

IMPACT OF PROSTATIC RADIATION THERAPY ON
BLADDER CONTRACTILITY AND INNER IMPACT OF
PROSTATIC RADIATION THERAPY ON BLADDER
CONTRACTILITY AND INNERVATION

Neurourology and Urodynamics
2021 Aug;40(6):1470-1478.
doi: 10.1002/nau.24705

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015163/>

Alexander C. Turner¹ Shelby A. Powers^{1,2} Michael R. Odom^{1,3} Elena S. Pak¹
Kathleen A. Ashcraft⁴ Johanna L. Hannan¹

From the: 1.Department of Physiology, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, North Carolina, USA. 2.Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, Duke University, Durham, North Carolina, USA. 3.Division of Urology, Department of Surgery, Duke University, Durham, North Carolina, USA. 4.Department of Radiation Oncology, Duke University, Durham, North Carolina, USA

Abstract

Aims: To determine the effect of prostatic radiation therapy (RT) on bladder contractility and morphology, and axon, or neuron profiles within the detrusor and major pelvic ganglia (MPG) in male rats.

Methods: Male Sprague-Dawley rats (8 weeks) received a single dose of prostatic RT (0 or 22 Gy). Bladders and MPG were collected 2 and 10 weeks post-RT. Detrusor contractile responses to carbachol and electrical field stimulation (EFS) were measured. Bladders were stained with Masson's trichrome, and antibodies for

nonspecific neuronal marker, cholinergic nerve marker choline acetyltransferase (ChAT), and alpha-smooth muscle actin. MPG gene expression was assessed by quantitative polymerase chain reaction for ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (Uchl1) and Chat.

Results: At 2 weeks post-RT, bladder smooth muscle, detrusor cholinergic axon profiles, and MPG Chat gene expression were increased ($p < .05$), while carbachol and EFS-mediated contractions were decreased ($p < .05$). In contrast, at 10 weeks post-RT, nerve-mediated contractions were increased compared with control ($p < .05$), while bladder smooth muscle, detrusor cholinergic axon profiles, MPG Chat expression, and carbachol contractions had normalized. At both 2- and 10-weeks post-RT, there was no change in detrusor nonspecific axon profiles and MPG Uchl1 expression.

Conclusion: In a rat model, RT of the prostate and MPG was associated with early changes in MPG Chat gene expression, and bladder cholinergic axon profiles and smooth muscle content which resolved over time. After RT recovery, bladder contractility decreased early and increased by 10 weeks. Long term changes to the MPG and increased bladder cholinergic axons may contribute to RT-induced bladder dysfunction in prostate cancer survivors.

COMENTARIOS

En esta edición del Journal Club CAU se analizó el artículo sobre un problema que vemos urólogos de cualquier subespecialidad en nuestro día; publicado en el *Neurourology and Urodynamics*.

El cáncer de próstata se encuentra dentro de los de mayor incidencia internacionalmente, con una supervivencia a 5 años de 97.8%. Las guías clínicas actuales recomiendan dosis hiper fraccionadas pero incluso con estas técnicas avanzadas de RT varios tejidos circundantes reciben radiación. La incidencia de la incontinencia urinaria post RT es del 10-30%. Los nervios localizados en la superficie posterolateral prostática generalmente reciben una dosis directa. En las ratas esto es compatible con los ganglios pélvicos mayores (MPG), en humanos existen cuerpos neuronales y ganglios en la pared vesical. Recordemos que las vías colinérgicas inducen contracción vesical liberando Ach por su unión en receptores M2/M3 localizados en el músculo liso vesical (En conjunto con receptores muscarínicos y ATP en receptores purinérgicos en nervios suburoteliales inician el reflejo miccional).

Este estudio analizó el impacto de la contractilidad vesical del músculo liso, morfología vesical y mediciones axonales dentro de la pared vesical.

MÉTODOS

Se trata de un diseño experimental en ratas divididas en 4 grupos, cada grupo (n=10) fue llevado a Tomografía seguidos por RT o sin RT (control), se recolectaron sus tejidos a las 2 y 10 semanas. Se realizó localización conformacional con arco por TAC en ambos grupos.

El aislamiento de músculo liso se realizó al remover la capa de mucosas y se bañaron en sol fisiológica en 3 formas:

1. Se evaluó la contracción y viabilidad con una solución alta en cloruro de potasio; la contracción mediada por receptores colinérgicos mediante curvas de concentración-respuesta acumuladas al carbacol.
2. La contracción mediada por estímulos nerviosos se midió mediante estimulación de campo eléctrico (EFS)

3. Para determinar la contribución de la actividad colinérgica a la contracción mediada por campo eléctrico se repitió la EFS con incubación en atropina (antagonista de receptor colinérgico)

El análisis histológico se realizó con tinción de Masson para evaluar el contenido de músculo liso y después fue analizado por un software. Así como marcadores neuronales-específicos con anticuerpos para beta tubulina o colin acetil transferasa. Se contaron los axones en la capa de músculo liso. Se utilizó reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para determinar la expresión genética de neuronas colinérgicas y neuronas no específicas en los MPG en triplicados. Se realizaron los análisis estadísticos pertinentes mediante ANOVA de 2 variables, t de student y pruebas post hoc.

RESULTADOS:

El peso promedio disminuyó las 2 semanas post RT ($p < 0.05$) pero permaneció sin cambios a las 10 semanas.

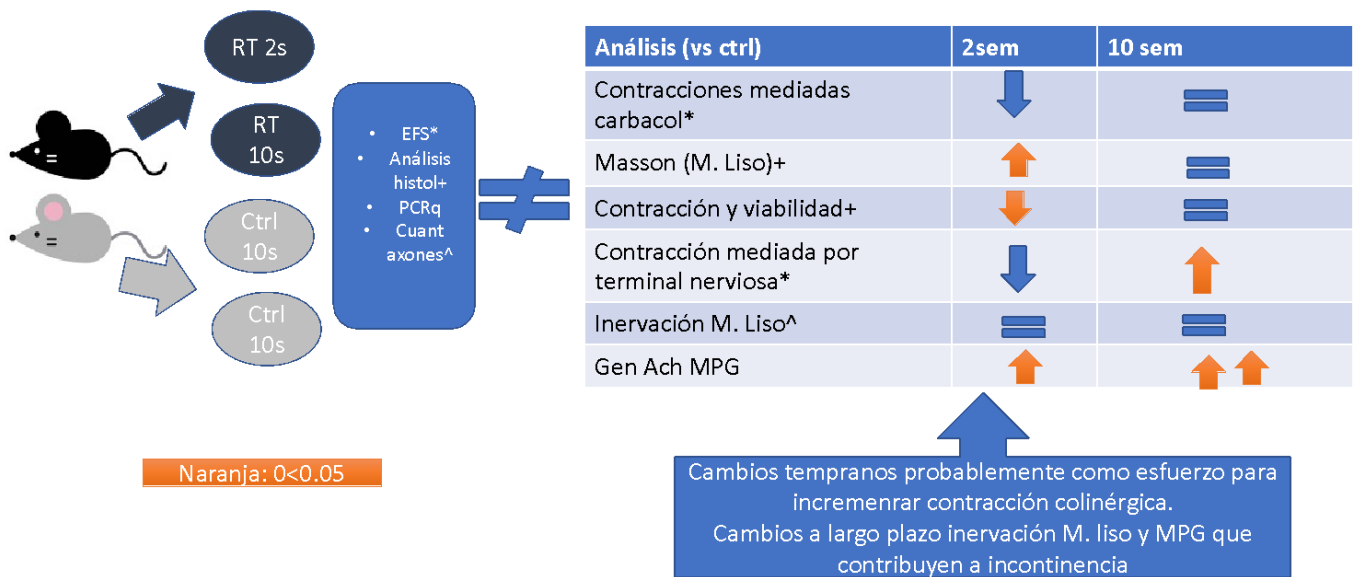
1. La cantidad de músculo liso y colágeno aumentó (en tinciones) en comparación a control y 10 semanas posteriores a la cirugía permaneció sin cambios. Sin embargo en cuanto a función contráctil se demostró:
2. Disminución de la contracción 2 semanas posterior a RT y sin cambio 10 semanas posteriores ($p < 0.1$). La contracción mediada por carbacol se redujo a las 2 semanas post RT. La contracción mediada por nervios en EFS disminuyó a las 2 semanas y aumentó a las 10 semanas
3. La inervación del músculo liso medida por número de axones colinérgicos permaneció sin cambios a 2 y 10 semanas. La expresión genética de colin acetil transferasa (ChAt) se elevó a las 2 y duplicó a 10 semanas.

Los cambios tempranos de contenido de músculo liso son disminución en las contracciones con incremento paralelo de músculo liso y expresión de genes de MPG probablemente como un esfuerzo para incrementar la contracción vía inervación colinérgica. A la 10 semanas las contracciones y el músculo liso

permanecieron sin cambios pero hubo aumento de expresión colinérgica en MPG; indicando que la RT podría llevar a cambios a largo plazo en la inervación del músculo liso y MPG que contribuyen a la incontinencia. En otro modelo preclínico incluso se demostró apoptosis de los nervios hipogástricos, pélvicos adyacentes y ganglios pélvicos mayores.

En varios modelos animales se ha demostrado ex vivo el aumento de contracciones al carbacol y ATP con disminución de volumen miccional y capacidad vesical, así como en otros se demuestra reducción de vasos sanguíneos en la lámina propia con disminución de grosor epitelial. Los efectos conocidos en estudios clínicos como disminución de la complianza, capacidad cistométrica, aumento de frecuencia son efectos tardíos y este tipo de estudios abren una posibilidad al tratamiento temprano y éste puede disminuir los efectos tardíos. Incluso en un estudio animal en el que la vejiga fue extraída, radiada y reincorporada a la cavidad abdominal (ejemplificando radiación super selectiva) se demostraron cambios con aumento en contracciones del detrusor, elevación de depósitos de colágeno e incontinencia; demostrando así la importancia de la contribución de los cambios histológicos y neurológicos al complejo grupo de signos y síntomas que caracterizan a la toxicidad vesical.

Los autores nos abren las puertas a dos espectros de la enfermedad a corto y largo plazo; así como a dos tipos de cambios que podrían llegar a ser blanco de tratamiento como lo son las afecciones musculares (histológicas) y neurológicas descritas, por lo que contribuye a pensar en opciones de tratamiento según el cuadro de presentación de nuestros pacientes.



Bibliografía

- Zhang S, Qiu X, Zhang Y, et al. Basic Fibroblast Growth Factor Ameliorates Endothelial Dysfunction in Radiation-Induced Bladder Injury. *Biomed Res Int.* 2015;2015:967680
- Zwaans B, Wegner A, Bartolone S, Vezina, Chancellor M. Radiation cystitis modeling: A comparative study of bladder fibrosis radio-sensitivity in C57BL/6, C3H, and BALB/c mice. *Physiological Reports.* 2020;8: 14377 (1-14)
- Zuppone, S et al. Pre-clinical Research on Bladder Toxicity After Radiotherapy for Pelvic Cancers: State-of-the Art and Challenges . *Frontiers in Oncology* Vol. 10 Oct 2020
- Streltsova O, et al. Late Changes in the Extracellular Matrix of the Bladder after Radiation Therapy for Pelvic Tumors. *Diagnostics.* 2021; 11(9):1615.



Dra. Grisel Hernandez Martínez

Medico Cirujano (Universidad Westhill)

Uróloga (Universidad del Ejército y Fuerza Aérea)

Adscrita al Hospital Central Militar Servicio de Urología Subsección Neurourología

Co-Editora Revista de la sociedad mexicana de urología (Comité Científico- Comité de Bioética)

Maestría en Investigación Clínica (CMN SXXI)

Neuromodulación sacra y criocirugía renal y prostática (Cleveland Clinic)

Miembro del capítulo de Neuro-urología de la Sociedad Mexicana de Urología