

Gastrointestinální slizniční toxicita po radioterapii karcinomu prostaty

MUDr. Milana Šachlová, CSc., Ph.D.¹, MUDr. Martin Ondrák, Ph.D.²,
MUDr. Ivo Novotný, CSc.¹, Vlastimil Polko, DiS.³

¹Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Oddělení radiologické fyziky, Masarykův onkologický ústav, Brno

Gastrointestinální toxicita je významným faktorem, který limituje eskalaci dávky záření při léčbě karcinomu prostaty. Gastrointestinální toxicita může zhoršovat kvalitu života pacientů po proběhlé kurativní radioterapii. Předkládáme přehled léčby těchto pacientů.

Klíčová slova: toxicita, proktitida, radioterapie, karcinom prostaty.

Gastrointestinal toxicity after radiation therapy for prostate cancer

The gastrointestinal toxicity is an important dose-limiting factor of prostate cancer treatment. The gastrointestinal toxicity can affect the quality of life in patiens after radiotherapy. We review the concept of treating such patiens.

Key words: toxicity, proctitis, radiotherapy, prostate cancer.

Urol. praxi, 2011; 12(5): 298–300

Pravděpodobnost vyléčení je vždy nutné chápat v kontextu možných nežádoucích účinků léčby. Radiační onkologie je oborem, který velmi přísně hodnotí nežádoucí účinky léčby a kritéria přijatelnosti nežádoucích účinků má nastaveny na nízkou hladinu. Akutní nebo chronické poškození tkání jsou významným limitujícím faktorem radioterapie.

V léčbě karcinomu prostaty je prokázáno, že eskalace dávky vede ke zlepšení lokální kontroly do doby do biochemické progrese (1), do doby vzniku metastáz (2) v retrospektivních studiích i k prodloužení celkového přežití (3). Další zvyšování dávky je však právě limitované zvýšením toxicity léčby.

Komplikace rozlišujeme na akutní, které se objeví v průběhu radioterapie a do 90 dní od ukončení ozařování a změny chronické, které vzni-

kají od 90. dne. Poradiační změny při ozařování samotné prostaty nacházíme na rektu – poradiační proktitidu, méně často při samotném ozáření prostaty se jedná o postižení anu a sigmoidu a jen zcela výjimečně o postižení tenkého střeva.

K hodnocení toxicity se používají některé stupnice, které rozlišují 5 stupňů postižení. Zohledňují subjektivní i objektivní nález, např. RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) nebo podrobnější klasifikace LENT-SOMA (Late Effects Normal Tissue Scale- Subjective, Objective, Management, Analytic) nebo její modifikace (4, 5). Uváděná procenta výskytu toxicity v literatuře se mohou lišit podle použité stupnice hodnocení. Pro popis změn se používají i endoskopické klasifikace (6) (tabulka 1) v kombinaci se skórovacími

škálami. Důležité je, že samotný endoskopický ná-
lez nemusí plně korelovat s obtížemi pacienta (7).

Akutní radiační proktitida resp. kolitida

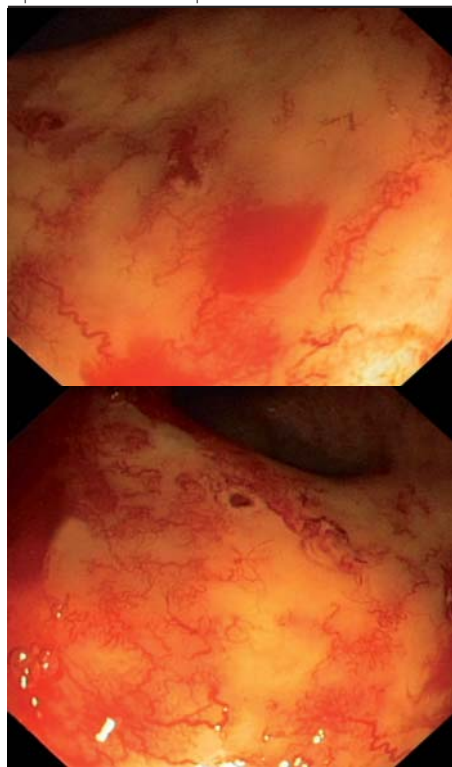
Časné změny vznikají působením záření na rychle se dělící tkáň v ozařované oblasti nebo v její blízkosti. V důsledku radiační proktitidy a kolitidy dominují zvýšené počty stolic, případně mírné průjmy a tenezmy. K možným, ale vzácným komplikacím, patří profuzní průjmy nebo krvácení z konečníku. Frekvence takových závažnějších komplikací se pohybuje okolo 1–3 % v závislosti na použité technice (8).

Endoskopie může prokázat nespecifické změny (edém, úbytek vaskularizace), ale u 50 % pacientů je nález normální.

Tabulka 1. Endoskopická tzv. „Vídeňská“ klasifikace (6)

Skóre	Kongesce sliznice	Teleangiektasie	Ulcerace	Striktura	Nekróza
0	1 – fokální zarudnutí a otok	0 – žádné	0 – žádné	0 – žádná	0 – žádná
1	2 – difúzní nesplývající zarudnutí a otok	1 – jednotlivé	0 – žádné	0 – žádná	0 – žádná
2	3 – difúzní splývající zarudnutí a otok	2 – mnohočetné nesplývající	0 – žádné	0 – žádná	0 – žádná
3	0 – 3	3 – mnohočetné splývající	1 – povrchová ulcerace do 1 cm ²	0 – žádná	0 – žádná
4	0 – 3	0 – 3	2 – povrchová ulcerace větší než 1 cm ²	1 – stenóza do 2/3 průměru	0 – žádná
5	0 – 3	0 – 3	3 – hluboké ulcerace	2 – stenóza na 1/3–2/3 průměru	1 – jakákoliv nekróza
			4 – píštěl, perforace	3 – stenóza na 1/3 průměru	
				4 – kompletní obstrukce	

Obrázek 1 a 2. Radiační proktitida. Vícečetná drobná klubka novotvořených cév, které po průchodu endoskopu mírně krvácejí. Ošetřeno argonovou plazmakoagulací. Drobné, povrchové ulcerace. Opakovaně nutnost převodu krevní transfuze



Obrázek 3. Poradiační proktitida. Difúzní nesplyvající zarudnutí



Histologicky je charakteristické fokální postižení střevní sliznice s edémem lamina propria, při kterém dochází k „prořídnutí“ krypt. Střevní epitele ztrácí cylindrický tvar a vykazují regresivní změny. Příznačné jsou zejména kondenzace a rozpad jaderného chromatinu. Ve sliznici se objevují drobné povrchní eroze, popřípadně hlubší ulcerace. V submukóze je nápadný edém a výrazná dilatace cévních struktur, které jsou překrvené (9).

Chronická poradiační proktitida resp. kolitida

Míra chronických nežádoucích účinků je závislá na dávce záření, ale souvisí též s mírou radiační reakce a v některých raritních případech

je určována genotypem jedince (existují jedinci se sníženou tolerancí radioterapie v důsledku insuficience enzymů a proteinů reparujících poškození DNA způsobené léčbou). Tyto nežádoucí účinky vznikají postupně a jsou velmi špatně ovlivnitelné (8).

Chronické postižení sliznice se objevuje nejčastěji v průběhu 24 měsíců po skončení léčby, u většiny pacientů dochází ke zlepšení až vymizení příznaků do 2 let (10). Při těžkém postižení mohou příznaky přetrvávat až do konce života. Toxicita druhého stupně odpovídá na léčbu v 90 %, toxicita třetího stupně asi v 75 % (11).

Předchozí chirurgický výkon zvyšuje riziko inkontinence a čtenějších stolic po radioterapii, proto se doporučuje snížit u operovaných pacientů ozařovací dávku (12).

Riziko toxicity zvyšuje výskyt hemoroidů před zahájením léčby (13), dráždivý tračník (14), předchozí chirurgické břišní výkony (14). Potíže jsou častější u pacientů s chronickými střevními záněty (15), i když počty uváděné ve statistikách jsou malé. Nejasné výsledky jsou i ohledně zvýšeného výskytu toxicity u diabetiků. Jako nezávislý prediktivní faktor chronické toxicity se objevuje i výskyt akutní toxicity (16).

Postižení je vyvolané zasažením cévních pletení ve stěně střevní, kde dochází k progresivní obliterující endarteritidě. Následkem je tkáňová ischemie s fibroproduktivními změnami a vznikem slizničních ulcerací. Specifické nálezy zahrnují neovaskularizaci a hyalinizaci pojivové tkáně převážně v submukóze a pod serózou, s atypickými fibroblasty a teleangiektáziemi. Nápadné jsou cévní změny se sdružením endotelií, akumulací pěnitých buněk v subendoteliální oblasti a s atrofií a intersticiální fibrózou muscularis propria (17).

Endoskopicky nacházíme fokální zarudnutí a otok, teleangiektázie jednotlivé až mnohočetné splyvající, které mohou drobně spontánně nebo kontaktně krváčet. Vidíme setřelou podslizniční cévní kresbu, drobné povrchové ulcerace, jizvy, výjimečně jsou vředy hluboké nebo ploché větší než 1 cm², striktury, píštěle. Typické je, že nad postiženým segmentem střeva je zcela normální sliznice (18).

Léčba

V akutní fázi se potíže objevují ve druhé polovině léčby a odezní do 2 měsíců po ukončení. Jsou poměrně lehce zvládnutelné dietními a režimovými opatřeními, případně medikamentózní léčbou.

Pokud je množství stolic do 8 za den a nejsou přítomny jiné rizikové faktory, doporučíme

dietu s omezením zbytků – suchary, rýží, syrové banány (pro obsah draslíku), postupně přidáváme těstoviny, brambory nebo bramborové pyré, vařené maso. Nejsou vhodné mléčné potraviny, alkohol, tučná a smažená jídla, ovoce a zelenina, ovocné džusy, nadýmavé potraviny. Důležitý je dostatečný přísun tekutin, nejlépe čaj. Pro hydrataci lze použít i roztok, který obsahuje 8 lžiček cukru, 1 lžičku soli, šťávu ze 2 pomerančů (obsah draslíku), doplněné převařenou vodou do 1 litru (19).

Na průjmu se mohou podílet střevní patogeny, ale také hypermotilita střev, která vzniká na podkladě podráždění hladké svaloviny sliznice. Střevní motilitu tlumíme loperamidem (max. dávka 16 mg pro die), nebo podáním difenoxylátu, eventuálně kodeinovým přípravkem. Méně často je využívána tinktura opii v dávce 10–15 kapek á 4 hodiny. Octreotid většinou není nutné použít při pouhém ozařování prostaty, stejně tak není většinou nutná totální parenterální výživa.

Při plynatosti se doporučuje aplikovat dimeticon nebo simeticon. Smectidové preparáty resp. diosmectid jsou vhodné u vodnatých průjmů, kde vážou vodu a toxické i kvasné produkty.

Dezintegrovaná sliznice střeva je branou pro prostupování patogenů do krevního oběhu a vzniku septických stavů. Nejčastějšími patogeny jsou streptokoky (*S. faecalis*), stafylokoky, enterokoky, pseudomonády, klostridie, salmonely a různé typy virů. Doporučuje se zhodnotit celkový stav pacienta, otázat se i na možnou dietní chybu, přítomnost průjmovitého onemocnění v rodině. Je vhodné zjišťovat i stravovací návyky (syrové maso) a zvážit i možný souběh s jinou infekcí nebo výskytem parazitů.

Vhodná jsou analgetika, spazmolytika při bolestivých tenezmech (20). Aplikace živočišného uhlí většinou nemá velký efekt. V lehčích případech vystačíme s chinolovými preparáty, vhodnější je nifuroxazid 4 x 200 (Ercefuryl). Antibiotika při průjmech indukovaných radioterapií nejsou většinou nutná.

Pokud jsou přítomny rizikové faktory, doporučuji odběr stolice na přítomnost bakterií, včetně vyšetření na toxiny *Clostridia difficile*. Za rizikové faktory jsou obecně považovány křeče v břiše, nauzea a zvracení, horečka nad 38°C, neutropenie, sepse, dehydratace, krev ve stolici (21).

Při výrazné dysmikrobii jsou doporučována probiotika, nejčastěji lyzáty, které obsahují *E. coli*, *Lactobacillus acidophilus* a *L. helveticus*, *Strept. faecalis*.

Je studie, která dokládá příznivý efekt probiotika obsahujícího 8 vybraných kmenů bakterií (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Str. thermophilus*) v průběhu ozařování na vznik ozařováním vyvolaných průjmů (22).

V chronické fázi udává pacient při mírném postižení sliznice 1–2 stolice denně, někdy s krví, méně časté jsou průjmy až 6x denně, tenezmy, odchod hlenu z konečníku a inkontinence. Někdy není enteroragie makroskopicky patrná a je přítomno jen okultní krvácení. Při anémii doplňujeme preparáty železa. V těžkých případech se nevyhneme nutnosti krevních transfuzí.

Inkontinence s nutností používat vložky se vyskytuje při vyšších dávkách nad 46 Gy a ozářením stěny análního kanálu (23) je zcela raritní.

Dobrý efekt mohou prokázat mukoprotektivní látky, které stimulují buněčnou regeneraci střevního epitelu a zvyšují produkci hlenu a stimulují slizniční makrofágy – např. sukralfat.

V léčbě ulcerací radiační proktitidy užíváme čípky nebo klyzmata s mesalazinem, v těžších případech kortikoidy v čípku nebo topické kortikoidy v klyzmatu. Teleangiektazie ošetřujeme argonovou plazmakoagulací při opakovaných návštěvách. Při strikturách se používá balonková dilatace.

Bolestivé fissury a fistuly nebo periproktální abscesy jsou indikací k chirurgickému řešení. Chirurgické řešení postiradiačních píštělí střeva s okolními orgány je velmi obtížné a mnohdy nezbytným výkonem je derivace stolice před píštělí formou střevního vývodu, který umožní vyhojení píštěle. Drenáže paraproktálních píštělí mohou být dlouhodobé, léčba může trvat i rok. Zhojení píštěle po zavedení dočasné stomie může nastat spontánně nebo po případném lokálním zákroku s indukci granulací. Pokud po vyhojení píštěle a obnově kontinence dojde k recidivě fistulace, je jedinou chirurgickou me-

todou trvale řešící tento problém konstrukce trvalého střevního vývodu. Alternativou pro střevní vývod jsou bypassové operace na tenkém střevě, jedná-li se o tenkostřevní enteroenterální píštěle.

Závěr

Léčba nádorů je vždy multidisciplinární. Výsledky radioterapie jsou závislé na technickém vybavení, přesnosti, kvalitě provedení a zkušenosti personálu. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, je nezbytná spolupráce s gastroenterologickým resp. endoskopickým pracovištěm.

Literatura

1. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated – dose versus standard – dose conformal radiotherapy in prostate cancer, first results from the MRC RTO1 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8(6): 475–487.
2. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases – free survival outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71(4): 1028–1033.
3. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduce distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2004; 100(3): 538–543.
4. Cox JD, Stetz J, Pajak TF, et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5): 1341–1346.
5. Pavy JJ, Damekamp J, Letschert J, et al. EORTS Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring the Soma scale. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 3(5): 1043–1047.
6. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol.* 2000; 54(1): 11–19.
7. Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Jirkovský V. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klin. Onkol.* 2009; 22(5): 233–241.
8. Kubeš J. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Postgrad. med.* 2010; 3: 300–304.
9. Lukáš K. Idiopatické střevní záněty, Triton, 1997; ISBN 80–85875–31–4, s109–110.
10. Garg AK, Mai WY, McGary JE, et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66(5): 1294–1305.
11. Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occu-

rence, response to treatment and duration of morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(1): 77–83.

12. Fiorino C, Fellin G, Rancati T, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer preliminary results of a multicenter prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(4): 1130–1137.

13. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54(5): 1314–1321.

14. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64(4): 1151–1161.

15. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 455–459.

16. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three – dimensional conformal radiotherapy and intensity – modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(4): 1124–1129.

17. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 357–361, 379–383.

18. Lukáš K. Idiopatické střevní záněty, Triton, 1997; ISBN 80–85875–31–4, s109–110.

19. Lukáš K. Průjem – diagnóza a léčba v praxi. Maxdorf 2002, ISBN 80–85912–59–7.

20. Linke Z, Krausová J. Bolest vzniklá v souvislosti s radiační protnádorovou léčbou u onkologických pacientů. *Bolest* 2003; 6(2): 86–96.

21. Lakomý R. Léčebný algoritmus akutních průjmovitých onemocnění způsobených onkologickou léčbou – chemoterapie, radioterapie, Diagnosticko-léčebné protokoly MOÚ, http://www.links.cz/odbornici/info_praxe/standardy.php.

22. Delia P, Sanskrita G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhoea. *J. Gastroenterol.* 2007; 13: 312–315.

23. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of multicenter randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 61(4): 1019–1034.

Článek přijat redakcí: 10. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2011

MUDr. Milana Šachlová, CSc., Ph.D.
Gastroenterologické oddělení MOÚ
Žlutý kopec 543/7, 602 00 Brno
sachlova@mou.cz



Komentář k článku dr. Šachlové „Gastrointestinální slizniční toxicita po radioterapii karcinomu prostaty“

Urol. praxi, 2011; 12(5): 298–300.

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty je pro jeho vysokou incidenci často diskutovaným tématem. Jako kurativní metody jsou považovány radikální prostatektomie nebo radioterapie prostaty. Obě metody jsou spojeny s rizikem vedlejších účinků, zejména s rizikem gastrointestinální a urinární toxicity. Autoři se podrobně zabývají gastrointestinální toxicitou. V úvodu je správně zmíněno, že efektivita radioterapie se zvyšuje s vyšší dávkou, ale ta je spojena s vyšším rizikem toxicity. Je také pravda, že využitím nových metod radioterapie, například IMRT apod., je možné eskalovat dávku bez zvýšení rizika nežádoucích účinků (1, 2).

Gastrointestinální toxicita je rozdělena na akutní a chronickou. Je podrobně charakterizována její symptomatologie, endoskopický a histologický nálezn. Samostatná kapitola je léčba, ve které jsou podrobně popsány možnosti léčby, včetně praktických receptů na doplňky stravy a podobně. Je vhodné zmínit, že u chronické rektální toxicity je známo, že enteroragie má tendenci s postupem času ustupovat, fekální inkontinence se naopak často postupně zhoršuje (3). Tato kapitola přináší cenné praktické informace pro lékaře, kteří se mohou s pacienty léčenými radioterapií setkat. Protože radioterapie může současně způsobovat vedlejší účinky na dolních močových cestách, je pacient často léčen také urologem.

Článek přináší praktické informace, důležité nejen pro onkology, ale také pro urology, kteří se na léčbě karcinomu prostaty podílejí. Při indikaci ke kurativní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je třeba vždy zvažovat možný přínos léčby a rizika vedlejších účinků, jak je správně v článku uvedeno. Je sympatické, že autoři článku čerpají kromě zahraniční literatury také z publikovaných českých prací.

Literatura

1. Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, et al. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klin Onkol.* 2009; 22(5): 233–241.
2. Dolezel M, Odrážka K, Vaculikova M, et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol.* 2010; 186(4): 197–202.
3. Odrážka K, Dolezel M, Vanasek J, et al. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13(2): 138–143.

MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., Urologická klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, brodak@fnhk.cz