



DANNI FUNZIONALI POST-RADIOTERAPIA PELVICA

Andrea Avanzolini
Dipartimento di Chirurgia Generale
U.O. Chirurgia Generale, Gastroenterologica, Endocrina, Mininvasiva
Direttore: Prof. Domenico Garcea
Ospedale "G.B. Morgagni – L. Pierantoni"
Azienda USL di Forlì

INTRODUZIONE

La radioterapia (RT) rappresenta una modalità di trattamento delle neoplasie pelviche (retto, prostata, cervice uterina) attualmente molto utilizzata, da sola o in combinazione con la chirurgia e/o la chemioterapia con finalità neoadiuvante, adiuvante o palliativa. Anche le lesioni da raggi a carico del colon e del retto sono quindi più frequenti, per quanto raramente il colon risulti coinvolto da solo e spesso si associno lesioni del piccolo intestino (secondo Morgenstern [1] l'enteropatia da raggi si manifesta con dosi di circa 45 Gy).

Vi sono diversi fattori che possono influenzare la vulnerabilità alle radiazioni ionizzanti [2]. Oltre a una sensibilità individuale alcune condizioni morbose quali il diabete e l'ipertensione arteriosa (a causa delle alterazioni del microcircolo), pregressi interventi chirurgici addominali e pelvici e pregresse flogosi pelviche (sovente a causa di aderenze e fissità di segmenti intestinali abitualmente mobili), precedenti trattamenti chemioterapici a base di farmaci radiosensibilizzanti (5-fluorouracile, actinomicina D, metotrexate, doxorubicina), oltre ad errori nell'erogazione delle radiazioni (sovradosaggio, sovrapposizione dei campi), possono tutti determinare un aumentato rischio di tossicità da raggi.

ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI

Le radiazioni inizialmente producono un danno a carico della mucosa interferendo con la cinetica cellulare e l'estensione di tale danno risulta essere dose-dipendente; si verifica quindi la necrosi delle cellule delle cripte ove si formano ulcerazioni cui si associa una marcata reazione infiammatoria. Le alterazioni acute si riducono una volta sospeso il trattamento ma persistono processi che portano a una "cronicizzazione" del danno, caratterizzata da progressiva ialinizzazione sottomucosa, deposito di fibroblasti, endoarterite obliterante delle arteriole intraparietali, teleangectasie sottomucose, fibrosi e fissurazioni della muscolare, ialinosi diffusa o focale della sierosa. Tali alterazioni possono determinare ulcerazioni, perforazioni, necrosi ischemica della parete, oltre che fistole e stenosi, tutte caratterizzate da quadri clinici variabili e complessi.

ASPETTI CLINICI

La RT può determinare una sintomatologia che si può presentare durante o subito dopo il trattamento oppure dopo un periodo di latenza più o meno lungo (settimane, mesi o addirittura anni). Talora, tuttavia, l'esordio clinico è rappresentato direttamente da un disturbo cronico.

La sintomatologia tipica della fase acuta è rappresentata da nausea, vomito, crampi addominali, diarrea e proctite, caratterizzata quest'ultima all'esame endoscopico da una mucosa eritematosa, facilmente sanguinante, priva del normale disegno vascolare.

La fase cronica, caratterizzata endoscopicamente dalla teleangectasia mucosa, è legata alla sede e all'entità del danno (ad esempio malassorbimento e diarrea, talvolta pseudo-obstruzione in caso di enteropatia); quadri clinici particolari possono invece essere espressione di specifiche alterazioni morfologiche quali ulcere, emorragie, fistole sino alla perforazione.

Alcuni studi [3], per quanto non recenti, hanno inoltre documentato un rischio di neoplasie coloretali più elevato rispetto alla popolazione generale, di 1-8 volte dopo RT pelvica, di 2-3,6 volte dopo RT per neoplasie ginecologiche.

EFFETTI AVVERSI DELLA RT NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO DEL RETTO

La RT, pre e postoperatoria, si è dimostrata efficace nell'indurre *downstaging* e *downsizing* [4] così da ridurre il tasso di recidiva locale e aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da cancro del retto [5, 6, 7, 8]. Vi sono tuttavia ormai molti dati circa gli effetti avversi della RT, sia in fase precoce (tossicità acuta) che tardiva (complicanze tardive) [9, 10, 11].

Tossicità acuta

Anche se alcuni studi randomizzati hanno evidenziato un rischio quasi doppio (10-20%) di infezione della ferita perineale in pazienti sottoposti a RT preoperatoria [12, 13, 14, 15, 16, 17], non vi sono dati a favore di un aumentato tasso di deiscenza anastomotica nei pazienti operati per cancro del retto basso [12, 13, 14, 15, 16, 17], se non in quelli in scadenti condizioni generali nei quali è consigliabile allestire un'ileostomia di protezione [18].

Sono stati segnalati, inoltre, casi di neuropatia acuta con dolore gluteo e tendineo in pazienti sottoposti a RT preoperatoria *short-course* [19].

Complicanze tardive

Riguardano principalmente la funzione intestinale, urinaria e la sfera sessuale. Altre complicanze interessano l'apparato cardiovascolare (fenomeni tromboembolici) e osteoarticolare (fratture pelviche e di femore, riportate nel trial Stockholm I [20] ma non confermate nello studio olandese [39], probabilmente a causa delle diverse modalità di erogazione, 2 vs 3-4 campi).

✓ *Disfunzioni intestinali*

La chirurgia *sphincter-saving*, sempre più utilizzata nel trattamento radicale del cancro del retto medio e inferiore, si è dimostrata superiore, in termini di qualità di vita, all'amputazione addominoperineale [21, 22] sebbene alcuni pazienti abbiano riportato scadenti risultati funzionali quali urgenza defecatoria, soiling e incontinenza (la cosiddetta

“sindrome da resezione anteriore”, vale a dire la disfunzione anorettale che segue un’anastomosi colo rettale bassa o coloanale i cui meccanismi fisiopatologici ipotizzati risulterebbero derivare da una riduzione della pressione anale basale [23, 24], da una scomparsa del riflesso inibitorio retto-ale [25] e da una riduzione della capacità e della compliance rettale [26, 27, 28]).

Diversi studi hanno inoltre valutato gli effetti della RT, sia pre che postoperatoria, sulle funzioni intestinali mettendo in evidenza svariati effetti avversi, in termini di numero di evacuazioni settimanali, urgenza, difficoltà allo svuotamento e incontinenza. Già il Swedish Rectal Cancer Trial [29] ha mostrato come la RT preoperatoria, erogata secondo il regime ipofrazionato *short-course* (5x5 Gy), riduca i tassi di recidiva locale e migliori la sopravvivenza globale. Una valutazione funzionale eseguita in questi pazienti mediante un questionario focalizzato su frequenza delle evacuazioni, difficoltà allo svuotamento, urgenza e incontinenza [30] ha evidenziato, nel gruppo dei pazienti irradiati, risultati leggermente ma significativamente peggiori, soprattutto nei maschi. Il grado di soddisfazione funzionale riferito è stato eccellente nel 14%, buono nel 51%, accettabile nel 28% e scarso nel 7% dei pazienti irradiati, mentre nel gruppo dei pazienti sottoposti a sola chirurgia è stato rispettivamente del 32%, 54%, 14% e 0%. Questi risultati vanno comunque bilanciati con una riduzione del tasso di recidiva locale del 60% e un aumento della sopravvivenza relativa a 5 anni del 21% [15].

Risultati sovrapponibili, talora anche peggiori, sono stati riportati in diversi studi in cui la RT è stata eseguita dopo la chirurgia [31, 32, 33]. Uno studio retrospettivo americano [34] condotto su tre gruppi di pazienti (non irradiati, RT preoperatoria e RT postoperatoria) sottoposti a resezione anteriore bassa e anastomosi coloanale senza reservoir ha mostrato risultati peggiori nel gruppo RT postoperatoria in termini di frequenza defecatoria ($\geq 3/24h$), clustering (2/30 minuti, ≥ 1 episodio/settimana), continenza e soddisfazione complessiva, anche se non statisticamente significativi riguardo gli ultimi due parametri. La modalità dello studio, il numero esiguo di pazienti (59, 39 e 11 rispettivamente), il diverso stadio della malattia nei tre gruppi e il tipo di anastomosi confezionata (diretta senza pouch o coloplastica) limitano la forza statistica del lavoro, per quanto sia ormai consolidato che i migliori benefici in termini funzionali, oltre che oncologici, si ottengano mediante l’erogazione preoperatoria della RT [35, 36] sia con frazionamento

convenzionale (45-50 Gy in 5 settimane) che *short-course* (25 Gy in 5 sedute) [37, 38], specie se associata al trattamento chemioterapico [4, 17].

Gli studi olandesi inerenti il regime *short-course* di erogazione preoperatoria della RT [39] hanno analizzato gli effetti a lungo termine della terapia associata a chirurgia rispetto alla sola chirurgia. Complessivamente i pazienti senza stomia sottoposti a RT hanno mostrato un tasso di disfunzioni intestinali superiori e un grado di soddisfazione inferiore a pazienti non irradiati; in particolare, per quanto riguarda il grado di incontinenza, le alterazioni sono risultate più importanti e statisticamente significative nei casi in cui la neoplasia era localizzata tra 5 e 10 cm dal margine anale. I pazienti con stomia, invece, hanno mostrato un grado di soddisfazione superiore, indipendentemente dal trattamento radiante ricevuto o meno. Nonostante gli indiscutibili vantaggi delle RT preoperatoria, gli effetti avversi da questa indotti vanno valutati con attenzione in quanto risulta evidente l'incremento del numero di evacuazioni, il grado di urgenza e di incontinenza. I meccanismi in ragione dei quali la RT aggrava le disfunzioni intestinali non sono del tutto chiariti; tra questi sembrerebbero ricoprire un ruolo importante il danno diretto dell'apparato sfinteriale con lo sviluppo di fibrosi, del nervo pudendo (generalmente per dosi superiori a 60 Gy [40, 41]) e una riduzione della capacità e della compliance rettale.

✓ ***Disfunzioni sessuali e urinarie***

La valutazione dei disturbi della sfera sessuale nei pazienti trattati per cancro del retto risulta più difficile data la soggettività e la scarsa "quantificazione" dei sintomi; inoltre i dati sono influenzati dall'età dei pazienti e dall'attività sessuale antecedente la diagnosi e il trattamento della malattia.

Due studi di piccole dimensioni hanno analizzato le disfunzioni sessuali di pazienti di sesso femminile trattate per cancro del retto: di queste solo il 33% [42] e il 35% [43] sono risultate sessualmente attive dopo la terapia. Al contrario in un altro studio sulle disfunzioni genitourinarie maschili e femminili dopo TME [44], su 54 donne di cui 21 sottoposte a RT (12 preoperatoria e 9 postoperatoria) l'86% sono risultate sessualmente attive dopo la chirurgia e di queste l'85% hanno continuato ad avere una normale lubrificazione vaginale e il 91% sono risultate in grado di raggiungere l'orgasmo. L'incidenza di disfunzioni sessuali nei maschi è stata valutata più estensivamente, con tassi

di impotenza estremamente variabili, oscillanti tra il 5% e il 92% [45, 46], e significative differenze tra giovani e anziani [44]. Sebbene la chirurgia TME *nerve-sparing* preservi i plessi nervosi pelvici, uno studio del 2001 [47] ha riportato una significativa riduzione, rispetto a prima della chirurgia, dell'attività sessuale (53% vs 22%), della capacità di avere un'erezione (58% vs 26%), un rapporto (67% vs 29%), un orgasmo (76% vs 47%) e un'eiaculazione (76% vs 53%).

Il trial olandese [37] ha analizzato, per primo in maniera prospettica randomizzata, l'impatto della RT preoperatoria *short-course* sulla qualità di vita e sulla sfera sessuale. La RT è risultata per le donne il fattore di maggior deterioramento dell'attività sessuale, mentre nei maschi ha determinato disturbi dell'eiaculazione (con progressivo peggioramento nel tempo probabilmente a causa di un diretto danno a carico delle vescicole seminali) e un calo della capacità erettile su verosimile base vascolare.

Vale la pena sottolineare che il peggioramento dell'attività sessuale non si riflette in un peggioramento della qualità di vita percepita, da ascrivere alla secondaria importanza attribuita alla funzione sessuale da parte dei pazienti, come dimostrato negli studi condotti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità [48].

Per quanto riguarda le disfunzioni urinarie già in un trial finlandese del 1993 [35] sono risultate maggiori in pazienti sottoposti a RT postoperatoria rispetto a pazienti sottoposti a RT preoperatoria o a solo chirurgia. Gli studi olandesi di confronto tra RT preoperatoria *short-course* con TME e solo TME [37, 39] hanno evidenziato un globale deterioramento delle funzioni urinarie, sebbene senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (incontinenza urinaria 39% vs 38%, utilizzo di pads 57% vs 57%, incompleto svuotamento vescicale 47% vs 48%, necessità di urinare nuovamente entro due ore 70% vs 71%). Per quanto restrittivo possa essere il criterio di definizione dell'incontinenza (perdita involontaria di urina almeno una volta a settimana), questo deterioramento osservato tanto nei pazienti irradiati quanto in quelli non irradiati esprime probabilmente il danno funzionale del plesso ipogastrico in corso di TME. Infatti i pazienti sottoposti ad amputazione addominoperineale vanno incontro a maggiori difficoltà allo svuotamento vescicale (oltre che all'erezione e maggior dolore durante l'atto sessuale) rispetto ai pazienti sottoposti a resezione bassa, poiché il danno più importante avviene durante la

fase perineale che espone a un maggior rischio le branche distali dell'innervazione autonoma [49].

CONCLUSIONI

Gli effetti a lungo termine della RT, effetti dose-dipendenti e applicazione-dipendenti [50], paradossalmente più evidenti proprio in quei pazienti che più si giovano di tale trattamento, coinvolgono funzioni fisiologiche e, in senso più ampio, la vita di relazione e la qualità di vita; vanno pertanto considerati il "prezzo" da pagare alla minor incidenza di recidive locali e all'incremento della sopravvivenza.

Studi di biologia molecolare (test di radiosensibilità) potranno consentire di selezionare i pazienti "resistenti" alla RT evitando così l'insorgenza di effetti avversi anche invalidanti a fronte di benefici oncologicamente trascurabili.

Il miglioramento delle modalità di erogazione della RT (ad esempio la tomoterapia elicoidale) potranno infine consentire una maggior efficacia clinica accompagnata da una riduzione della tossicità a carico dei tessuti e degli organi circostanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Morgenstern L. Radiation enteropathy. In Bouchier IAD, Allen RN, Hodgson HJF e Keighley MRB. *Textbook of Gastroenterology*. 1984, London: Baillière Tindall.
2. Radiation injury to colon and rectum. In Keighley MRB, Williams NS. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 2008, 3rd Edition, Saunders Elsevier Ltd.
3. Sandler RS, Sandler PP. Radiation induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. *Gastroenterology* 1983; 84: 51-7.
4. Bosset JF, Calais G et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-7.
5. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990; 66: 49-55.
6. Gervaz PA, Wexner SD et al. Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 387-94.
7. Martling AL, Holm T et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-6.

8. Kapiteijn E, van de Velde CJ. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 995-1007.
9. Ortholan C, Francois E et al. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 302-10.
10. Pollack J, Holm T et al. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 345-52.
11. Moesta KT, Köckerling F. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1035-7.
12. Pählman L, Glimelius B et al. Pre- versus postoperative radiotherapy in rectal carcinoma: an interim report from a randomized multicentre trial. *Br J Surg* 1985; 72: 961-6.
13. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Short term preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum: an interim analysis from a randomised multicentre trial. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 369-75.
14. Swedish Rectal Cancer Trial. Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1333-6.
15. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
16. Kapiteijn E, Kranenburg E K et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. *Eur J Surg* 1999; 165: 410-20.
17. Sauer R, Becker H et al. Preoperative versus postoperative chemioradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
18. Wibe A, Moller B et al. A national strategy change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857-66.
19. Jansson-Frykholm GJ, Sintorn K et al. Acute lumbosacral plexopathy during and after preoperative radiotherapy of rectal adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 1996; 38: 121-30.
20. Holm T, Singsomkiao T et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: adverse effects during long-term follow up of two randomized trials. *Cancer* 1996; 78: 968-76.
21. Williams NS, Johnston D. The quality of life after rectal excision of low rectal cancer. *Br J Surg* 1983; 70: 460-2.
22. Frigell A, Ottander M et al. Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or anterior resection for rectal carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79: 26-30.
23. Horgan PG, O'Connell PR et al. Effect of anterior resection on anal sphincter function. *Br J Surg* 1989; 76: 783-6.
24. Molloy RG, Moran KT et al. Mechanism of sphincter impairment following low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 462-4.
25. O'Riordan MG, Molloy RG et al. Rectoanal inhibitory reflex following low stapled anterior resection of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 874-8.
26. Batignani G, Monaci I et al. What affects continence after anterior resection of the rectum? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 329-35.

27. Pedersen IK, Hint K et al. Anorectal function after low anterior resection for carcinoma. *Ann Surg* 1986; 204: 133-5.
28. Nakahara S, Itoh H et al. Clinical and manometric evaluation of anorectal function following low anterior resection with low anastomotic line using an EEA™ stapler for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 762-6.
29. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
30. Dahlberg M, Glimelius B et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 543-51.
31. Kollmorgen CF, Meagher AP et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220: 76-81.
32. Lundby L, Jensen VJ et al. Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 564.
33. Miller AR, Martenson JA et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 817-25.
34. Nathanson DR, Espat NJ et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 888-94.
35. Frykholm GJ, Glimelius B et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-72.
36. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
37. Marijnen CA, van de Velde CJ et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847-58.
38. Kapiteijn E, Marijnen CA et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable of rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
39. Peeters KC, van de Velde CJ et al. 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.
40. Gillette EL, Mahler PA et al. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1309-18.
41. Stoll BA, Andrews JT. Radiation induced peripheral neuropathy. *BMJ* 1996; 1: 834-7.
42. Maas CP, Moriya Y et al. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998; 85: 92-7.
43. Weinstein M, Roberts M. Sexual potency following surgery for rectal carcinoma: a follow up of 44 patients. *Ann Surg* 1977; 185: 295-300.
44. Havenga K, Enker WE et al. 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.

45. Balslev I, Harling H. Sexual dysfunction following operation for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 785-8.
46. Hojo K. Extended wide lymphadenectomy and preservation of pelvic autonomic nerves in the rectal cancer surgery. *G Chir* 1989; 10: 149-53.
47. Maurer CA, Z'Graggen K et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1501-5.
48. Saxena S, Carlson D et al. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Qual Life Res* 2001; 10: 711-21.
49. Havenga K, Maas CP et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 235-43.
50. Kienle P, A bend F e t al. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 557-67.