

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

## Hyperactivité vésicale et radiothérapie

*C. Saussine*

Service d'urologie  
Les Hôpitaux Universitaires  
Université de Strasbourg  
STRASBOURG

QUID 2014

## Conflits d'intérêt

- Consultant: AMS, Allergan, GSK, Lilly, Coloplast
- Formateur: Cook
- Investigateur: Edap, AMS, Aspide Medical, Cousin, Ipsen.

## Définition

- Le terme de cystite radique désigne toutes les lésions vésicales consécutives à une irradiation d'organes pelviens.
- Ces lésions vésicales vont de:
  - la simple réaction inflammatoire
  - à la rétraction quasi complète de la vessie,
  - en passant par la cystite hémorragique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Jérôme RINGAUD, Jean-François HETET, Olivier BOUCHOT. Prise en charge de la cystite radique. Prog Urol, 2004, 14, 4, 568-572

## Classification RTOG: morbidité génito-urinaire aiguë (1 à 90j)

- Grade 0: Pas de symptomatologie
- Grade 1: Pollakiurie diurne ou nocturne deux fois plus fréquente qu'avant le traitement. Dysurie et impériosité qui ne nécessitent pas de traitement
- Grade 2: Pollakiurie diurne ou nocturne moins fréquente que toutes les heures. Dysurie, impériosité ou spasme vésical nécessitant un anesthésique local.
- Grade 3: Pollakiurie avec impériosité au moins toutes les heures. Dysurie, douleur pelvienne ou spasme vésical nécessitant régulièrement et fréquemment des antalgiques. Hématurie importante avec ou sans émission de caillots.
- Grade 4: Hématurie nécessitant des transfusions. Obstruction vésicale aiguë non secondaire à une émission de caillots. Ulcération ou nécrose vésicale.
- Grade 5: Toxicité entraînant le décès du patient.

Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy  
Sean P. Elliott and Bahaa S. Malaeb. World J Urol. 2011 February; 29(1): 35-41.

## Classification RTOG: morbidité génito-urinaire tardive (> 3 mois)

- Grade 0: Pas de symptomatologie
- Grade 1: Atrophie épithéliale légère. Téliangiectasie mineure (hématurie microscopique)
- Grade 2: Pollakiurie modérée. Téliangiectasie généralisée. Hématurie macroscopique intermittente.
- Grade 3: Pollakiurie sévère et dysurie. Téliangiectasie généralisée sévère (souvent avec des pétéchies). Hématurie fréquente. Réduction de la capacité vésicale (< 150 cc).
- Grade 4: Nécrose. Vessie rétractée (capacité < 100 cc). Cystite hémorragique sévère.
- Grade 5: Décès directement en relation aux effets secondaires de la radiothérapie.

Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy  
Sean P. Elliott and Bahaa S. Malaeb. World J Urol. 2011 February; 29(1): 35-41.

## Classification CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) cystitis non infective

- Grade 1: Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence
- Grade 2: Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL
- Grade 3: Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated
- Grade 4: Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated
- Grade 5: Death

Evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\_4.03\_2010-06-14\_QuickReference\_8.5x11.pdf

## Hyperactivité vésicale

- Syndrome défini par la présence d'urgenterie
- Avec ou sans incontinence par urgenterie
- Habituellement avec pollakiurie et nycturie
- En l'absence d'infection ou de toute autre pathologie évidente

La cystite radique constitue une pathologie évidente

Abrams P et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the ICS. NeuroUrol Urodyn. 2002. 21: 167-78

## Physiopathologie

Vessie et radiothérapie

Le tissu vésical subit:

- destruction
- modification histologique

Selon une chronologie déterminée:

- Arrêt de la régénération urothéliale
  - Desquamation de l'épithélium sans régénération aboutit à des effractions de l'urothélium
  - Vessie vulnérable aux traumatismes et aux infections
  - Oedème, hyperhémie, inflammation de la muqueuse.
  - Ces réactions disparaissent généralement spontanément en 4 à 6 semaines après l'arrêt de l'irradiation.

(Morbidity génito-urinaire aiguë)

Jérôme RIGAUD, Jean-François HETET, Olivier BOUCHOT. Prise en charge de la cystite radique. Prog Urol, 2004, 14, 4, 568-572

## Physiopathologie

- Atteinte artériolo-capillaire sous-muqueuse
    - Après 6 mois à 2 ans
    - Fibrose de l'intima vasculaire responsable de l'oblitération des vaisseaux et d'une fibrose sous-muqueuse et musculaire.
  - Atrophie urothéliale
    - Hypoxie avec une hypovascularisation et une ischémie de la vessie
    - Fibrose et une atrophie du tissu vésical
    - Apparition d'une néo-vascularisation sous forme de télangiectasie.
    - Les lésions apparaissent progressivement et peuvent continuer d'évoluer même 10 ans après l'irradiation.
  - Au stade ultime on observe:
    - des rétractions vésicales par fibrose complète de la vessie
    - des ulcères pariétaux avec un risque de fistulisation voire à l'extrême des perforations spontanées de la vessie.
- (Morbidity génito-urinaire tardive)

Jérôme RIGAUD, Jean-François HETET, Olivier BOUCHOT. Prise en charge de la cystite radique. Prog Urol, 2004, 14, 4, 568-572

## Facteurs de risque

- La dose d'irradiation reçue (plus de 65 Grays)
- Le volume irradié
- Le schéma de fractionnement
- La technique d'irradiation (radiothérapie externe versus brachythérapie).

Jérôme RIGAUD, Jean-François HETET, Olivier BOUCHOT. Prise en charge de la cystite radique. Prog Urol, 2004, 14, 4, 568-572

## Fréquence

- Lésions vésicales après radiothérapie d'organes pelviens (gynécologique en particulier)
  - Il y a 20 ans: 15-20%.
  - Actuellement: de 5 à 10% à l'exclusion des irradiations vésicales pures pour tumeur de la vessie.
- Cependant, il est difficile d'estimer avec précision la fréquence exacte de cette pathologie du fait que la cystite radique peut apparaître très tardivement après l'irradiation (jusqu'à 10 ans).
- De plus il faut séparer les manifestations aiguës ayant une fréquence de près de 40% de celles survenant tardivement avec une fréquence de 5 à 10%.

Elliott SP and Malaeb BS. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. World J Urol. 2011 February; 29(1): 35-41.

## K prostate et irradiation

- Incidence
  - France: 53465 en 2012
- SEER data base
  - A 6 mois 37% des K de prostate sont irradiés
    - Radiothérapie externe = 26%
      - Dose classique = 60-68 Gy
      - RT conformationnelle 3D ou RT d'intensité modulée la dose = 78-84 Gy
    - Curiethérapie = 15%
      - Dose = 125-145 Gy

Elliott SP and Malaeb BS. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. World J Urol. 2011 February; 29(1): 35-41.

## K Prostate

	Patients n	Toxicité aiguë %	Toxicité tardive %	Facteurs pronostics
Schultheiss 1997 > 65 Gy	712	Grade ≥ 2 = 28,2	Grade ≥ 2 = 6	Dose axiale Tt hormonal SBAU obstructifs Toxicité aiguë
Boersma LJ 1998 70-78 Gy	130		Grade ≥ 3 = 8	
Peeters ST 2005 68 vs 78 Gy	669	68 Gy = 78 Gy Grade 2 = 41 Grade 3 = 13	68 Gy = 78 Gy Grade ≥ 2: 28,5 vs 30,2	SBAU préalable Tt hormonal Atcd de RTUP
Zelevsky MJ 2008 66-81 Gy	1571		A 10 ans Grade ≥ 2 = 15 Grade 3 = 3	Dose: Si 81 Gy 20% vs 12% avec dose <. Toxicité aiguë: 35%

## K Prostate

	Toxicité tardive %	
	RT externe	Curiethérapie
Elliott SP 2011 Revue	Grade 1 = 20-43 Grade 2 = 7-19 Grade 3 = 5-13	Grade 2 = 19-41
Langsenlehner T 2011	Grade 3 = 9,6	

## K Prostate

	Niveau irradiation	Toxicité génito urinaire tardive ≥ 2 %	
		Groupe 1: prostate	Groupe 2: prostate + VS + boost prostate
Michalsky JM 2010 RTOG 9406 3DCRT escalade dose	Niveau I = 68,4 Gy	24	19
	Niveau II = 73,8 Gy	22	16
	Niveau III = 79,2 Gy	18	21
	Niveau IV = 74 Gy	29	21
	Niveau V = 78 Gy	23	28
	Niveau I,II, III = 1,8 Gy par fraction Niveau IV et V = 2 Gy par fraction		

## K Prostate

- La toxicité tardive évolue avec le temps
  - Grade 2 = 15% à 3 ans et 19% à 5 ans  
(Zietman 2005)
  - Grade 3 = 5-7% à 31 mois et 12-13% à 51 mois  
(Lawton 1991, Peeters 2005, Peeters 2006)

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Prostate

- Les avancées en RT externe étaient sensées améliorer la spécificité de l'irradiation et réduire les effets secondaires
- Les radiothérapeutes en ont profité pour ↑ la dose d'irradiation pour un meilleur contrôle carcinologique mais une ↑ des effets secondaires
- L'escalade de dose de la RT avec modulation d'intensité (IMRT) a réduit la toxicité rectale mais augmenté la toxicité urinaire. (Zelevski 2008)

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Vessie

- Incidence
  - France: 11965 nouveau cas en 2012 (Inca 2013)
- Indications
  - Chirurgie = traitement de référence du cancer infiltrant (représente la moitié des cas):
    - Cystoprostatectomie totale chez l'homme
    - Exentération pelvienne antérieure chez la femme
  - Irradiation du K de vessie
    - Radiothérapie externe = 8%
    - Curiethérapie = rare

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Vessie

- RT (45-65 Gy de 3D-CRT) + chimiothérapie  
– 34-48% de guérison avec vessie en place à 5 ans  
(*Hussain 2004; Efsthathiou 2009; Hagan 2003*)

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Vessie

	Toxicité aiguë %	
	RT externe	Curiethérapie
Kouloulis V 2013	36 Gy en 6 fractions hebdo Grade I = 32,7 Grade II = 17,2	

## K Vessie

	Toxicité tardive %	
	RT externe	Curiethérapie
Hoskin 2005	PK > 1x/h = 50	
Elliott SP 2011 Revue	Grade 2 = 18-27 Grade 3 = 6-17	Grade 4 = 17
James ND 2012	Grade 3/4 = 27 + chimio = 36	
Huddart RA 2013	Grade 3/4 = 13 avec ou sans préservation vessie saine	

## K colorectal

- Incidence:
  - France = 42152 en 2012 (Inca 2013)
- Indications
  - 52% sont irradiés à 6 mois du diagnostic
  - RT externe préopératoire
  - Dose = 40-50 Gy
  - Améliore la survie sans augmenter les effets secondaires
  - Escalade de dose = meilleure réponse

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Colorectal

	Toxicité tardive %	
	RT externe	
Elliott SP 2011 Revue	Très peu documenté Problèmes vésicaux = 2-4% (Sauer 2004)	

## K Col Utérus

- Incidence
  - France : 3028 en 2012 (Inca 2013)
- Indications
  - Hystérectomie totale ou RT si stade IB à IIA
  - RT si ≥ IIB
    - RT externe 40-50Gy
    - + Curiethérapie à forte dose 20-40 Gy
  - A 6 mois du diagnostic 53% sont irradiées

S P Elliott and BS Malaeb. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. [World J Urol. 2011 February; 29\(1\): 35-41.](#)

## K Col Utérus

	Patients n	Toxicité tardive	
		Irradiation	Curiethérapie
Elliott SP 2011 Revue		Grade 1 et 2 le + svt dans 3 premières années Grade 1 + 2 = 28% + 17,4% à 5 ans Grade 3 = 7,7% après 3 ans, 9,3% à 5 ans + 0,34% chaque année Grade 3-4 = 1,3 -14,5% après 3 ans Non reportés dans beaucoup d'études	
Georg P 2013	225	Grade 1-4 = 19,5% à 27 mois 76% surviennent dans les 3 ans Durent pendant 20 mois, 61% résolu à 3 ans	Guidée par IRM

## K Corps Utérus

- Incidence
  - France = 7275 en 2012
- Indications
  - K localisé: Hystérectomie totale
  - K avancé ou récidive locale: Curiethérapie à haute dose ou RT externe conformationnelle 3D en adjuvant ; 46-50 Gy
  - 23% étaient irradiées à 6 mois en 2006

## K Corps Utérus

	Toxicité tardive
	Irradiation
Elliott SP 2011 Revue	Bas grade (1 le + svt) = 11-16% Pas de grade 3 ou 4 mais suivi < 5,5 ans Différence avec col liée à dose

## Quel bilan?

- Cytologie urinaire
- Cystoscopie avec biopsie si doute
  - Ecarter K vessie; télangiectasies
  - Apprécier l'état visuelle des parois vésicales si traitement chirurgical envisagé
  - Apprécier état des méats si reflux.
  - Recherche de nécrose, fistules
- Bilan urodynamique
  - Hypertonie vésicale
  - Réduction de capacité vésicale
  - Tonicité sphinctérienne

## Traitement

- Préventif
  - ↓ doses; ↓ volume (conformationnelle), fractionnement
- Symptomatique
  - Anticholinergiques (antalgiques, antiinflammatoires)
  - Oxygénothérapie hyperbare: à visée hémorragique mais améliore signes irritatifs
- Chirurgical: stade avancé, rétraction vésicale
  - Cystectomie et dérivations urinaires

## Conclusion

- Syndrome urgenterie-pollakiurie est fréquent après radiothérapie pelvienne
- Régressif en phase aiguë
- Problèmes + sérieux en phase tardive car associé à rétraction et hématurie
- Radiothérapie conformationnelle: progrès