

ВТОРИЧНО ИНДУЦИРАН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР СЛЕД ПРОВЕДЕНА БРАХИТЕРАПИЯ НА ПАЦИЕНТ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Николай Миринчев^{1,2}, Златка Чолакова^{1,2}

1 Медицински факултет, БДУ „Проф. д-р Асен Златаров“, бул. „Проф. Якимов“ № 1, п.к. 8010, Бургас, България

2 Комплексен онкологичен център - Бургас, бул. „Стефан Стамболов“ № 73, п.к. 8000, Бургас, България

drmirinchev@abv.bg, z_cholakova@yahoo.com

Резюме: Вторично индуцираният карцином на пикочен мехур след проведена брахитерапия по повод на карцином на простатна жлеза е клинично значимо усложнение с честота която варира между 1,5% и 10,8% според различни проучвания[1-10]. Рисковите фактори за настъпване на това заболяване са множество едни от тях са общата радиационна доза, възрастта на пациента и тютюнопушенето.

Представяме случай на 84-годишен пациент с вторично индуциран карцином на пикочния мехур (ВИКПМ), диагностициран две години след проведена брахитерапия (БТ) за лечение на простатен карцином. Пациентът постъпва за планово оперативно лечение по повод конкрент в пикочния мехур, потвърден чрез образни изследвания. По време на трансуретралната лазерна литотрипсия на конкремента е открита и папиларна туморна формация, която е резецирана и изпратена за хистологичен анализ. Предполага се, че туморът е вторично индуциран вследствие на предходната БТ. Необходимостта от дългосрочно проследяване на пациентите, подложени на БТ, и значението на мултидисциплинарния подход в диагностиката и лечението на вторично индуцираните неоплазми е от голямо значение.

Ключови думи: вторично индуциран карцином, пикочен мехур, брахитерапия, простатен карцином, дългосрочно проследяване

SECONDARY INDUCED BLADDER CARCINOMA AFTER BRACHITERATY IN A PATIENT WITH PROSTATE CARCINOMA

Nikolay Mirinchev^{1,2}, Zlatka Cholakova^{1,2}

1 Faculty of Medicine, University "Prof. Dr. Asen Zlatarov", 1 "Prof. Yakimov" Blvd., PO Box 8010, Burgas, Bulgaria

2 Complex Oncology Center - Burgas, 73 "Stefan Stambolov" Blvd., PO Box 8000, Burgas, Bulgaria

drmirinchev@abv.bg, z_cholakova@yahoo.com

Abstract: Secondary induced bladder carcinoma after brachytherapy for prostate carcinoma is a clinically significant complication with a frequency ranging between 1.5% and 10.8% according to different studies[1-10]. The risk factors for the occurrence of this disease are numerous, some of them are the total radiation dose, the patient's age and smoking.

We present a case of an 84-year-old patient with secondarily induced bladder carcinoma (SICBC), diagnosed two years after brachytherapy (BT) for the treatment of prostate carcinoma. The patient was admitted for elective surgery due to a bladder stone, confirmed by imaging studies. During transurethral laser lithotripsy of the stone, a papillary tumor formation was also discovered, which was resected and sent for histological analysis. It is assumed that the tumor was secondarily induced as a result of the previous BT. The need for long-term follow-up of patients undergoing BT and the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of secondarily induced neoplasms is of great importance.

Keywords: secondarily induced carcinoma, bladder, brachytherapy, prostate carcinoma, long-term follow-up

Въведение

Брахитерапията (БТ) представлява форма на фокална лъчетерапия, която се използва като ефективен метод за лечение на локализиран простатен карцином. Тя включва имплантиране на радиоактивни източници директно в простатната жлеза, което позволява локализирано облъчване на тумора с минимално въздействие върху околните тъкани. Това лечение се е утвърдило като предпочитан метод поради високата си ефективност и сравнително ниския профил на странични ефекти в краткосрочен план. Въпреки това, късните усложнения на БТ, включително вторично индуцираните неоплазми, остават тема с ограничена изследователска база[1-10].

Вторично индуцираният карцином на пикочния мехур (ВИКПМ) е рядко, но клинично значимо усложнение, което може да се развие години след проведената терапия. Патофизиологичните механизми включват директното въздействие на йонизиращата радиация върху ДНК на клетките на пикочния мехур, което води до мутации и канцерогенеза. Допълнителни фактори като възрастта на пациента, общата доза радиация, тютюнопушенето и индивидуалната радиочувствителност могат да увеличат риска от развитие на вторичен карцином[1-10].

Цел

1. Да докладваме за случай на пациент с вторично индуцирана неоплазия на пикочен мехур вследствие на проведена в миналото брахитерапия на простатна жлеза на пациент с простатен карцином.

2. Да акцентираме върху обществената осведоменост по повод нежеланите късни ефекти на този тип лечение и да извършим литературен обзор по темата.

Материали и методи

В настоящия доклад описваме клиничен случай на пациент с вторично индуциран карцином на пикочния мехур (ВИКПМ) след проведена брахитерапия (БТ) за лечение на простатен карцином. Методите за диагностика и лечение са анамнеза, физикален преглед, образни и лабораторни изследвания, оперативни протоколи и следоперативно наблюдение.

Клиничните данни са събрани чрез анализ на историята на заболяването, резултатите от проведените изследвания и хода на оперативната интервенция.

Диагностичният процес включва:

1. Лабораторни изследвания: Предоперативен хематологичен и биохимичен профил, изследване на уринен седимент и урокултура за изключване на уроинфекция. физикален преглед за оценка на общото здравословно състояние на пациента.
2. Образна диагностика: Ехография на пикочоотделителната система, потвърждаваща наличието на конкремент в пикочен мехур.
3. Цистоскопия: Уретроцистоскопия за визуализация на конкремента и оценка на стените на пикочния мехур, по време на която се установи папиларната туморна формация(Фиг.1).

Пациентът е подложен на оперативна интервенция, която включва:

1. Трансуретрална лазерна резекция: Папиларната туморна формация се ексцизира с тулиев лазер. Хистологичният анализ от изпратения биопсичен материал потвърждава уротелния карцином на пикочен мехур(Фиг.1).
2. Лазерна литотрипсия: Конкрементът в пикочния мехур е напълно дезинтегриран с тулиев лазер, като фрагментите са евакуирани извън пикочен мехур чрез евакуатор на Елик(Фиг.1).

Пациентът проследихме в постоперативния период за усложнения, като се проследявахме обективното му състояние, постоперативните хематологични и уринни показатели. На пациента бе назначена антибиотична профилактика и антикоагулантна терапия за предотвратяване на инфекции и тромбози. При дехоспитализацията дадохме препоръки за амбулаторно проследяване и лечение на двете онкологични заболявания. Не наблюдавахме никакви сериозни ранни и късни постоперативни усложнения. Болничният престой бе 48 часа. Уретралният катетър на пациента беше отстранен при дехоспитализацията.

За оценка на честотата и рисковите фактори за ВИКПМ след БТ извършихме литературен обзор в научните бази данни на PubMed и Scopus. Използвахме ключови думи като "bladder cancer," "secondary malignancy," "prostate brachytherapy," и "radiation-induced cancer" за подбор на научни публикации по темата.

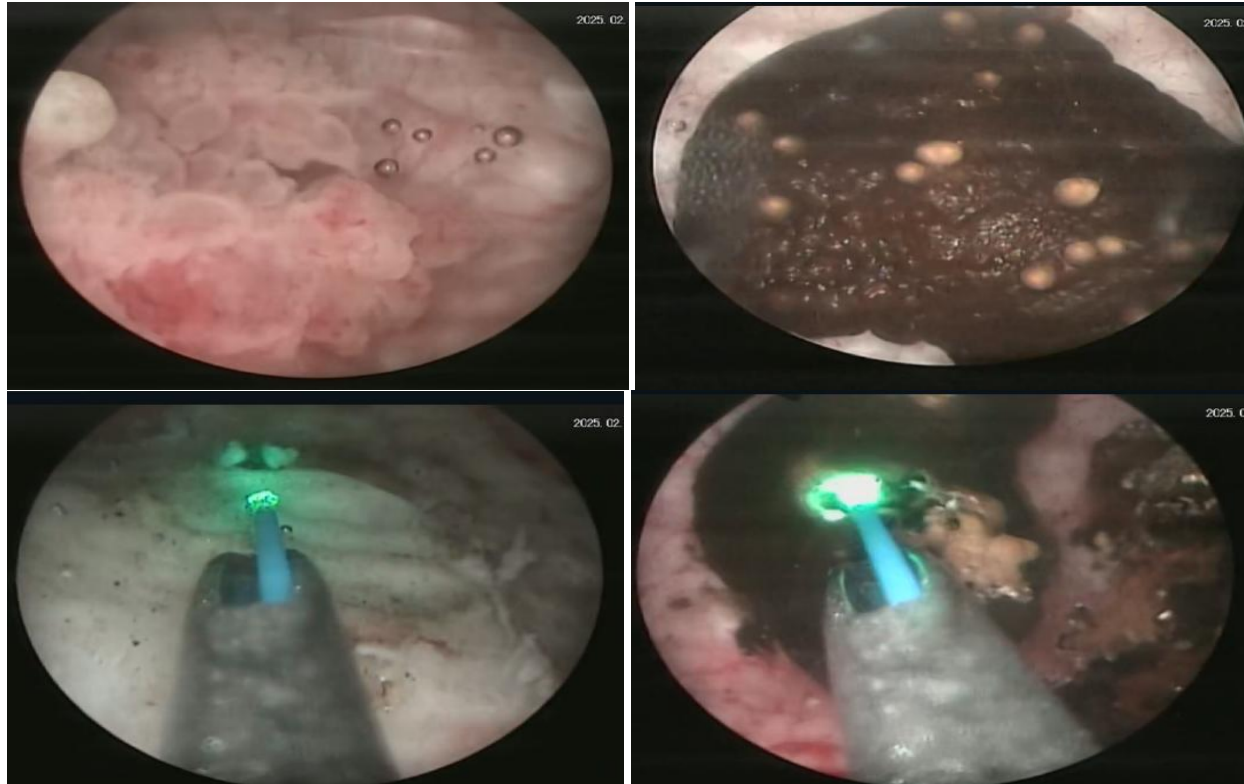
Резултати

Представяме клиничен случай на 84-годишен пациент с вторично индуциран карцином на пикочния мехур (ВИКПМ), диагностициран след проведена брахитерапия (БТ) за лечение на простатен карцином през 2023 г. Пациентът постъпва в Клиниката по урология с анамнеза за наличие на конкремент с размери 20 мм. в пикочния мехур, потвърден чрез образни изследвания. При плановото провеждане на трансуретрално лазерно лечение на конкремента установихме папиларна туморна формация с неинвазивен растеж над десния уретерален остиум с размери около 10мм. Формацията резецирахме трансуретрално с тулиев лазер. Биопсичен материал от туморната формация бе изпратен за хистологично изследване.

Следоперативен период: Пациентът е изписан в добро общо състояние, с ясни насоки за амбулаторно проследяване и терапия.

Резултатите от хистологичния анализ на туморната формация потвърди уротелен карцином на пикочен мехур pTa, на базата на клиничната и оперативната находка се предполага вторично индуциран карцином, свързан с предходната БТ. Пациентът бе

стабилен след интервенцията, не се наблюдаваха признаци и симптоми на усложнения към момента на изписване.



Фигура 1 Моменти от ендоскопската диагностика и тулиум лазерно лечение на туморната формация и конкремента в пикочен мехур

Обсъждане

Вторично индуцираният карцином на пикочния мехур (ВИКПМ) след брахитерапия (БТ) е рядко сериозно заболяване изискващо специално внимание на уролозите, лъчетерапевтите и онколозите при проследяването на пациенти с простатен карцином. Данни от различни проучвания които сме анализирали подкрепят тезата, че ВИКПМ е сравнително рядко събитие, което е с потенциално значими негативни последствия.

В ретроспективен анализ колеги от Япония установяват, че в кохорта от над 900 пациенти лекувани с БТ установяват честота на вторично индуцирания карцином на пикочен мехур 1,5% (n=14) от изследваната популация. Установено, че общата активност на пациентите е свързана с честотата на вторичен рак на пикочния мехур при японци с простатен карцином лекувани с БХ[1].

Ретроспективно наблюдателно проучване във Великобритания с извадка от 1805 пациенти провели БТ с I-125, установява честота на вторично индуцирана неоплазия от 10,8%[7].

Друго наблюдателно проучване на S. Liaw и сътрудници с 15 годишно проследяване на пациентите[3] установяват относителен риск от ВИКПМ от 2,34 след БТ на простатна жлеза.

Рискът за развитието на вторичен карцином на пикочен мехур след проведена брахитерапия на простатна жлеза е нисък, но е необходимо пациентите подлагани на

простатна БТ да бъдат информирани за потенциалния риск от развитие на карцином на пикочен мехур и колоректален карцином[3,7].

От направения литературен обзор се установиха няколко фактора които влияят върху риска от БИКПМ след БТ. Общата радиационна активност е свързана с честотата на вторичен карцином на пикочен мехур в проучването на К. Такахара и сътрудници[1].

М. Jahreis и сътрудници в свое проучване[5] установяват че рискът от развитието на вторичен карцином на пикочен мехур индуциран от външно телесната радиотерапия е по-голям отколкото при БТ. Авторите на проучването съобщават че вторичния рак на пикочния мехур е от най-често диагностицираните видове рак, като рисков фактор е изтъкната напредналата възраст на пациентите. Комбинацията от фактори действащи синергично като тютюнопушене, повишена радиочувствителност, връзката доза-реакция, които повишават вероятността за генетични мутации и ВИКПМ.

Ау и сътрудници докладват за вторично индуцирания рак на пикочен мехур често е с висока степен на диференциация 68% и с ниска степен на инвазия (стадий) при диагностицирането. Установени са различни хистологични варианти като дребноклетъчен, плоскоклетъчен[2].

Наблюдателно проучване на Хинен оценяващо риска от развитие на ВИРПМ след БТ в сравнение с простатектомия, установява че 11% от пациентите с рак на простата след БТ и 12% след простатектомия развиват вторичен карцином на пикочен мехур, засегнати са 60 годишни пациенти и по-млади и през първите 4 години от проследяването[4].

Заклучение

От литературния обзор който извършихме по темата можем да обобщим, че рискът от ВИКПМ след БТ е нисък. Добра медицинска практика е всички специалисти като уролози, лъчетерапевти и онколози, да информират пациентите с карцином на простата за този потенциален риск, особено при тези с наличие на допълнителни рискови фактори. Важен момент в ранната диагностика и ефективното лечение на ВИКПМ е редовното проследяване на такива пациенти след проведена БТ.

Библиография

1. Takahara, K., Sumitomo, M., Ito, M., Ito, F., Nishino, M., Nukaya, T., Takenaka, M., Zenami, K., Fukkaya, K., Ichino, M., Fukami, N., Sasaki, H., Kusaka, M., Hayashi, S., Toyama, H., & Shiroki, R. (2021). Predictors of secondary bladder cancer in prostate cancer patients treated with brachytherapy: a one-institution study of a Japanese cohort. *Journal of Urology*. <https://doi.org/10.22037/uj.v18i.6718>.
2. Au, S., Keyes, M., Black, P., Vilamil, K. & Tavasoli, P. (2020). Clinical and pathological features of bladder cancer in patients after brachytherapy. *Pathology, Research and Practice*, 152822 . <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152822>
3. Liauw, S., Sylvester, J., Morris, C., Blasko, J., & Grimm, P. (2006). Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder cancer and colorectal cancer in patients with 15 years of potential follow-up. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66 3, 669-73 . <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2006.05.016>.
4. Hinen, K., Schaapveld, M., Van Wulpen, M., Bateman, J., Van der Poel, H., Van Oort, I., Van Roermund, J., & Moninkhoff, E. (2011). Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of*

- the American Society of Clinical Oncology*, 29 34, 4510-5 .
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0991>.
5. 7. Musunuru, H., Mason, M., Murray, L., Al-Qaysieh, B., Bones, P., Smith, J., Franks, K., Carey, B., Bottomley, D., & Henry, A. (2014). Second primary cancer emerging after I-125 brachytherapy as monotherapy for early prostate cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (UK))*, 26 4, 210-5 . <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.01.006>.
 6. Jahreiß, M., Heemsbergen, W., Aben, K., & Incrocci, L. (2023). Risk factors for secondary bladder cancer after radiotherapy with prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 13, 1288 - 1296. <https://doi.org/10.21037/tau-23-667>.
 7. Bárcena, P., Aprikian, A., & Dragomir, A. (2024). Secondary bladder and colorectal cancer after prostate cancer treatment: A population-based study. *Cancer Medicine*, 13. <https://doi.org/10.1002/cam4.6922>.
 8. De Angelis, M., Siech, C., Di Bello, F., Peñaranda, N., Goyal, J., Tian, Z., Longo, N., Chun, F., Puliatti, S., Saad, F., Shariat, S., Gandaglia, G., Moschini, M., Longoni, M., Montorsi, F., Briganti, A., & Karakiewicz, P. (2024). Mortality rates in radical cystectomy patients with bladder cancer after radiation therapy for prostate cancer.. *BJU international*. <https://doi.org/10.1111/bju.16571>.
 9. Bostrom, P., & Soloway, M. (2007). Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk?. *European urology*, 52 4, 973-82 . <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2007.07.002>.
 10. Stokkevåg, C., Engeseth, G., Hysing, L., Ytre-Hauge, K., Ekanger, C., & Muren, L. (2015). Risk of radiation-induced secondary rectal and bladder cancer following radiotherapy of prostate cancer. *Acta Oncologica*, 54, 1317 - 1325. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1061691>.