



Associazione Italiana  
**Radioterapia Oncologica**  
Gruppo Interregionale  
Lazio/Abruzzo/Molise

# Le terapie di supporto in Radioterapia

## **Verso una Guida Pratica**

Lunedì 4 Dicembre 2017  
Centro Studi Cardello  
Via del Cardello 24 – Roma

## ***CISTITE ATTINICA***

***Cenni di patogenesi e strumenti  
di valutazione***

***Dr Antonella FONTANA***

[an.fontana@ausl.latina.it](mailto:an.fontana@ausl.latina.it)

***UOC RADIOTERAPIA OSP. SM Goretti-ASL LT***

# CISTITE ATTINICA

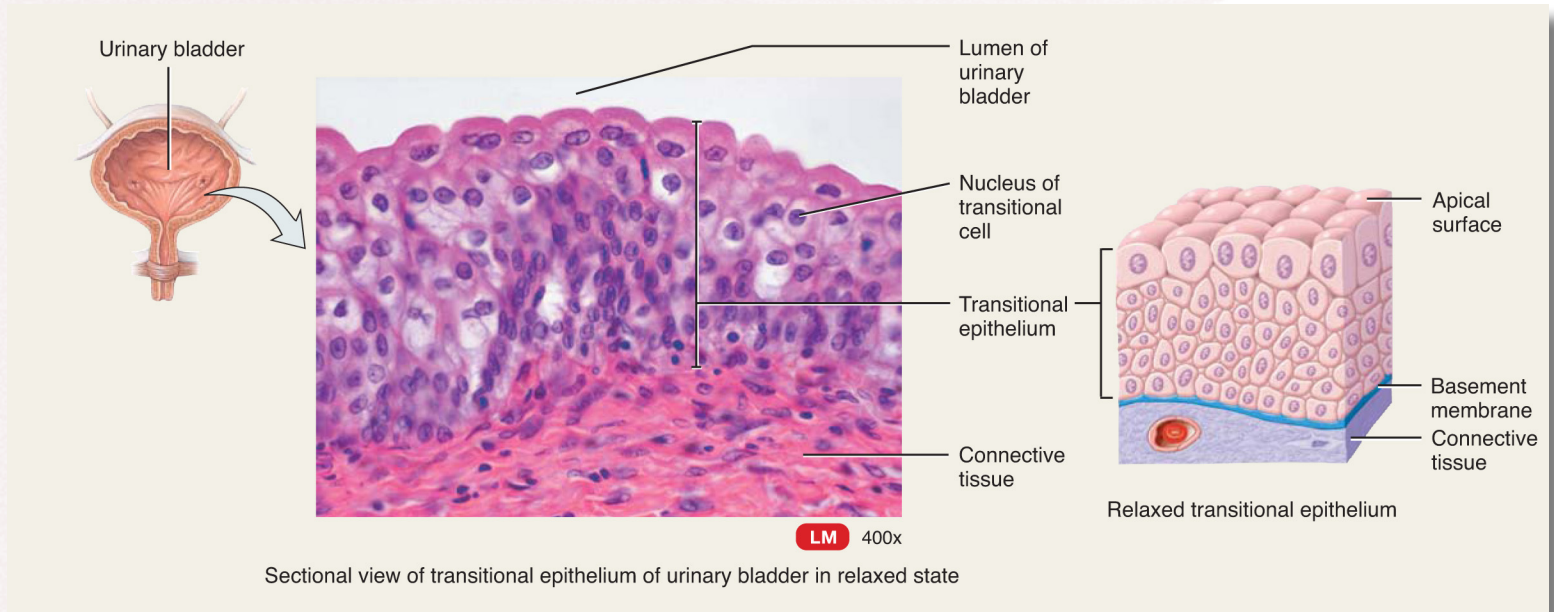
Rappresenta un **processo infiammatorio** della mucosa della vescica causato dal trattamento radiante sulla regione pelvica. Fa parte di una nuova entità nosologica denominata **pelvic radiation disease** definita come “problematiche transitorie o a lungo termine, di entità variabile da lieve a molto grave, originatesi nei tessuti sani come risultato del trattamento radioterapico di un tumore localizzato nella regione pelvica”.

*Andreyev HJ, Denham JW et al.*

*Defining pelvic radiation disease for the survivorship era.*

*Lancet Oncol 2010; 11: 310-312*

# Patogenesi della cistite attinica



- **Superficie mucosa**
- **Stroma mesenchimale**

# ***Patogenesi della cistite attinica***

## **Superficie mucosa**

congestione della mucosa  
con emorragie e/o  
ulcerazioni

Depositi di fibrina

## **Stroma mesenchimale**

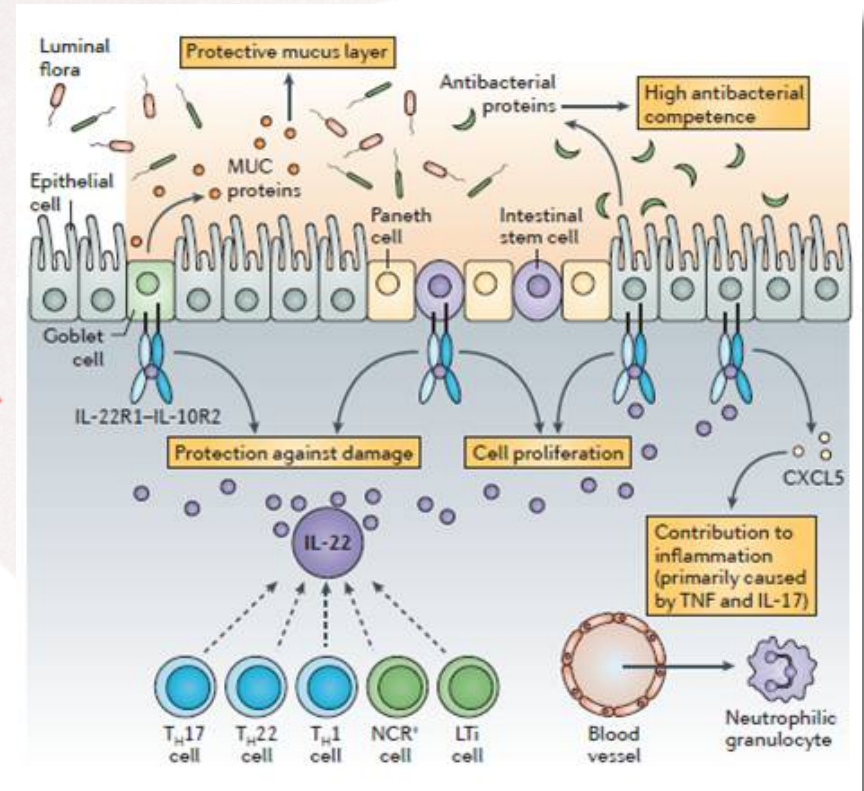
Infiltrazione leucocitaria  
interstiziale

**Alterazioni di tipo  
vasoreattivo**



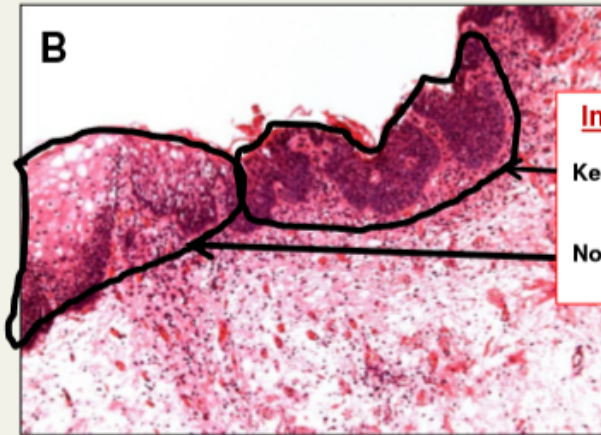
# *Patogenesi della cistite attinica*

TNF-alfa  
TGF-beta



Aumento della trombina e deposizione di fibrina

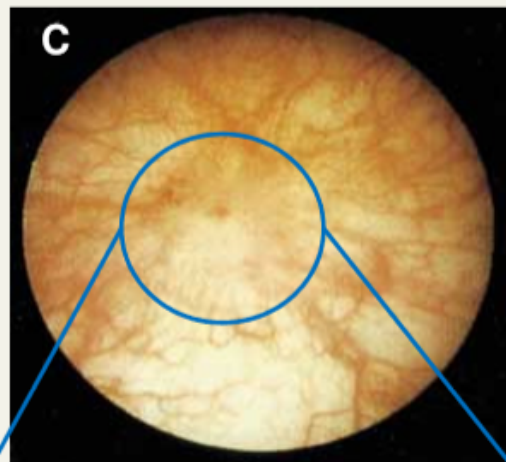
# Cystoscopic and hystologic appearance of Radiation cystitis



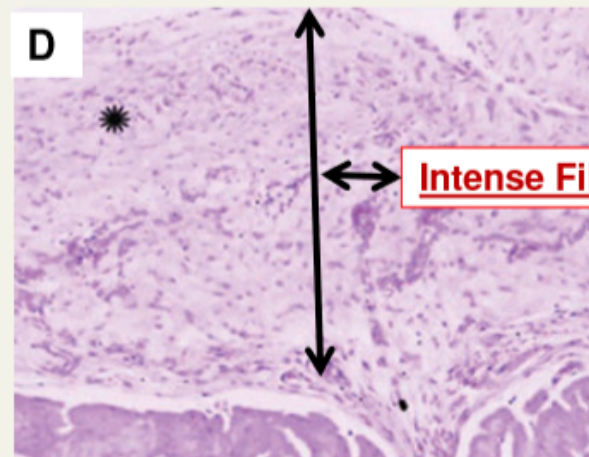
**Intense mucosal inflammation:**

Keratinising metaplasia

Non-keratinising metaplasia



**Bladder scar with radiating vessels**



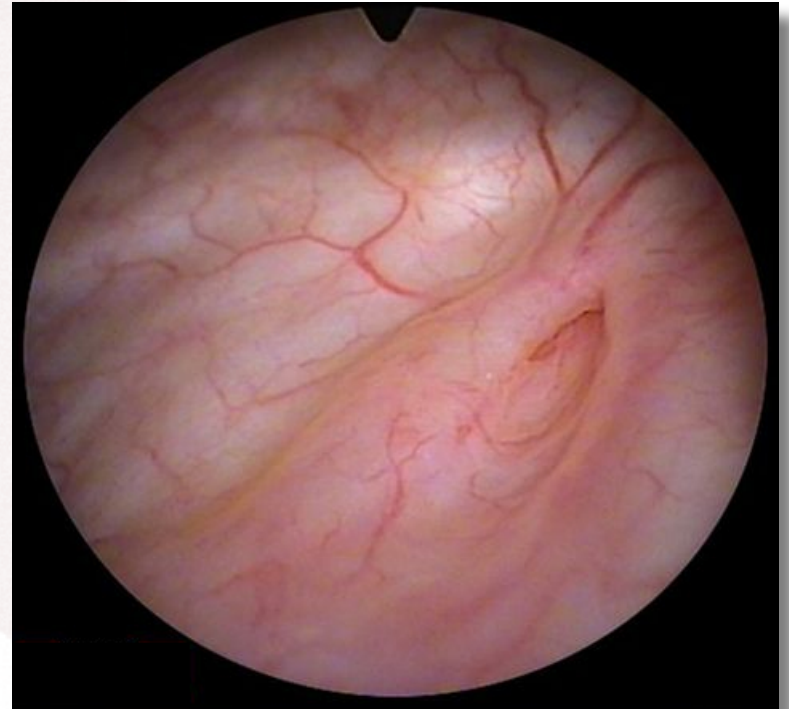
**Intense Fibrosis**

# ***Patogenesi della cistite attinica acuta***

Danno a livello delle cellule  
della mucosa

+

Danno a livello delle cellule  
endoteliali con fenomeni  
trombotici ed ischemici



**Aumento della trombina e deposizione di fibrina**

# ***Patogenesi della cistite attinica cronica***

- Ulcerazioni
- Teleangectasie
- Necrosi tissutale



**Cistite emorragica**



# ***Cistite attinica: Fattori correlati***

## **A FATTORI LEGATI AL PAZIENTE**

- età del paziente
- comorbilità (diabete mellito, patologie cardiovascolari)
- pregressa chirurgia
- presenza di sintomatologia prima di iniziare il trattamento radiante
- chemioterapia

***\*relazione tra tossicità acuta e sequele***

## **A FATTORI LEGATI ALLA TECNICA DI IRRADIAZIONE:**

- dose massima alla vescica
- relazione dose/volume

### **RTOG 0415 Study**

V15%  $\leq$  80Gy

V25%  $\leq$  75Gy

V35%  $\leq$  70Gy

V50%  $\leq$  65Gy



doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.090

**QUANTEC: ORGAN-SPECIFIC PAPER**

**Pelvis: Bladder**

## **RADIATION DOSE–VOLUME EFFECTS OF THE URINARY BLADDER**

AKILA N. VISWANATHAN, M.D., M.P.H.,\* ELLEN D. YORKE, PH.D.,† LAWRENCE B. MARKS, M.D.,‡  
PATRICIA J. EIFEL, M.D.,§ AND WILLIAM U. SHIPLEY, M.D.¶

\*Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA; †Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ‡Department of Radiation Oncology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; §Department of Radiation Oncology, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; ¶Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

**An in-depth overview of the normal-tissue radiation tolerance of the urinary bladder is presented. The most informative studies consider whole-organ irradiation. The data on partial-organ/nonuniform irradiation are suspect because the bladder motion is not accounted for, and many studies lack long enough follow-up data. Future studies are needed. © 2010 Elsevier Inc.**

**Bladder dose, toxicity.**

Table 1. Risk of late Grade 3 or greater bladder toxicity in patients treated for bladder cancer in selected series not included in Marks *et al.* (1)

Investigator	Patients (n)	Simulation imaging	Total dose (Gy)	Whole-bladder dose (Gy)	Partial-bladder dose (Gy)	Fraction size (Gy)	Fractions (n)	EQD2 (Gy)	Late Grade $\geq 3$ toxicity (%)
Duncan <i>et al.</i> (9)*	889	2D	55–57.5	55–57.5		2.75–2.88	20	60.2–63.8	17
Moonen <i>et al.</i> (10)*	15	3D	66	66		2	Last 8 b.i.d.	66	0
	25		66	66		2	Last 13 b.i.d.		31
Rödel <i>et al.</i> (11)*	186*	2D	45–69.4	45–69.4		1.8–2	25–33	45–69.4	4 <sup>†</sup>
Scholten <i>et al.</i> (12)*	123	2D	36	36		6	6 (2x/wk)	54	0
Mameghan <i>et al.</i> (13)*	330	2D	65	45–65		1.8–2.5	25–30	43.9–69	2 <sup>†</sup>
Perdona <i>et al.</i> (14)* <sup>‡</sup>	121	3D	65	65		1.8	35	63.4	4 <sup>†</sup>
Mangar <i>et al.</i> (15)* (CD)	154	3D	60–64	60–64	—	2	30–32	60–64	42
	75		60–64	48–52	12	2	24–26	52/60–64	23
Cowan <i>et al.</i> (16)* <sup>§</sup>	25	3D	52.5	52		2.63	20	56.3	4
PB	22		57.5		57.5	2.88	20	56.3–63.8	18
PB	16		55		55	3.44	16	57.1–64.9	6
Yavuz <i>et al.</i> (17) (CD)	87	3D	45/67.5	45	22.5	1.8/1.5 CB	35	43.9–65	1
Pos <i>et al.</i> (18) (CD)	47	3D	55	55	—	2/2.75 CB	20	40/55	9
			40	40	15				
Shipley <i>et al.</i> (19, 27) (CD)	157	2D	64–65	52–55	12–15	1.8/1.5–1.8	36–42	60.9–62.2	6

Abbreviations: EQD2 = equivalent dose in 2-Gy fractions, assuming  $\alpha/\beta = 6$ ; 2D = two-dimensional conventional simulation; 3D = CT-based three-dimensional planning; b.i.d. = twice daily; PB = all treatment fields included only part of bladder, as determined by primary tumor site using CT-based planning; CD = first phase included whole bladder followed by cone down to partial bladder with CT-based planning; CB = concomitant boost; CT = computed tomography.

\* Treatment to the whole bladder as localized with contrast or CT.

<sup>†</sup> Concurrent with chemotherapy.

<sup>‡</sup> Bladder in treatment fields; cone down from pelvic fields at median dose of 45 Gy.

<sup>§</sup> Grade 2 or greater toxicity reported.

# CISTITE ATTINICA

- **La dose di tolleranza per l'intera vescica è di 65 Gy ed è 80 Gy per i soli 2/3.**
- **I disturbi urinari compaiono in genere dopo una dose di 20Gy/2 Gy/die sulla vescica e regrediscono dopo 2-3 settimane dalla fine del trattamento.**
- **>20% dei pazienti sottoposti a trattamento radiante sulla regione pelvica possono sviluppare una cistite attinica**
- **9% ematuria macroscopica ricorrente**

*Martinez-Rodriguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O et al.*

*Practical Treatment approach of radiation induced cystitis.*

*Actas Urol Esp 2010; 34(7): 603-9*

# Valutazione della tossicità vescicale

## Scala RTOG/EORTC

ORGANO/ TESSUTO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
VESCICA	<p>Lieve atrofia epiteliale</p> <p>Teleangectasi e minime</p> <p>Ematuria microscopica</p>	<p>Moderato aumento della freq. Minzionale</p> <p>Teleangectasie Generalizzate</p> <p>Ematuria macroscopica</p>	<p>Severo aumento della freq. Minzionale</p> <p>Teleangectasie Generalizzate severe</p> <p>Ematuria macroscopica Persistente</p> <p>CV &lt;150cc</p>	<p>CISTITE emorragica Severa</p> <p>NECROSI</p> <p>Vescica contratta</p> <p>CV &lt;100 cc</p>	<p>MORTE Correlata agli effetti della RT</p>

# **Valutazione della tossicità vescicale**

## **Scala CTCAE**

### **Common Terminology Criteria for Adverse Events**

SINTOMO	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>CISTITE NON INFETTIVA</b> Ematuria Disuria Nicturia	Ematuria microscopica  Minimo aumento della freq.urinaria  Disuria lieve Nicturia lieve  Incontinenza di nuova insorgenza	Ematuria macroscopica moderata  Aumento della freq.urinaria  Disuria importante  Nicturia importante  <QOL	Ematuria macroscopica severa  Anemia, Trasfusioni Ospedalizzaz  Necessità di intervento di radiologia interventistica  <<QOL	Conseguenze Potenzialm. letali  Indicati interventi chirurgici urgenti

# **Valutazione della tossicità vescicale**

## **Scala CTCAE**

### **Common Terminology Criteria for Adverse Events**

<b>SINTOMO</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>DOLORE APPARATO URINARIO</b>	Lieve  Osservazione	Moderato  Catetere vescicale	Severo	Conseguenze Potenzialm. letali  Indicati interventi chirurgici urgenti
<b>INCONTINENZA URINARIA</b>	Occasionale (solo con tosse, starnuti ecc)	Spontanea, pannoloni	Necessario intervento chirurgico	Conseguenze Potenzialm. letali  Indicati interventi chirurgici urgenti

# SOMA Late Radiation Morbidity Scoring Criteria

## BLADDER / URETHRA

<b>Subjective</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
- Dysuria	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Constant & excruciating
- Frequency	3-4hour interval	2-3 hour interval	1-2 hour interval	Hourly
- Hematuria	Occasional	Intermittent	Persistent with clot	Refractory
- Incontinence	Occasional	Intermittent	Daily; ≤ 2 pads	constant
- Decreased stream	Occasional	Intermittent	Persistent	Complete obstruction
<b>Management</b>				
- Dysuria	Occasional non-narcotic	Occasional non-narcotic	Narcotic	Surgical intervention
- Frequency	Occasional non-narcotic	Occasional steroids	Steroids hyperbaric oxygen	Surgical intervention
- Hematuria	Iron therapy	Occasional transfusion Or cauterization	Frequent transfusion Or cauterization	Surgical intervention
- Incontinence	Occasional pads	Intermittent pads	Constant use of pads or self-catherization	Permanent catheter
- Decreased stream	No self-catherization	< daily self-catherization	≥ daily self-catherization dilatation	Permanent catheter, Surgery



	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicole al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese Le è mai capitato di dover mangiare in più tempi?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario Le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare ad urinare la notte?	0	1	2	3	4	5

**I-PSS**: documentazione oggettiva della frequenza dei sintomi nella prospettiva del paziente con una domanda su qualità di vita

**PUNTEGGIO TOTALE**

**0-7: sintomi lievi**

**8-19: sintomi moderati**

**20-35: sintomi severi**

	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così Così	Relativamente Insoddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della Sua vita con la Sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

# ***Conclusioni***

- Nella cistite acuta si verificano fenomeni di tipo vasoreattivo: congestione della mucosa con possibili emorragie e/o ulcerazioni con depositi di fibrina e più in profondità alterazioni dello stroma mesenchimale causate da infiltrazione leucocitaria interstiziale.
- Nella cistite cronica la mucosa vescicale va incontro ad ulcerazioni irregolari, teleangectasie.
- Scale di valutazione della tossicità vescicale: non ci sono prove della superiorità di una scala rispetto alle altre anche se in ambito radioterapico la più utilizzata è la scala RTOG.