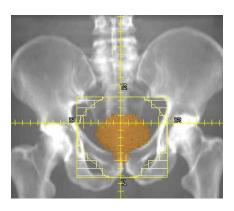


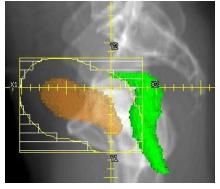


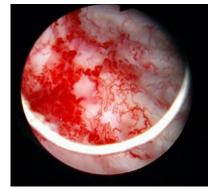
# VENDREDI 22 JANVIER 2016 DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT(E)S À RISQUE

### **Vessie radique:**

## anticholinergiques, toxine botulinique ou entérocystoplastie?









Gilles Karsenty Aix-Marseille Université Urologie et Transplantation Rénale Hôpital de la Conception Marseille France







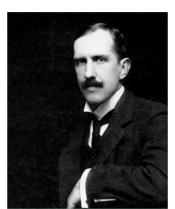
# VENDREDI 22 JANVIER 2016 DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT(E)S À RISQUE



1895 Wilhelm Röntgen rayons X



1895 Emil Grubb Rayons X et K du sein



1896 Victor Despeignes Rayons X et K de l'estomac



1898 Marie Curie Radioactivité, polonium, radium...



1898 Danlos 1ère application locale de radium cutané

La radiothérapie (2015): 50 % des patient traités pour cancer<sup>1</sup>

Nouveaux Cancers (2015): 41% H, 21% F = cancer pelvien<sup>2</sup>

Patients traités par RT: 5-10% cystite radique<sup>2</sup>





## VENDREDI 22 JANVIER 2016



# Le <u>double effet</u> du rayonnement ionisant sur les tissus cibles

- Effet somatique (immédiat):
  - <u>La radiolyse</u> de l'eau libère des radicaux libres oxygènes (hydroxyl et superoxyde)
  - Peroxydation des lipides membranaires et mort cellulaire immédiate.
- Effet génétique (retardé)
  - <u>Lésions de l'ADN</u> (energie et réaction avec radicaux Oxygénés.
  - Accumulations de lésions non réparées mutation erreurs de réplication et mort cellulaire retardée



- Caractéristiques d'une irradiation :
  - La dose totale (Gy)
  - Le fractionnement (nb séances), l'étalement (jours)
  - La dose par fraction (Gy/séance)
- Caractéristiques radiobiologiques des tissus :
  - Ratio  $\alpha/\beta$
  - Indice α : sensibilité à la **dose totale**
  - Indice β : sensibilité au fractionnement

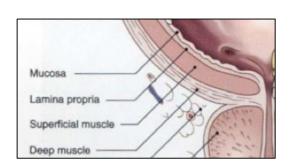




# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR LES PATIENT (E) S.

### Ratio $\alpha/\beta$ ELEVE :

- Tissus à renouvellement rapide (tumeurs à croissance rapide, muqueuse)
- Sensibilité à une dose totale élevée
- Ratio  $\alpha/\beta$  FAIBLE :
  - tissus à renouvellement lent (tissu conjonctif)
  - sensibles à des doses de radiations élevées/fractions
  - Prostate (tumorale)
- Vessie (saine): données contradictoires
  - Ratio  $\alpha/\beta$  11 à 15 pour les effet précoces
  - Ratio  $\alpha/\beta$  5,8 pour les effets tardifs



Anatomical location in bladder	The proposed mechanism of radiation damage
	Nuclear irregularity
Urothelium	Cellular oedema
Crothellum	Increased cytoplasmic elements
	Disruption of tight junctions & polysaccharide layer
	Vascular endothelial cell oedema
Vasculature	Endothelial cell proliferation
	Perivascular fibrosis
	Smooth muscle oedema
Muscle	Replacement of smooth muscle with fibroblasts
Muscie	Increased collagen deposition
	Vascular ischaemia of bladder wall

Pointreau, Atean, Dudux, Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: la vessie. Cancer Radiothérapie 14 (2010)363-8

Bentzen SM, Lundbeck F, Christensen LL, Overgaard J. Fractionation sensitivity and latency of late radiation injury to the mouse urinary bladder. Radiother Oncol 1992;25:301-7.





### Review Article Modeling and Treatment of Radiation

Bernadette M. M. Zwaans, Michael B. Chancellor, and Laura E. Lamb

Relation cytatis (RC) is a debilitating condition that, if nor managed at an early stage, can have a major important to the quality of fire of a patient and can lead to sever benerothapping and even death. Conserve treatments are focused to sever benerothapping, but no early a fire and the patient and can lead to sever benerothapping, but no ear able to relave other undepted amptorm associated with cytatis. The analysis of the patient and the patient and the patient and the patient and the resultant and the underlying disease. Here we review the most commonly used therepies for RC, novel treatment strategies and the resultantiant and the resultantiant

# PARIS DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT(E)S À RISQUE



### **Acute Phase**

VEN

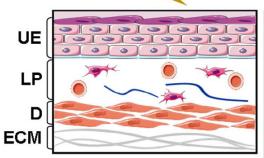
### **Latent Phase**

**Late Phase** 

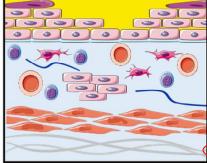
Several weeks

Months-Years

Chronic



Normal bladder



Loss of GAG layer

Loss of urothelial cells

Inflammation

Edema

Dilated blood vessels

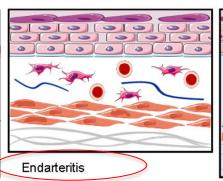
Possible urine leakage

Stromal cell atypia

Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia

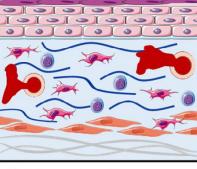
1 à 3 mois

Pollakiurie - Urgence



Urothelial proliferation

Leaky urothelium?



↑ Collagen deposition

Fibroblast infiltration

↓ Smooth muscle cells

Endarteritis

Edema

Hemorrhage

Inflammation

15 à 30 mois jusqu'à à 15 ans

Cystite hemorragique, Perte de capacité et de compliance, incontinence, fistules





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR S DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E)S À RISQUE

Table 1 - EORTC/RTOG acute radiation morbidity scoring criteria

Grade	RTOG definitions
0	No treatment related symptoms
1	Minor symptoms requiring no treatment
2	Symptoms responding to simple outpatient management, KPS is not affected
3	Distressing symptoms altering KPS, hospitalization for diagnosis or minor surgical intervention may be required
4	Major surgical intervention or prolonged hospitlization required
5	Fatal complication

Abbreviations: EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

Table 1   RTOG/EORTC gradin	ng of hematuria events				
Hematuria morbidity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Acute hemorrhagic radiation cystitis (RTOG scale)	NA	NA	Gross hematuria with or without clot passage	Hematuria requiring transfusion	Death from uncontrolled hematuria
Late hemorrhagic radiation cystitis (RTOG/EORTC scale)	Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Generalized telangiectasia (macroscopic hematuria)	Severe generalized telangiectasia (macroscopic hematuria)	Severe hemorrhagic cystitis	Death from uncontrolled hematuria





## VENDREDI 22 JANVIER 2016



### Deux situations

- Vessie = organe cible on traite toute la vessie (dose totale seuil <60-65 gy en normo-fractionné)</p>
- Vessie dans le champ d'irradiation (doses plus élevées totale ou par fraction, jusqu'à >80gy, sur des portions limitées, col, trigone..)
  - Cancer Prostate, Col utérin, Canal anal.
  - Rôle de la technique peu évalué: IMRT, IGRT, Fiduciaires...
  - Problème du volume de la vessie durant l'irradiation d'organes adjacents.
    - Plutôt traiter vessie pleine pour que la paroi antérieure sorte du champ.







### Effet en phase aigus

- 15 à 50% des cas régressent dans la majorité des cas 3 à 6 mois.
  - lien entre l'intensité des symptômes à la phase aiguë et la survenue d'une cystite radique chroniqueà 30 mois apres Rxt pour CaP. (Zelfsky et al. 2008)
  - L'existence de SBAU pré-radiation augmenterait le risque de survenue et l'intensité de symptomes en phase aiguë après irradiation pour CaP. (Zelfsky et al. 2008)

### Effet tardifs

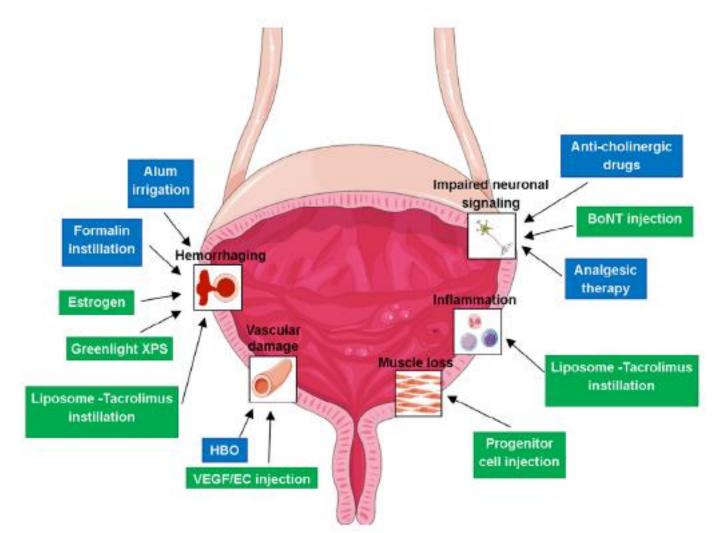
- Radiothérapie chimio-potentialisée des tumeurs de vessie.
  - 5,7% de grade 3 pas de grade 4 pour les 157 patients vivants> 2ans dans les 4 essais du RTOG (Efstathiou et al. 2009)
- Radiothérapie du Cancer de la prostate (CaP).
  - Tous grades confondus 10-15%
  - Tres dépendant des contraintes de dose et de la technique IMRT
  - Mais augmentation avec le temps >7ans sous évalué
- Radiothérapie des cancer du col utérin
  - Apport majeur de l'irradiation conformationnelle (4 faisceaux et >) réduction du volume de vessie traité <30%
  - 10 de grade 2 pour 45 Gy (Mundt et al 2001)
- Radiothérapie du cancer du canal anal
  - Pas de données spécifiques





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E) S À RISQUE

## Quels traitements?







# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR S DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIA LES PATIENT (E)S À RISQUE

## Cystite radique et anticholinergiques

- Rationnel: faible
  - Phase aiguë: lésion des GAG, perte cellulaire dans l'urothelium, réponse inflammatoire. Ach modulateurs d'un message afférents excessif?
  - Phase chronique:?
- Preuves: absente
  - Aucune étude dédiée avec les anticholinergiques ou les béta3 agonistes à la phase aiguë ou tardive+++







## Cystite radique et autres traitement oraux

Table 3   Studies of systemic therapies used in the treatment of late radiation cystitis						
Study	Systemic therapy	Patients (n)	Response rate (%)	Follow-up duration (months)	Adverse effects	
Hampson and Woodhouse <sup>25</sup>	Pentosan polysulfate	13	69	NR	None	
Sandhu et al. <sup>26</sup>	Pentosan polysulfate	52	58	14.5	None	
Liu et al. <sup>27</sup>	Conjugated estrogens	5	80	15	None	
Veerasarn et al.28	WF10	50	74	12	None	
Veerasarn et al.29	WF10	16	88	51	None	
Abbreviation: NR, not re	eported.					



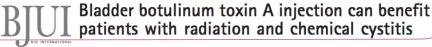




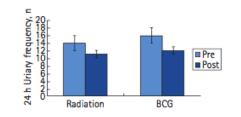
## Cystite radique et toxine botulinique A

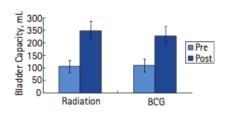
### Rationnel:

- Phase aigüe :rôle sur la libération de Sp, CGRP, Cox 2 et PGE2 limitation de l'inflamation.
- Phase tardive: aucun
- Preuve: très faible
  - 6 patients
    - 4h CaP 2f Col
    - 1¢; 3 +/-; 2+



Yao-Chi Chuang, Dae Kyung Kim\*, Po-Hui Chiang and Michael B. Chancellor Department of Urology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Taiwan, \*Department of Urology, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea, and †Department of Urology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA Accepted for publication 31 January 2008





Méconnaissance du risque d'aggravation++++







### Cystite radique et instillations endovésicales

Study	Intravesical agent	Patients (n)	Response rate (%)	Adverse effects
Arrizabalaga et al. <sup>11</sup>	1% aluminum	15	66	Suprapubic pain $(n=3)$ , vesical spasms $(n=9)$ , vesical tenesmus $(n=7)$
Goswami et al.12	1% aluminum	12	50	Transient low-grade pyrexia $(n=4)$
Castillo and Buizza	1% aluminum	7	100	None reported
Takashi et al.68	1% aluminum	9	78	None reported
Ferrie et al.19	10% formalin	14	93	Reduced bladder capacity (n=5)
Vicente et al. <sup>20</sup>	4% formalin 10% formalin	19 6	88	Rectovesical fistula $(n=1)$ , hydroureteronephrosis $(n=1)$ , extravasation of formalin $(n=1)$
Dewan et al. <sup>21</sup>	1% formalin 2% formalin 4% formalin	22 10 4	89	Minor complications $(n=19)$ , major complications $(n=11)$ , mortality $(n=1)$
Lojanapiwat et al. <sup>23</sup>	4% formalin 10% formalin- soaked pledgets	11 8	82 75	Fewer complications associated with pledgets
Donahue and Frank <sup>24</sup>	10% formalin 5% formalin 1% formalin	123 91 21	83 78 71	Higher morbidity and mortality associated with 5% and 10% formalin compared to 1% formalin





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR SEN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E) S À RISQUE

Cystite radique et oxygénothérapie hyperbare (Forme hémorragique)



Table 4 | Studies of hyperbaric oxygen therapy in patients with radiation cystitis

Study	Patients (n)	Treatment sessions per patient (n)	Length of each treatment session (min)	Response rate (%)	Follow-up duration (months)
Rijkmans et al.50	10	20	90	60	2–24*
Weiss et al. <sup>54</sup>	13	60	120	92	30 (4–102)‡
Bevers et al.55	40	20	90	92	13 (1–74)§
Del Pizzo et al. <sup>57</sup>	11	40	90	73	61 (38–102)§
Mathews et al.58	17	14	90	89	21 (9–60)‡
Corman et al.60	57	33	90	86	10-120*
Chong et al. <sup>61</sup>	60	33	90	80	12

<sup>\*</sup>Range only. \*Mean (range). §Median (range). |Median only.

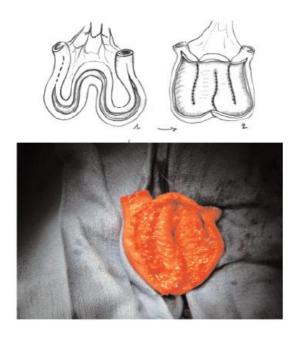


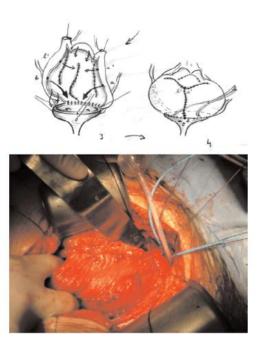


# VENDREDI 22 JANVIER 2016 DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E) S À RISQUE

## Cystite radique et entérocystoplastie

• Rationnel: à la phase chronique remplacer des tissus définitivement lésés par du tissu sain.









## VENDREDI 22 JANVIER 2016



Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 282-287



Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect www.sciencedirect.com EM consulte



Article original

Traitement chirurgical de dernier recours en cas de cystite radique après radiothérapie externe du cancer de la prostate : analyse monocentrique



Last resort surgical management of postradiation urinary cystitis after external beam radiation for prostate cancer: A monocentric analysis

T. Seisen <sup>a,b</sup>, M. Rouprêt <sup>a,+</sup>, <sup>b,c</sup>, V. Phé <sup>a,b</sup>, P.-O. Bosset <sup>a,b</sup>, J. Parra <sup>a,b</sup>, S.J. Drouin <sup>a,b</sup>, J.-M. Simon <sup>b,d</sup>, E. Chartier-Kastler <sup>a,b</sup>

Preuve: 1 courte série

7 hommes

ECP 7 ans après irradiation pour CAP

+75%CCM (92 à 382)

5/7 AMS 800 secondaire

33% fistule urinaire

1 DC par fistule digestive tardive





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PARIS DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E) S À RISQUE

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Total
Âge (ans)	75	70	63	75	70	68	70	70±4,1 (63–75)
Radiothérapie Indication	Curative	Curative	Adjuvante	Curative	Adjuvante	Rattrapage	Rattrapage	3 curatives, 2 adjuvantes, 2 rattrapages
Dose (Gy) Nombre de séances	70 40	74 41	60 33	66 33	60 33	72 41	68 33	67,7 ± 5,5 (60–74) 36 ± 4 (33–41)
PSA (ng/mL)	0,08	0,01	0,01	0,03	Indosable	0,03	0,01	$0,02 \pm 0,02  (0 - 0,08)$
Délais moyens Radiothérapie-cystectomie sustrigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement (ans)	20	4	4	8	3	3	3	7 ± 6,3 (3–20)
Apparition des symptômes (ans) Réflexion (ans)	17 3	3 1	2 2	3	2	2	1 2	4,5 ± 5,8 (1–17) 2,5 ± 0,7 (1–3)
Calendrier mictionnel Pollakiurie diurne (mictions) Pollakiurie nocture (mictions) Fuites	11 3 +++	13 6 +++	10 4 +++	12 5	7 2 +++	8 3 +++	10 4 +++	10±2,1 (7-13) 4±1,4 (2-6)
Nombre de protections utilisées/j	7	11	9	10	13	7	10	9,5±2 (7-13)
Bilan urodynamique Hypocompliance Hyperactivité Capacité cystomanométrique (mL) Pression de clôture (cm H <sub>2</sub> O)	+ - 60 30	+ - 37 35	+ + 80 48	+ - 90 40	+ + 150 35	+ + 100 30	+ + 175 26	7 (100%) 4 (60%) 98 ± 48,6 (37–175) 35 ± 7,4 (26–48)
Cystoscopie Aspect cystite radique Aspect urètrite radique	+	-+	-	+	+	+ +	-+	4 4
Bilan haut appareil Créatinine préopératoire (µmol/L) Clairance (mL/min) Échographie rénale	56 131 Normale	47 163 Normale	74 85,5 Normale	92 74,1 Normale	53 141 Normale	120 55 Normale	83 84 Normale	75 ± 25,8 (47–120) 105 ± 40 (55–163) Normale







Résultats opératoires de la cystectomie susrigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement,

Surgical results of a partial cystectomy and augmentation enterocystoplasty,

Durée opératoire (min)	$235 \pm 60 (150 - 300)$
Pertes sanguines (mL)	$200 \pm 79 (100 - 300)$
Complications peropératoires	0
Durée de sondage vésical (jours)	$16 \pm 8,4 (12-35)$
Durée de soins intensifs (jours)	$6 \pm 1.6 (3-8)$
Durée d'hospitalisation (jours)	18 ± 7,8 (13-37)

Complications postopératoires précoces et tardives de la cystectomie sustrigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement,

Early and late complications after partial cystectomy and augmentation enterocystoplasty.

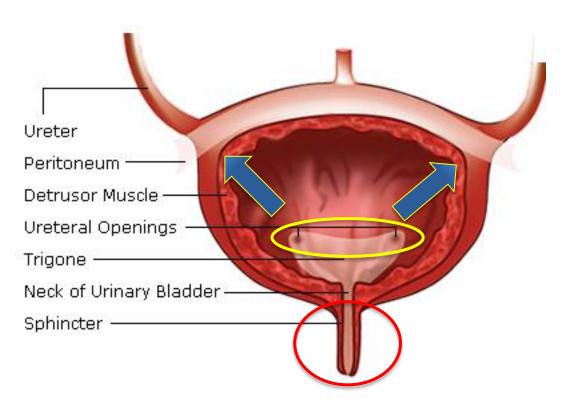
	Nombre	Classification de Clavier
Complications précoces (n=6)		
Transfusion sanguine	2	Grade 2
Pyélonéphrite	1	Grade 2
Phlébite	1	Grade 2
Fistule vésicocutanée	2	Grade 3
Hématurie macroscopique	2	Grade 3
Complications tardives (n = 1)		
Fistule digestive	1	
Décès	1	





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR S DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT (E)S À RISQUE

### Limites de l'enterocystoplstie dans la cystite radique



1- Atteinte radique étendue à l'urètre, à l'appareil sphinctérien et aux uretères.

2-Lésions radiques iléales de voisinage.

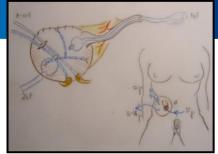




### **VENDREDI 22 JANVIER 2016**

DEBATS EN PELVI-PERINEOLOGIE LES PATIENT(E)S À RISQUE

Dérivations urinaires Briker vs Miami: le choix



### Pour

Chirurgie plus courte ( $\delta$  1h30) Post-op plus court (15 j vs 21j) Simplicité d'usage

**⊘** complications fonctionnelles

### **Contre**

Port d'un collecteur Schéma corporel Limitations (baignade..)

### Pour

Continence Image corporelle Liberté d'action

### Contre

Per- et post-op (relatif)

Participation active du patient++++

« Le prix de la continence »

-Complications fonctionnelles++

-Complications fonctionnelles++

-Complication de la poche

Patient éligible: choix éclairé et concerté +++

Risque urétéral identique - Suivi urologique à vie





# VENDREDI 22 JANVIER 2016 PAR SEN PELVI-PERINEOLOG LES PATIENT (E)S À RISQU

## Conclusion

- La cystite radique reste une complication fréquente de la radiothérapie pelvienne RxtP.
- Au regard de la fréquence d'usage de la RxtP c'est une pathologie <u>insuffisamment étudiée</u>.
- Traitements mal codifiés.
  - Pas de preuve d'efficacité des Anticholinergiques
  - Prudence extrême avec Toxine botulinique
  - Recours chirurgical complexe en phase chronique sévère.