

Léčba urologických komplikací spojených s ozářením karcinomu prostaty

MUDr. Daniel Macík, MUDr. Michal Staník, doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Cílem práce je podat stručný přehled o nejčastějších urologických komplikacích, které lze očekávat během radioterapie a po radioterapii pro karcinom prostaty. Včetně jejich symptomatické konzervativní léčby a v případě jejího selhání uvést stručný nástin možností chirurgického řešení vážných postaktinických komplikací.

Klíčová slova: radioterapie, komplikace, karcinom prostaty, cystitida, hematurie.

Management of postactinic urinary complications after radiotherapy for prostate cancer

Aim of this article is to present a brief overview of the management of complications after prostate cancer radiotherapy using conservative and surgical measures

Key words: radiotherapy, complications, prostate carcinoma, cystitis, hematuria.

Urol. praxi, 2011; 12(5): 295–297

Při léčbě zářením je snaha co nejvíce minimalizovat poškození okolních tkání a orgánů, což se částečně daří vývojem nových technik radioterapie (toxicitu snižuje plánování radioterapie pomocí magnetické rezonance, IMRT a IGRT technika, brachyradioterapie) (1, 2). Se stoupající dávkou záření je spojena přímo úměrně vyšší toxicita léčby. Pro samotné členění komplikací se používá několik skórovacích systémů, z nichž nejpoužívanější je RTOG/EORTC skóre (3). Primárně lze rozdělit komplikace spojené s ozářením na akutní (časné), chronické (pozdní) a velmi pozdní. RTOG/EORTC skóre podrobněji rozděluje komplikace do pěti stupňů, kde 0 znamená normální stav a pětikou je značeno úmrtí jako přímý důsledek léčby ozářením. Akutně, během ozařování se mohou objevit potíže, které po aplikaci symptomatické terapie zpravidla do 2–4 týdnů po ukončení ozařování ustupují (akutní cystitis, dysurie, nykturie, pollakisurie, spasmus močového měchýře, pánevní bolesti). Vzácněji dochází k retenci moči, hemoragické postiradiační cystitidě, u které se může objevit i ztrátová hematurie s hemotamponádou močového měchýře. V případě těchto symptomů je již nutná urologická intervence. Po ukončení ozařování (od 2–4 měsíců až do 2–3 let) se mohou objevit pozdní nežádoucí účinky léčby zářením, tyto změny jsou trvalého charakteru a mohou významně ovlivnit život pacienta (opět nejčastěji cystitida se všemi výše uvedenými symptomy, s výskytem intermitentní hematurie a následnou anémií). Příčinou krvácení bývá fragilita sliznice s teleangiektáziemi, není vzácností ani poradi-

ační vřed (radioulcus). Následkem dalších zánětlivých a fibrotizačních změn dochází ke snížení kapacity močového měchýře, urgencím až inkontinencí, stav může progredovat až do úplné ztráty funkce močového měchýře s minimální kapacitou a nízkou compliance (tzv. svrštělý močový měchýř). Z dalších závažných komplikací lze uvést strikturu uretry a stenózu hrdla močového měchýře, chronický otok genitálu (lymfedém) ale i dolních kočetin, zvláště při rozšíření ozařovaného pole na celou pánev. Velmi pozdní komplikace vznikají s odstupem let a jsou způsobeny chronickým zánětem, následnou atrofií, hypovaskularizací postiženého orgánu, ztrátou funkce, mutacemi (píštěle a jejich kombinace, sekundární malignity, především močového měchýře a rekta). Do spektra chronických poškození spadá též poškození sexuálních funkcí. Navíc současně aplikovaná hormonální terapie výsledky léčby zářením v této oblasti významně ovlivňuje. Orientačně se v radioterapeutické literatuře udává minimálně 50–60 % pacientů se zachovanou sexuální funkcí i po kurativní radioterapii karcinomu prostaty, tato čísla s délkou sledování mají klesající tendenci (4). Nicméně přesná standardizovaná data vyhodnocená srovnávacími studiemi neexistují. Pro představu; orientačně jsou v tabulce uvedena známá data pro incidenci pozdních komplikací (5, 6). Akutní toxicita močového traktu G2 a více je popisována do 30–40 %, chronická toxicita G2 a více v 11–18 % (7), ale kolísá dle literatury v rozmezí 10–28 %, míra pozdní postradiační cystitidy stupně 3 a 4 se uvádí v 0–3 %. Mezi pozdní komplikace je

z pohledu urologa potřeba také zmínit lokální recidivu, recidivu z diseminace po kurativní aktinoterapii a sekundární malignity. Podrobný rozbor této problematiky včetně terapie přesahuje rámec tohoto sdělení.

Druh a intenzita terapie závisí na postižení orgánu. Prvotní symptomy nižšího gradu (dle RTOG – cystitida, cystalgie, syndrom pánevní bolesti, neztrátová hematurie) je možno řešit ambulantně konzervativně (i v režii radioterapeuta) podáváním analgetik, spazmolytik, hemostyptik. Vždy je nutné vyloučit bakteriální příčinu infekce, v případě jejího potvrzení je na místě léčba antibiotiky podle citlivosti. Při závažných komplikacích (retence moči, inkontinence, striktura uretry, ztrátová hematurie, píštěle, sekundární malignity) je nutné odeslat pacienta specialistovi daného oboru. Řešení urologických komplikací spadá do péče urologa, ale měla by být zachována spolupráce urolog-radioterapeut v rámci zachování zpětné vazby.

Vybrané komplikace a jejich řešení urologem

Nekomplikovaná cystitida – podávání antibiotik, nejlépe dle citlivosti, analgetika, spazmolytika. Nedráždivé tekutiny, jejich dostatek.

Retence moči, striktura – akutně derivace močovým katétre, pokud je na základě striktury uretry, tak punkční epicystostomie a došetření a řešení striktury (dilatace, incize stenotického hrdla měchýře, resekce striktury uretry do zdravé tkáně a uretroplastika v případě postižení distálnějších delších úseků uretry, substituční plastiky živými laloky.

S využitím volných přenosů štěpů bukální sliznice do ozářené uretry není dostatek zkušeností (8).

Erektivní dysfunkce – není-li kontraindikace, léčba je zahájena podáváním PDE5-inhibitorů. V ČR je k dispozici tadalafil (Cialis), sildenafil (Viagra) a vardenafil (Levitra), liší se navzájem farmakokinetickými vlastnostmi. Pokud není odezva, je možno pacienty zaučít v aplikaci intrakavernózní injekčně podávaných prostaglandinů (alprostadil – PGE1) – u nás dostupné Caverject či Karon. Při selhání konzervativní medikamentózní terapie zbývá použití podtlakových pomůcek (vakuové pumpy) nebo razantnější chirurgické řešení implantací penilní protézy.

Komplikovaný uroinfekt, hematurie – cystitida s úpornými cystalgiemi, přidružená pyelonefritida, popř. s přidruženou hematurií a obstrukcí horních cest močových – prvotní je zajištění derivace močových cest (zavedení močového katétru, nefrostomie, uretrálního JJ stentu). Symptomaticky podáváme analgetika a spazmolytika, kauzálně potom antibiotika parenterálně podle citlivosti. Pokud je stav pacienta závažný, se septickými febriliemi a vysokými hodnotami zánětlivých markerů, s odezvou v oběhovém systému (oběhová nestabilita, seps), začínáme empirickým podáváním antibiotik s následnou úpravou podle výsledků kultivací. Při hemotamponádě je nutná evakuace koagul z močového měchýře, kontinuální laváž moč. měchýře, hrazení ztrát substitucí krevními deriváty, hemostyptika, pokud nelze konzervativně, tak ošetření krvácení chirurgicky (transuretrální koagulace).

Chronická cystitis, chronická urgence až inkontinence – jedná se většinou o sterilní zánět, při němž je snižena kapacita moč. měchýře, intermitentní mikro/makro-hematurie – konzervativně podáváme spazmolytika, anticholinergika, pomůcky pro inkontinenci.

Samostatnou kapitolou je léčba poradiační cystitidy (event. s přidruženým syndromem pánevní bolesti) (9):

- konzervativní (perorální farmakoterapie – pentosanpolysulfát sodný (v ČR dříve dostupný Elmiron), hydroxyzin (registrovaný Atarax), amitriptilin, cyklosporin A (Sandimun), hyperbarická oxygenoterapie,
- instilační (intravezikální) – heparin, dimethylsulfoxid (obchodní název Rimso, v ČR nedostupný), pentosanpolysulfát. V literatuře je dále popsáno použití kyseliny hyaluronové, chondroitin sulfátu, vaniloidů, lokálních anestetik,

Tabulka 1. Incidence pozdní toxicity dle RTOG grade (převzato z EORTC studie 22863) (5)

Toxicita	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Jakákoliv signifikantní toxicita (≥ grade 2)
	počet (%)	počet (%)	počet (%)	počet (%)
cystitida	18 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	20 (5,3)
hematurie	18 (4,7)	0	0	18 (4,7)
striktura	18 (4,7)	5 (1,3)	4 (1)	27 (7,1)
močová inkontinence	18 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	20 (5,3)
celková gu toxicita	47 (12,4)	9 (2,3)	4 (1)**	60 (15,9)
proktitida	31 (8,2)	0	0	31 (8,2)
chronický průjem	14 (3,7)	0	0	14 (3,7)
obstrukce tenkého střeva	1 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,5)
celková gi toxicita	36 (9,5)	1 (0,2)	0	37 (9,8)
otok dolních končetin	6 (1,5)	0	0	6 (1,5)
celková toxicita*				
gu a gi toxicita a otok dolních končetin	72 (19,0)	10 (2,7)	4 (1)	86 (22,8)

* u většiny pacientů bylo více druhů toxicity, celková hodnota v dolní části tabulky proto nevznikla prostým součtem; ** 2 pacienti s grade 4 byli ozařováni C0 60

Poznámka: u pacientů ozařovaných C0 06 (n = 15) nebyla zjištěna žádná další signifikantní (≥ grade 2) toxicita, s výjimkou dvou pacientů s toxicitou 4 GU (uvedeno výše) a pouze jednoho pacienta s toxicitou 2 GI

- intervenční (hydrodistenze v celkové anestezii, aplikace botulotoxinu).

V případě těžší inkontinence při zachované kapacitě (vysoké compliance detruzoru) a funkci močového měchýře je možná implantace závěsné pásky nebo implantace umělého svěrače, ovšem s vyšším rizikem zánětlivých komplikací, odhojení, eroze a protruze v ozářeném terénu. Při nízké kapacitě močového měchýře zvažujeme augmentační cystoplastiku středním segmentem. V nejtěžších případech (svrašťelý močový měchýř, endoskopicky neošetřitelné krvácení) připadá v úvahu cystektomie s trvalou derivací moči (ureteroileostomie, ortotopické či heterotopické střední rezervoáry), s cílem zvýšit kvalitu života pacientů i přes riziko vysoké morbidity při tak rozsáhlém výkonu prováděném v ozářeném terénu.

Píštěle – takto postižený pacient patří na specializované pracoviště, především je nutné pacienty komplexně vyšetřit (IVU, ascendentní pyelografie, cystogram při podezření na vezikorektální a uretorektální píštěl, cystoskopie, CT vyšetření, rektoskopie). Léčba spočívá v chirurgické exstirpaci píštěle, rekonstrukci postižených orgánů, často je nutná derivace stolice dočasnou stomií. Při těchto náročných rekonstrukcích je možno využít interpozice omentálního laloku nebo interpozice m. gracilis. V nejtěžších případech je nutné provést pánevní exenteraci (10), to vše opět ve vysoce rizikovém ozářeném terénu.

Závěrem lze říci, že přes nesporný přínos radioterapie v léčbě karcinomu prostaty, má tato metoda své specifické komplikace, které

významně ovlivňují kvalitu života po skončení léčbě a které mohou pacienty ohrozit na životě (zejména v případě závažných pozdních komplikací). Dalším problémem je, že dat ohledně závažných pozdních komplikací je velmi málo, jejich sběrem a vyhodnocením se zabývá málo pracovních skupin, tudíž je velmi těžké nějakým způsobem standardizovat péči o tyto pacienty. Z tohoto důvodu by měli být i po úspěšné dokončené léčbě pacienti bez recidivy dlouhodobě dispenzarizováni v rámci sekundární prevence a předcházení život ohrožujícím komplikacím, kterých není mnoho, o to jsou však závažnější a jejich řešení je medicínsky, technicky i finančně náročné.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005 a Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Literatura

1. Šlampa P. Prevence a léčba komplikací spojených s ozářením karcinomu prostaty. Dostupný z <http://www.europauomo.cz/prispevky/vedlejsiucinky.doc>.
2. Hynková L, Šlampa P, a kol. Radiační onkologie – učební texty. Klinika radiační onkologie Lékařské fakulty Masarykovy university a Masarykův onkologický ústav, Brno, 2009.
3. <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTGORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
4. Beard C. Complications of External-Beam Radiation therapy. In: Loughlin K.R. Complications of Urologic Surgery and Practise Diagnosis, Prevention, and Management. Informa 2007, USA, 477–499.
5. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid HP, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines EAU pro karcinom prostaty. In: Urol list 2006; 4(4) 114.
6. European Association of Urology Guidelines, 2009 edition.

7. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Vošmik M, Kohlová T, Kolářová I, Brodák M, Navrátil P, Prošvic P, Hoffmann P, Hafuda A. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(3): 156–163.

8. Doležel J, Čapák I, Miklánek D, Macík D, Tvarůžek J, Šustr M, Staník M. Taktika operační léčby iatrogenních striktur membranózní uretry při ztracené sfinkterické funkci hrdla močového měchýře. Výroční konference ČUS, Hradec Králové, 8–10. 10. 2008. *Čes. Urol.* 2008; 12: 107 (abstrakt 41).

9. Fedorko M. Bladder pain syndrome – současná terminologie, diagnostika a léčba. *Urol list* 2010; 8(3): 70–75.

10. Marguet C, Raj GV, Brashears JH, Anscher MS, Ludwig K, Mouraviev V, Robertson CN, Polascik TJ. Rectourethral fistula after combination radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2007 May; 69(5): 898–901.

11. Dvořáček J. Karcinom prostaty. In: Jan Dvořáček, Marko Babjuk, et al. *Onkourologie*, Praha: Galén 2005.

12. Veltri R, Rodríguez R. Prostate. In: Campbell-Walsh *Urology* ninth edition, Philadelphia: Elsevier Inc. 2007.

Článek přijat redakcí: 8. 6. 2011
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2011

MUDr. Daniel Macík

*Oddělení urologické onkologie
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
macik@mou.cz*

**Komentář urologa k článku dr. Macíka:
Léčba urologických komplikací spojených s ozářením karcinomu prostaty
uveřejníme v příštím čísle Urologie pro praxi.**