontinence, ki se lahko v lažji obliki kaže kot urgenca ali pa kot stresna inkontinenca. Težave zaradi hemoragičnega cistitisa ublažimo z instalacijami hidrokortizona v mehur, ugoden učinek ima tudi zdravljenje v hiperbarični komori.

Med kronične zaplete sodi tudi striktura uretre, ki je trikrat pogostejša pri bolnikih po predhodni transuretralni resekciji tumorja. V primeru, da je pri zdravljenju raka prostate zunanje obsevanje kombiniramo z notranjim, so težave z uretro izrazitejše, ker je v bližini visokega doznega gradienta (27,29). Strikturo uretre rešujemo z urološkimi posegi.

Eretilna disfunkcija lahko nastopi po obsevanju, nanjo pa vpliva stopnja potence pred obsevanjem, pridružene bolezni, kot na primer sladkorna

bolezen ali srčno žilna bolezen ter uporaba zdravil (hormonska blokada pri raku prostate).

Limfedem spodnjih okončin pogosto nastane pri obsevanju ginekoloških tumorjev, predvsem v kombinaciji s predhodno operacijo, ki je zajemala tudi odstranitev bezgavk. Je moteča posledica in zahteva čimprejšnje ukrepanje (uporaba elastičnih nogavic, limfna drenaža).

Obsevanje povzroča zmanjšano izločanje sluznice nožnice, ki je zato bolj občutljiva in bolj dovzetna za okužbe. Pri preprečevanju suhe nožnice pomagajo kreme z estrogeni.

Pri ženskah, ki niso več spolno aktivne, pride po obsevanju rodil do vnetja in tvorbe zarastlin v nožnici, lahko so tako izrazite, da se nožnica skoraj povsem zalepi. Zarastline otežujejo ginekološki pregled bolnice in ugotavljanje ponovitve bolezni. Pri preprečevanju nastanka zarastlin v nožnici priporočamo spiranje nožnice s kamilicami ali pa uporabo posebnih dilatatorjev. Preprečujejo jih tudi spolni odnosi.

Koža okrog spolovila je po obsevanju tanjša, atrofična, suha, hiperpigmentirana. Nastanejo lahko ulceracije, redko nekroza kože. Temu je bolj izpostavljena koža v pregibih (dimlje). Za nego kože priporočamo uporaba negovalnih krem z oljnim oljem.

Pri obsevanju ginekoloških tumorjev, predvsem tumorja materničnega vratu pri mlajših ženskah v rodni dobi, je posledica obsevanja medenice sterilizacija. Jajčnike lahko poškoduje že doza okrog 10 Gy. Doza višja od 24 Gy povzroči trajno sterilizacijo (30). Zaradi prezgodnje menopavze enkrat letno priporočamo merjenje kostne gostote, glede na stopnjo izraženosti menopavzalnih težav pa uvedbo hormonske terapije.

Obsevanje lahko pusti tudi posledice na skeletu, predvsem na kolkih in kolčnem sklepu. Zaradi fibroze pride do zmanjšane gibljivosti kolka.

Limfomi

Pozne posledice obsevanja limfomov so odvisne od lokalizacije tumorja (31). Limfomi sodijo v radiosenzitivno skupino tumorjev, zato jih obsevamo z nižjo dozo, zato so tudi pozne posledice na rizičnih organih manj pogoste in izrazite. Pozne posledice pri različnih lokacijah tumorjev smo že omenili, tu bi izpostavili okvaro spolnih žlez. Testisi so na obsevanje zelo občutljivi. Spermioogeneza je lahko okrnjena že pri zelo nizkih dozah okrog 1Gy tudi, če testisi niso neposredno v obsevalnem polju, ampak dobijo le dozo zaradi sipanja, na primer pri obsevanju spodnjega dela trebuha. Jajčniki so na obsevanje nekoliko manj občutljivi. Potrebno je skrbno načrtovanje obsevanja, zaščita testisov, jajčnikov, po potrebi zamrznitev sperme, jajčnih celic, lahko pa pred obsevanjem opravimo tudi kirurški poseg, s katerim jajčnike umaknemo iz obsevalnega polja (lateralna transpozicija jajčnikov).

Sarkomi

Obsevanje po konzervirajoči kirurgiji lahko dodatno povzroči zmanjšano funkcionalnost okončine. Manjša gibljivost okončine nastane lahko zaradi fibroze, kontrakture, edema ali pa zloma kosti. V večjih centrih, ki se ukvarjajo z zdravljenjem sarkomov, naj bi bilo zmernih do hudih poznih posledic obsevanja pod 10 % (32,33). K zmanjšanju poznih posledic prispeva izločitev dela kože iz obsevalnega polja, kar ohranja limfno drenažo okončine in zmanjšuje nastanek edema. Podoben učinek ima tudi izločitev neprizadete kosti iz obsevalnega polja in zmanjšanje doze na sklepe pod 40-45 Gy. Če sta v obsevalno polje zajeta kost oziroma hrustanec, lahko pri mlajših bolnikih pride do nenormalne rasti, skolioze po obsevanju vretenc, zaradi poznih posledic na žilah pa je obsevana kost bolj dovzetna okužbam, frakturam in nekrozi. Pojavijo se lahko tudi sekundarni tumorji.

V sklopu rehabilitacije bolnika je mobilizacija okončine izjemno pomembna in zahteva dobro fizikalno terapijo.

Viri in literatura

1. Still GG. Basic clinical radiobiology. Oxford: Oxford University Press 1997.
2. Hall EJ. Radiobiology for the radiologist 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000.
3. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF. Overview: Late effects of normal tissue (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 1041-42.
4. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J. Late effects toxicity scoring: The SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1043-47.
5. Emmami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
6. Cooper JS, Fu K, Marks J et al. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1141-64.
7. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1165-70.
8. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093-112.
9. Scally LT, Lin C, Beriwal S et al. Central nervous system tumors. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. Principles and practice of radiation oncology 4th edition. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins 2004:791-838.
10. Palmer SL, Reddick WE, Gajjar A. Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *J Pediatr Psychol* 2007; [in print].
11. Correa D, Maron L, Harder H et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007 [in print].
12. Kiehna EN, Mulhern RK, Li C et al. Changes in attentional performance of children and young adults with localized primary brain tumors after conformal radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5283-90.

13. Butler JM, Rapp SR, Shaw EG. Managing the cognitive effects of brain tumor radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:517-23.
14. Gordon KB, Char DH, Sagerman RH. Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;3:1123-39.
15. Michalski JM. Spinal canal. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. eds. *Principles and practice of radiation oncology* 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:860-75.
16. McDonald S, Rubin P, Phillips TL et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1187-203.
17. Bradley J, Govindan R, Komaki R. Thoracic tumors. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al, eds. *Principles and practice of radiation oncology* 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:1201-43.
18. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:639-44.
19. Kurtz J for Eusoma Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
20. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1213-36.
21. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;3:1205-11.
22. Willett CG, Gunderson LL. Gastrointestinal tumors. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. *Principles and practice of radiation oncology*. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:1554-73.
23. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;3:1249-56.
24. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1995;31:1237-48.
25. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care* 2006;15:244-51.
26. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU Guidelines on prostate cancer cancer. *Eur Urol* 2005;48:541-5.
27. Zelefsky MJ, Valicenti RK, Goodman K et al. Prostate cancer. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. *Principles and practice of radiation oncology* 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:1692-762.
28. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1995;31:1257-80.
29. Batterman J. Prostate brachytherapy. In: ESTRO multidisciplinary teaching course on prostate cancer, Ghent 2006:203-26.
30. Grigsby PW, Russell A, Bruner D et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1995;31:1281-99.
31. Hoppe RT. Lymphoma and hematologic malignancies. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. *Principles and practice of radiation oncology* 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2043-63.

32. McGinn CJ. Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. Principles and practice of radiation oncology 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 2185-205.
33. Montemaggi P, Brady LW, Horowitz SM. Sarcomas of bone and soft tissue. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al. Principles and practice of radiation oncology 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:2168-84.