

Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba

MUDr. Irena Čoupková, MUDr. Petr Čoupek, MUDr. Pavel Krupa, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Radioterapie karcinomu prostaty je doprovázena urinární a gastrointestinální toxicitou. Rozlišujeme dva typy vedlejších účinků – časně (akutní) a pozdní (chronické). V průběhu léčby a těsně po jejím skončení je možno očekávat častější stolice, tenezmy, průjmy, enteroragii, polakisurii, dysurii, akutní močovou retenci a hematurii. Pozdní následky radioterapie vznikající za několik měsíců až let mají obraz postradiační proktitidy a cystitidy, mohou vzniknout striktury rekta a uretry, vředy, perforace střeva, píštěle a obstrukce. Poruchy erekce po zevním ozařování pro karcinom prostaty udává asi 40–50% pacientů. V prevenci komplikací v průběhu a po radioterapii je důležitá spolupráce pacienta a dodržování režimových a dietních opatření. Léčba lehčích akutních komplikací je symptomatická, závažné akutní a chronické následky léčby jsou předmětem zájmu gastroenterologa a urologa.

Klíčová slova: karcinom prostaty, radioterapie, komplikace radioterapie.

Prostate cancer radiotherapy – related complications, their prevention and treatment

Radiotherapy for prostate cancer is connected with urinary and gastrointestinal toxicity. We distinguish two types of adverse effects: early (acute) and late (chronic). In the course of radiotherapy and shortly after the treatment completion we can expect intestinal frequency, tenesmus, diarrhoea, rectal bleeding, pollakisuria, dysuria, acute urinary retention and hematuria. Late sequelae of radiotherapy originate several months till years after the treatment and manifest as postradiation proctitis and cystitis, rectal a urethral strictures, ulcers, bowel obstruction and perforation and fistulae. 40–50% patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy have erectile dysfunction. Patient co-operation and régime and dietary arrangements are important in prevention of postradiation complications. Treatment of less serious complications is symptomatic, serious acute and late sequelae of treatment are subject matter for gastroenterologist and urologist.

Key words: prostata cancer, radiotherapy, sequelae of radiotherapy.

Urol. praxi, 2011; 12(5): 292–294

Radioterapie karcinomu prostaty

Kurativní radioterapie karcinomu prostaty je indikována u lokalizovaného nebo lokálně pokročilého onemocnění (1). Je jednoznačně prokázáno, že schopnost radioterapie vyléčit rakovinu prostaty je závislá na dávce záření. Výška dávky je významným prediktivním faktorem přežití bez klinického a biochemického relapsu (2). Čím vyšší dávku záření dodáme, tím vyšší je pravděpodobnost lokální kontroly onemocnění. V současné době je za kurativní dávku při radioterapii karcinomu prostaty považována hodnota 76–80 Gy, i vyšší. Eskalace dávky záření ovšem může vést k nárůstu toxicity – urinární i gastrointestinální, neboť prostata se nachází v bezprostřední blízkosti močového měchýře a rekta.

Metody moderní radioterapie umožňují aplikovat dávky dostatečně vysoké k vyléčení nádoru a současně udržet rizika vzniku nežádoucích účinků na akceptovatelné úrovni (12).

Obrázek 1 znázorňuje možné způsoby zevní radioterapie. Konvenční radioterapie byla v kurativní léčbě karcinomu prostaty v 80. letech 20. století nahrazena trojrozměrnou konformní radioterapií (3D-CRT), v následujících letech potom došlo k rozvoji radioterapie s modulovanou

intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy – IMRT), dalším jejím zdokonalením do současnosti je technika RapidArc.

Všechny tyto modernější techniky ozáření umožňují ve srovnání s konvenční radioterapií dosáhnout lepší prostorovou distribuci dávky zejména u cílových orgánů konkávního tvaru, jakým je prostata se semennými váčky, a tím větší šetření zdravých tkání a aplikaci vyšších dávek (5). Nové techniky radioterapie bylo možné zavést do praxe díky použití počítačové tomografie (CT) a následně i magnetické rezonance (MR) při plánování radioterapie. K definování cílových objemů je dnes doporučována fúze CT a MR ob-

razu, která poskytuje přesnější lokalizaci prostaty. Důsledkem je menší riziko poškození okolních zdravých tkání při ozáření vysokou dávkou (1).

Při přesném zacílení svazku záření je problémem měnící se poloha prostaty v pánvi vlivem náplně močového měchýře a rekta. Moderní lineární urychlovače jsou vybaveny technologií umožňující obrazem řízenou radioterapii (image-guided radiotherapy – IGRT), pomocí které lze provést přímo na ozařovně jednoduché CT vyšetření a následně korekci nastavení na samotnou prostatu, ať už s použitím kontrastních markerů zavedených do prostaty nebo bez nich. Od zavedení IGRT do širší praxe je očekávána

Obrázek 1. Možné způsoby zevní radioterapie



Tabulka 1. Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC					
Tkáň, orgán	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Dolní GIT včetně pánve	Beze změn	Nárůst četnosti či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci/rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	Průjem vyžadující parasympatolytika/sliziční sekrece nevyžadující užití vložky/rektální či břišní bolest vyžadující analgetika	Průjem vyžadující parenterální podporu/těžký hlenovitý či krvavý sekrece vyžadující užití vložky/abnormální břišní distenze	Akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace; krvácení z GIT vyžadující transfuzi; břišní bolest či tenezmus vyžadující dekompresi či diverzi
Močopohlavní systém	Beze změn	Dvojnásobná frekvence mikce či nykturie/dysurie, nucení na moč nevyžadující terapii	Močení méně často než 1x za hodinu; dysurie, urgentní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika	Močení častější než 1x za hodinu/dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující často narkotika/silná hematurie s/bez sražené krve	Hematurie vyžadující transfuze/akutní obstrukce močového měchýře (ne sekund. sraženou krví), ulcerace či nekróza

Tabulka 2. Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC						
Orgán, tkáň	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 5
Tenké a tlusté střevo	Normální	Lehký průjem, mírné křeče, stolice 5x denně; lehký rektální výtok či krvácení	Střední průjem či kolika; stolice > 5x denně; nadměrná tvorba hlenu či intermitentní krvácení	Obstrukce či krvácení vyžadující chir. zákrok	Nekróza/perforace, fistula	Smrt přímo související s pozdními následky RT
Močový měchýř	Normální	Lehká atrofie epitelu; drobné telangiektázie (mikroskopická hematurie)	Středně časté močení; generalizované telangiektázie; intermitentní makroskopická hematurie	Velmi časté močení a dysurie; těžké generalizované telangiektázie (často s petechiemi); častá hematurie; snížená kapacita měchýře (< 150 ml)	Nekróza/kontrahovaný měchýř (kapacita < 100 ml); těžká hemoragická cystitida	

redukce dávky na rizikové orgány, zhodnocení chronické toxicity však zatím chybí (11).

K léčbě karcinomu prostaty se používá nejen zevní radioterapie, ale i brachyterapie, to znamená vnitřní ozáření, při kterém je zdroj záření zaveden přímo do prostaty. Používá se ve formě dočasné intersticiální aplikace, obvykle v kombinaci se zevní radioterapií, nebo jako trvalá implantace radioaktivních zrn, která se časem stanou neaktivními. Brachyterapie umožňuje aplikaci vysoké dávky cíleně do prostaty (7).

Faktory ovlivňující toxicitu radioterapie jsou vázané nejen na způsob ozáření, ale i na samotného pacienta. Riziko toxicity mohou zvyšovat komorbidity jako diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění vyžadující dlouhodobou antikoagulační terapii (4), hemoroidy, předchozí operace v břišní dutině, divertikulitida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida (11), transuretrální resekce prostaty (TURP) nebo otevřená transvezikální prostatektomie (TVPE) pro benigní hyperplazii prostaty předcházející radioterapii (6, 13). Roli může hrát i zvýšená citlivost jedince k ozáření, geneticky podmíněná. Mezi rizikové faktory pro gastrointestinální toxicitu patří rovněž kombinace ozáření pánve s hormonální léčbou (flutamidem).

Komplikace spojené s radioterapií

Radioterapie, tak jako každá jiná léčebná modalita, je provázena vedlejšími účinky. Od chirurgické léčby (radikální prostatektomie – RAPE), druhé základní léčebné metody karcinomu prostaty, se liší ve spektru nežádoucích účinků. Z časového hlediska rozlišujeme dva typy reakcí – časně (akutní) a pozdní (chronické) (1, 10). Časně změny po ozáření se vyskytují již v průběhu léčby a těsně po jejím ukončení (do 3 měsíců), spontánně odeznívají nebo přecházejí do chronické toxicity. Pozdní změny vznikají za několik měsíců až let po ukončení léčby zářením, obvykle do 2–3 let. Časně nežádoucí účinky radioterapie jsou důsledkem působení záření na rychle se dělící tkáň, při ozařování prostaty postihují zejména sliznici močových cest a konečníku. Chronické změny jsou způsobeny poškozením cév a vazivové tkáně, postupně začínají převažovat fibrotické změny, dochází k jizvení, mohou se objevit vředy, striktury, píštěle a obstrukce. Chronická toxicita zůstává jedním z hlavních problémů zhoršujících kvalitu života pacientů po radikální radioterapii karcinomu prostaty.

Existuje několik stupnic pro hodnocení radiční toxicity. Nejčastěji jsou používána RTOG/

EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer) kritéria toxicity, která toxicitu rozdělují do pěti stupňů (tabulka 1 a 2).

Za akceptovatelné se považují komplikace do stupně 2, toxicita vyššího stupně je pokládána za velmi závažnou. Pro jednotlivé rizikové orgány jsou stanoveny limity dávek, při jejichž dodržování by se mělo procento závažných reakcí udržet na nízké úrovni (8, 10).

Gastrointestinální toxicita se již v průběhu radioterapie může projevit častějšími stolicemi, tenezmy nebo průjmy v důsledku radiační proktitidy, může se objevit i krvácení z poškozené sliznice konečníku. Tyto potíže mohou přejít do chronického stadia, kdy přetrvávají tenezmy a enteroragie jako výraz postradiační proktitidy, která je typická svým endoskopickým obrazem a histologickým nálezem. Vzácně se objeví rektální striktury, pozdní vředy střevní sliznice, perforace stěny střeva, píštěle a obstrukce (6, 8, 11).

V době moderní radioterapie se akutní gastrointestinální toxicita stupně 2 a více pohybuje v závislosti na výši dávky a použité technice radioterapie okolo 15–30 %, chronická gastrointestinální toxicita stupně 2 a více u 10–25 % pacientů, incidence pozdní postradiační proktitidy

stupně 3 a 4 se uvádí v 0–1 %. Výskyt akutní toxicity se jeví jako prediktivní faktor chronické gastrointestinální toxicity (3).

Urinární toxicita se během ozařování projevuje jako polakisurie a dysurie v důsledku radiační cystitidy, vzácně jako akutní močová retence a hematurie. Pozdní následek radioterapie v podobě postradiační cystitidy se klinicky projevuje jako hematurie a snížení kapacity močového měchýře na podkladě fibrózy (6, 8, 13). Inkontinence moči (stejně jako inkontinence stolice) je po radioterapii výjimečnou komplikací. U 1–2 % pacientů vznikne striktura uretry. Akutní toxicita močového traktu stupně 2 a více je popisována do 30–40 %, chronická urinární toxicita stupně 2 a více v 10–28 %, míra pozdní postradiační cystitidy stupně 3 a 4 se uvádí v 0–3 %.

Komplikace brachyterapie mohou souviset s invazivitou výkonu v anestezii, popsána je perforace uretry, močového měchýře a konečníku, komplikace anestezie. Může se objevit častější močení, dysurické potíže, močová retence, příměs krve v moči nebo v ejakulátu, tenezmy, průjmovitá stolice, příměs hlenu nebo krve ve stolici (7).

Často zmiňovaným nežádoucím účinkem po kurativní radioterapii karcinomu prostaty je impotence, přesto zachování sexuálních funkcí udává asi u 50–60 % pacientů, po permanentní intersticiální brachyterapii je pravděpodobnost udržení erekce dokonce až 76 %.

Po delší době (řádově několik let) po radioterapii může dojít vzhledem k subletálnímu poškození zdravých buněk ke vzniku sekundárních tumorů. U zevní radioterapie karcinomu prostaty je větší pravděpodobnost vzniku sekundárních malignit rekta a močového měchýře eventuálně sarkomů v oblasti pánve (12).

Prevence komplikací

V prevenci toxicity radioterapie karcinomu prostaty hraje mimořádně významnou roli tech-

nické vybavení radioterapeutického pracoviště a kvalita práce všech, kdo se podílejí na přípravě a vlastní léčbě (lékaři, radiologičtí asistenti, fyzici, technici). K dosažení reprodukovatelné polohy pacienta při plánování i při každé frakci ozařování je nutné použití fixačních pomůcek. Důležitá je spolupráce pacienta při dodržování režimových opatření. Z hlediska prevence gastrointestinální a urinární toxicity je ideálním stavem ozařování při naplněném močovém měchýři a vyprázdněném konečníku. Pacient by měl být ozařován v pravidelnou denní dobu. Asi hodinu před ozářením by se měl vymočit a vypít půl litru tekutiny, čímž se dosáhne optimálního naplnění močového měchýře v době ozáření. Důležitá je pravidelná stolice (po celou dobu radioterapie je vhodné používání mírného projímadla, např. magistraliter připravovaných tablet MgSO₄), příjem dostatečného množství tekutin, vynechání nadýmavých a tučných jídel, omezení vlákniny a mléčných výrobků (9).

Léčba komplikací

Léčba lehčích akutních komplikací je symptomatická, pacient se řídí pokyny radioterapeuta. Většina akutních reakcí je zvládnutelná dietními a režimovými opatřeními, popřípadě běžnou medikamentózní léčbou, jakou jsou analgetika, spazmolytika, antidiarika, případně chemoterapeutika a antibiotika. Ošetření závažných akutních a chronických komplikací je nutno řešit gastroenterologem a urologem. Této tématice jsou věnovány samostatné články.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ0MOU2005.

Literatura

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology 2008; 1471–1475.
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. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Fodor K, et al. Correlation between acute and late toxicity in 973 prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(1): 26–34.
4. Choe KS, Jani AB, Liao SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3): 755–760.
5. Odrážka K, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Kadečka D. Konformní versus konvenční radioterapie karcinomu prostaty: dozimetrické porovnání s využitím objemových histogramů. Klin Onkol 1999; 12(2): 61–65.
6. Odrážka K, Vaculíková M, Petera J, a kol. Akutní toxicita pro-vázející konformní radioterapii karcinomu prostaty. Klin Onkol 2002; 15(2): 58–63.
7. Soumarová R, Homola L, Štursa M, Perkova H. Srovnání akutní toxicity trojrozměrné konformní zevní radioterapie a kombinace zevní radioterapie s vysokodávkovanou (HDR) brachyterapií u lokalizovaného karcinomu prostaty. Klin Onkol 2006; 19(1): 19–25.
8. Odrážka K, Vaculíková M, Doležel M, a kol. Chronická toxicita trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty. Klin Onkol 2006; 19(4): 222–227.
9. Šlampa P, a kol. Radiační onkologie v praxi. Druhé aktualizované vydání 2007; 140–151.
10. Šlampa P, Petera J, a kol. Radiační onkologie 2007; 287–297.
11. Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Jirkovský V. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. Klin Onkol 2009; 22(5): 233–241.
12. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Ces Urol 2010; 14(2): 81–91.
13. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, a kol. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. Ces Urol 2010; 14(3): 156–163.

Článek přijat redakcí: 1. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2011

MUDr. Irena Čoupková

Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
icoupkova@mou.cz



**Komentář urologa k článku dr. Čoupkové:
Komplikace spojené s radioterapií karcinomu prostaty, jejich prevence a léčba
uveřejníme v příštím čísle Urologie pro praxi.**