

Academia Oamenilor de Știință din România

RAPORT DE ACTIVITATE FINAL

**THE EFFICIENCY OF HYALURONIC ACID IN THE
MANAGEMENT OF RADIATION INDUCED CYSTITIS**

Director de proiect:

Prof. Dr. Dan Mischianu

Conf. Dr. Ovidiu Bratu

Membru Corespondent al AOSR

Membru asociat al AOSR

Cercetători:

Asist. Univ.Dr. Dan Spînu

Asist.Univ.Dr. Dragoș Marcu

Dr. Oprea Ioana

Decembrie 2018

Sindromul dureros vezical, cunoscut și ca cistita interstițială reprezintă o patologie cronică dizabilantă, afectând profund calitatea vieții pacienților și fiind o provocare diagnostică și de tratament pentru medicii implicați. Conform definiției Societății pentru Urodinamică afecțiunea în sine este caracterizată prin senzație dureroasă, discomfort, presiune simțite în regiunea suprapubiană (vezicală), asociate cu simptomatologie de tract urinar inferior. Acestea trebuie să fie prezente cu cel puțin 6 luni înaintea unei infecții urinare sau orice altă cauză cu simptomatologie similară să fie exclusă.

Cistita radică, ca și entitate clinică aparte împrumută majoritatea semnelor și simptomelor sindromului dureros vezical, cu câteva mici excepții, cea mai importantă fiind evident expunerea în antecedente la radiații.

În ceea ce privește mecanismul fiziopatologic, acesta este identic cu cel din cistita interstițială, respectiv afectarea stratului de glicozaminoglicani din epiteliul vezical, această deficiență punându-se în evidență prin testul de senzitivitate la clorură de potasiu, testul Parson sau prin răspunsul favorabil la terapia de recuperare a stratului epitelial.

Cistita radică este o patologie importantă, ce poate influența în mod negativ calitatea vieții pacienților datorită numeroaselor manifestări clinice pe care le poate induce. Deseori această complicație a radioterapiei pelvine se dovedește a fi o adevărată provocare pentru medici în ceea ce privește managementul terapeutic, în special în cazul pacienților care ajung să prezinte hematurie recurentă, uneori severă și cu risc vital, situații în care se impune tratamentul chirurgical prin abord endoscopic, în scop hemostatic.

Conform datelor existente în literatura de specialitate se estimează că incidența acestei complicații variază între 20% și 80%, aceste diferențe corelându-se cu tehnica de radioterapie, precum și cu doza totală administrată. Astfel, există studii în care se precizează că doza maximă admisă pentru ca riscul de complicații genito-urinare să fie sub 5% este de 65 Gy. Creșterea dozei totale peste această valoare se asociază cu o creștere importantă a riscului de

complicații, estimându-se că pentru o doză totală de 80 Gy riscul complicațiilor urinare să fie de peste 50%.

Dezvoltarea tehnicilor de radioterapie ghidată imagistic a dus la scăderea incidenței complicațiilor asociate prin reducerea ariilor tisulare expuse. Cu toate acestea, nu sunt rare cazurile în care pacienții care urmează radioterapie ghidată imagistic pentru diferite neoplazii pelvine ajung să prezinte simptome precum disurie, imperiozitate micțională, polakiurie, senzație de golire incompletă a vezicii urinare sau hematurie, aceste manifestări fiind rezultatul afectării colului vezical sau a uretrei.

Principalul mecanism implicat în apariția cistitei radice este alterarea integrității stratului de glicozaminoglicani de la nivelul uroteliului vezical, care favorizează expunerea prelungită a fibrelor musculare, a filetelor nervoase, a celulelor interstițiale și a capilarelor aflate sub mucoasa vezicală la urină și la compușii toxici ai acesteia.

Această expunere determină inițial apariția unor modificări de tip inflamator care explică simptomatologia de tip iritativ și ulterior la apariția unor modificări de tip fibrotic, rezultând astfel o vezică urinară inextensibilă, cu capacitate redusă. Asocierea dintre cele două elemente (alterarea stratului de glicozaminoglicani și expunerea prelungită la compușii toxici din urină) vor duce în timp la alterarea inervației vezicale, pacienții prezentând reacții exagerate, de tipul hipersensibilității vezicale sau durere, la stimuli normali precum umplerea vezicală.

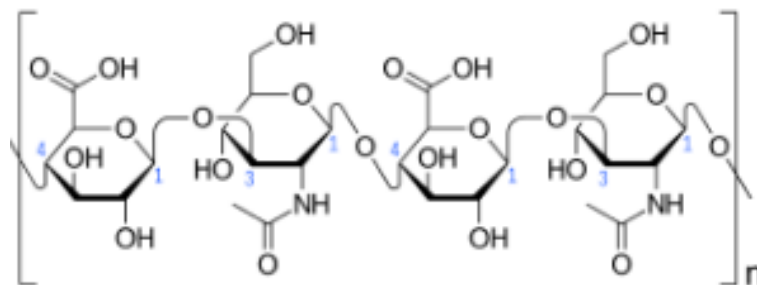


Fig. 1. Acidul hialuronic – formula chimică (sursă Wikipedia)

Principalele molecule existente la nivel european folosite atât în tratamentul cistitei interstițiale, dar și în tratamentul cistitei radice sunt enumerate în tabelul de mai jos (tabel 1). Studii efectuate multicentric privind eficacitatea și siguranța comparativă a acestor produse au arătat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește ameliorarea sau dispariția simptomatologiei, concluzionând că produsul cel mai bun, din cele menționate mai jos, este acela care este cel mai la îndemână sau acela care asigură un bun raport cost-beneficiu.

Intravesical agent/active substance	Trade name	Composition
(HA) sodium hyaluronate	Cystistat®	40 mg HMW-HA (0.08 %) / 50 mL
	Hyacyst®	40/120 mg HA (0.08/0.24 %) / 50 mL
	Uromac®	100 mg LMW HA (0.2 %) / 50 mL
(CS) Chondroitin sulphate	Gepan instill®	80 mg CS (0.2 %) / 40 ml
	Uracyst®	400 mg CS (2 %) / 20 ml
HA/CS	Ialuril®	800 mg LMW-HA (1.6 %)/1g CS (2%) / 50 mL
(DMSO) Dimethyl sulfoxide	Rimso-50®	27 g DMSO (5.4 %) / 50 ml
(PPS) Pentosan polysulphate sodium	Cyst-u-ron®	300 mg PPS (1 %) / 30 ml

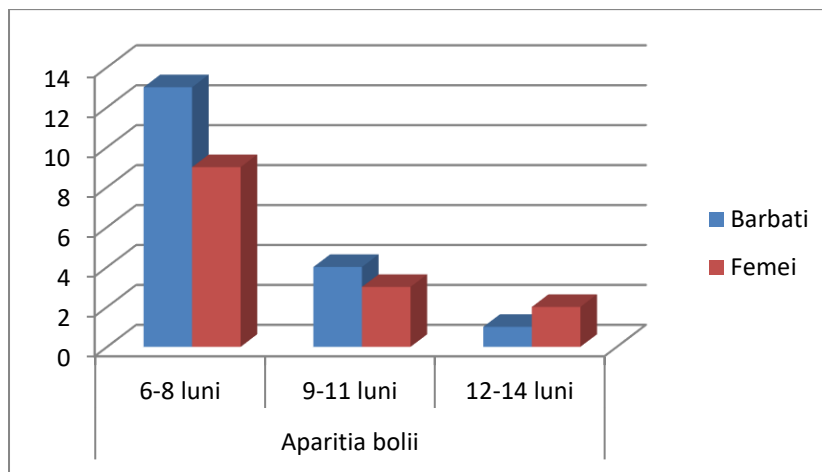
Tabel 1. Preparate folosite în Europa în tratamentul cistitei radice și interstițiale (HA – sodium hyaluronate (hyaluronic acid), CS – Condroitin sulfat, PPS – Pentosan polysulphate sodium, DMSO – Dimethyl sulfoxide, HMW – High molecular weight, LMW – Low molecular weight)

Acidul hialuronic este un element important al stratului de glicozaminoglicani de la nivelul mucoasei vezicale, cu potențial efect modulator asupra procesului inflamator apărut în urma radioterapiei, limitând astfel simptomatologia cistitei radice și facilitând o recuperare mai rapidă.

Cu toate că rolul acestuia a fost dovedit de numeroase studii în managementul cistitei interstițiale, în ceea ce privește utilitatea lui în tratamentul cistitei radice există puține studii care să certifice siguranța și eficacitatea sa.

Designul studiului

În acest studiu am înrolat 32 de pacienți cu cistită radică (grad II-III – conform Radiation Therapy Oncology Group), 18 dintre aceștia fiind de sex masculin. Din cei 18 pacienți de sex masculin, 10 pacienți au efectuat radioterapie pentru adenocarcinom prostatic, iar ceilalți 8 pentru neoplasm rectal. În ceea ce privește lotul de pacienți de sex feminin, cele 14 paciente au efectuat radioterapie pentru neoplasm de col uterin. Timpul mediu de debut al simptomatologiei de la momentul finalizării radioterapiei a fost de 7,5 luni, variind între 6 și 14 luni, iar doza totală de radiații a variat între 70 și 82 Gy. (Tabel 2)



Tabel 2. Distribuția pe sexe și momentul apariției bolii

Nu există nicio legătură statistică între apariția cistitei radice și tipul de neoplasm, precum nici între sexul pacienților sau vârsta acestora, în general ultimul parametru ținând cont de vârsta apariției bolii de bază pentru care pacienții au făcut radioterapie. În cazul adenocarcinomului de prostată spre exemplu am observat că intervenția chirurgicală în antecedente nu modifică procentual apariția cistitei radice.

Protocolul diagnostic a avut ca scop excluderea unor patologii ale aparatului urinar cu simptomatologii similare (infecții ale tractului urinar, litiază urinară, formațiuni tumorale, ulcer Hunner) și a presupus efectuarea următoarelor investigații: anamneză, sumar urină, urocultură, citologie urinară, markeri inflamatori, investigații imagistice (radiografie reno-vezicală, urografie intravenoasă sau examinare computer tomograf cu substanță de contrast), cistoscopie (s-a efectuat în toate cazurile).

75% din pacienți au prezentat cistită radică de grad III, acuzând simptomatologie de tip iritativ (nocturie, imperiozitate micțională, disurie, senzație de golire incomplete a vezicii urinare) și hematurie recurentă. Simptomatologia a fost evaluată pe baza următoarelor chestionare: Interstitial Cystitic Symptoms index și Interstitial Cystitic Problem Index (Tabel 3). Menționăm că aceste chestionare sunt utilizate și după finalizarea protocolului terapeutic pentru a evalua eficiența tratamentului. Examinarea cistoscopică a relevat în cazul acestor pacienți cu cistită de grad III o mucoasă vezicală edemațiată, congestivă, friabilă, ușor sângerândă la atingerea cu cistoscopul și numeroase teleangiectazii. În ceea ce privește restul pacienților (cistită de grad II) examinarea cistoscopică a decelat mai puține modificări comparative cu cele întâlnite în cazul pacienților cu cistită de grad III, de asemenea simptomatologia fiind mai puțin pregnantă.

Interstitial Cystitis (IC) Symptom and Problem Questionnaire

Assessing IC

To help your physician assess your IC symptoms, please put a check mark next to the most appropriate response to each of the questions shown below. Then add up the numbers to the left of the check marks and write the total below.

IC symptom index

During the past month:

Q1. How often have you felt the strong need to urinate with little or no warning?

- 0. Not at all
- 1. Less than 1 time in 5
- 2. Less than half the time
- 3. About half the time
- 4. More than half the time
- 5. Almost always

Q2. Have you had to urinate less than 2 hours after you finished urinating?

- 0. Not at all
- 1. Less than 1 time in 5
- 2. Less than half the time
- 3. About half the time
- 4. More than half the time
- 5. Almost always

Q3. How often did you most typically get up at night to urinate?

- 0. None
- 1. Once
- 2. 2 times
- 3. 3 times
- 4. 4 times
- 5. 5 or more times

Q4. Have you experienced pain or burning in your bladder?

- 0. Not at all
- 1. A few times
- 2. Almost always
- 3. Fairly often
- 4. Usually

Add the numerical values of the checked entries; total score: _____.

IC problem index

During the past month, how much has each of the following been a problem for you:

Q1. Frequent urination during the day?

- 0. No problem
- 1. Very small problem
- 2. Small problem
- 3. Medium problem
- 4. Big problem

Q2. Getting up at night to urinate?

- 0. No problem
- 1. Very small problem
- 2. Small problem
- 3. Medium problem
- 4. Big problem

Q3. Need to urinate with little warning?

- 0. No problem
- 1. Very small problem
- 2. Small problem
- 3. Medium problem
- 4. Big problem

Q4. Burning, pain, discomfort, or pressure in your bladder?

- 0. No problem
- 1. Very small problem
- 2. Small problem
- 3. Medium problem
- 4. Big problem

Add the numerical values of the checked entries; total score: _____.

Tabel 3. Interstitial Cystitic Symptoms index și Interstitial Cystitic Problem Index (chestionarul de evaluare în cadrul studiului, var. în limba engleză; acesta s-a completat de către medicii implicați în proiect, la fiecare pacient, în momentul includerii în studiu și la finalul medicației)

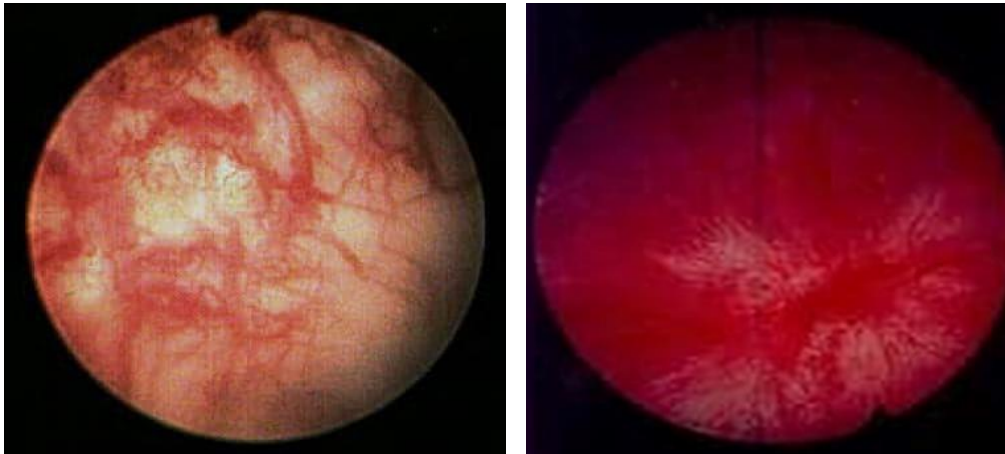


Fig. 2. Aspecte cistoscopice de cistită radică, unde se observă mucoasă vezicală edemațiată, congestivă, friabilă, și numeroase teleangiectazii

Pacienții au fost împărțiți în două loturi de studiu, neținând cont de sexul acestora, de vârstă sau de tipul de neoplasm pentru care au făcut radioterapie. Lotul care nu a primit ca și tratament instilații cu acid hialuronic este considerat martor. Pentru că simptomatologia aferentă cistitei radice este suficient de supărătoare, lotul martor nu a primit placebo, de aceea acești pacienți vor beneficia de tratament simptomatic, de tip antiinflamator nesteroidian, antialgic, antispastic, antimuscarinic sau hemostatic acolo unde va fi cazul. Dacă hematuria este persistentă sau totală și necesită intervenție chirurgicală în scop hemostatic, vom menționa acest lucru în studiu, dar nu va fi criteriu de excludere.

Astfel, cei 32 de pacienți cu cistită radică au fost grupați în lotul martor, 15 pacienți, respectiv în lotul de medicație cu acid hialuronic 17 pacienți.

Protocolul terapeutic la cei 17 pacienți a presupus efectuarea de instilații intravezicale cu acid hialuronic 40 mg săptămânal timp o lună, apoi lunar timp de două luni. Înainte de efectuarea instilației pacienții au fost sfătuiți să urineze, iar ulterior să evite urinarea timp de o

oră. La finalul celor trei luni de tratament s-a efectuat cistoscopie de control pentru a evalua impactul tratamentului cu acid hialuronic asupra mucoasei vezicale și implicit, a simptomatologiei.

Lotul martor, 15 pacienți au primit următoarea medicație: drotaverină cpr. 80 mg, 3 cpr/zi 10 zile pe lună, ibuprofen sup. 100 mg, 1 sup/zi 10 zile pe lună, solifenacin cpr 5 mg, 1 cpr/zi 3 luni și la nevoie sau de necesitate s-a administrat Vitamina K, Etamsilat și Fitomenadionă, câte 2 fiole/zi, la pacienții cu hematurie macroscopică, până la dispariția acesteia.

Rezultate

Lot studiu

La momentul începerii studiului, din cei 17 pacienți care au primit acid hialuronic ca și tratament (lot studiu), 15 au avut între 15-19 puncte (IC symptom index) și numai 2 pacienți între 10-14 puncte, acest aspect relevând evident o simptomatologie acută și zgomotoasă. De asemenea, 14 pacienți au avut între 10-16 puncte (IC problem index) și doar 3 pacienți între 5-9 puncte.

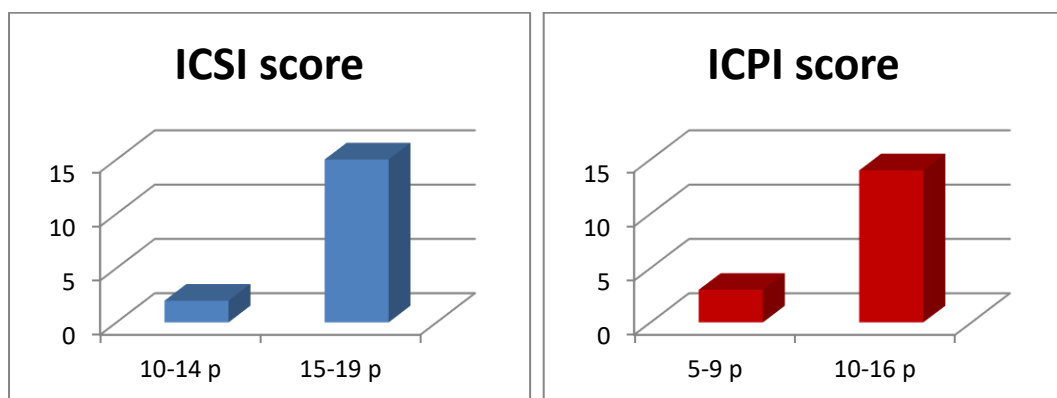


Fig. 3. Lot studiu inițial – ICSI și ICPI scores funcție de nr. de pacienți (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

La finalul studiului, după administrarea de acid hialuronic, la chestionarul ICSI doar un pacient a avut între 15-19 puncte, 5 pacienți între 10-14 puncte și 11 pacienți au avut între 5-9 puncte (categorie cu zero pacienți la începutul studiului).

De asemenea, în lotul de studiu, la final ICPI a arătat următoarele date: un singur pacient a avut între 10-16 puncte, 9 pacienți între 5-9 puncte și 7 pacienți cu 0-4 puncte (categorie cu zero pacienți la începutul studiului).

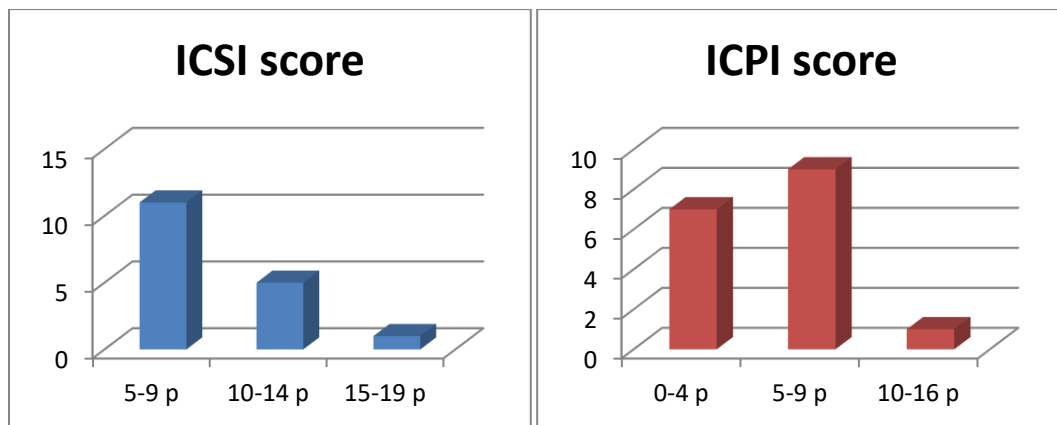


Fig. 4. Lot studiu final – ICSI și ICPI scores funcție de nr. de pacienți (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

În lotul de studiu, comparativ, de la începerea tratamentului cu acid hialuronic și până la finele perioadei de urmărire, respectiv 3 luni s-au observat următoarele aspecte: per ansamblu scorurile s-au îmbunătățit remarcabil, cu diminuarea întregii simptomatologii și cu îmbunătățirea calității vieții pacienților. Scorul a migrat către categoria 0-4 puncte, unde inițial nu se încadra nici un pacient.

Deși nu este menționată în chestionarele de mai sus, hematuria a dispărut la 16 din 17 pacienți, la un singur pacient a rămas o hematurie microscopică decelabilă la sumarul de urină la finele studiului.

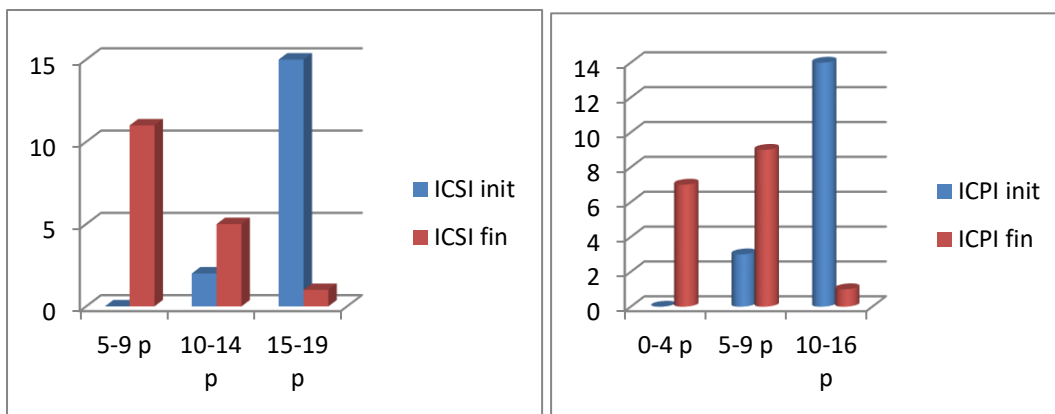


Fig. 5. Lotul de studiu – ICSI și ICPI scores, comparativ la începutul și la finalul administrării terapiei cu acid hialuronic (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

Lot martor

În lotul martor, unde și simptomatologia a fost mai suportabilă, din 15 pacienți, 10 au avut între 10-14 puncte, 4 pacienți între 15-19 puncte și numai un pacient a avut între 5-9 puncte la IC symptom index. În ceea ce privește IC problem index, 11 pacienți s-au aflat în intervalul 5-9 puncte, 3 între 10-16 puncte și unul singur între 0-4 puncte. Se observă o pondere mai mare a pacienților cu simptomatologie moderată în lotul martor, comparativ cu lotul de studiu, acesta fiind și motivul pentru care ei au fost incluși în acest lot.

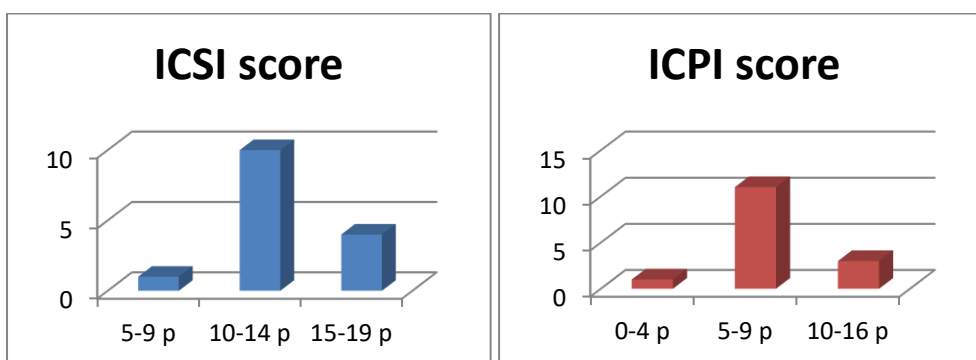


Fig. 6. Lot martor inițial – ICSI și ICPI scores funcție de nr. de pacienți (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

După administrarea tratamentului în cadrul lotului martor, medicație simptomatică și conform schemei de tratament descrisă la design-ul studiului, situația celor 15 pacienți era următoarea: la scorul simptomatologiei ICSI, 4 pacienți cu 5-9 puncte, 9 pacienți între 10-14 puncte și doi pacienți între 15-19 puncte. În cadrul ICPI, între 0-4 puncte am avut 3 pacienți, între 5-9 puncte 8 pacienți și 4 pacienți s-au încadrat în grupa de 10-16 puncte.

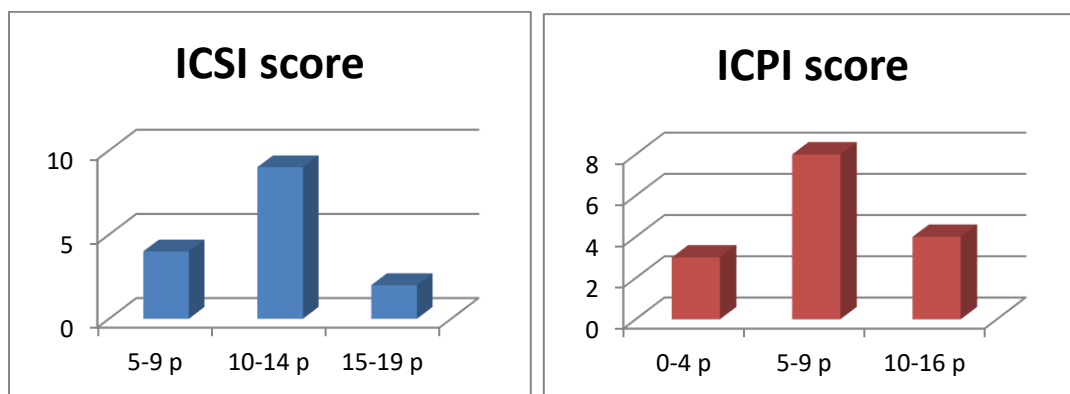


Fig. 7. Lot martor final – ICSI și ICPI scores funcție de nr. de pacienți (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

În lotul martor, comparativ, de la începerea tratamentului simptomatic (fără acid hialuronic) și până la finele perioadei de urmărire, respectiv 3 luni s-au observat următoarele aspecte: per ansamblu scorurile s-au îmbunătățit doar la câțiva pacienți, existând totuși pacienți cu simptomatologie severă. Ba mai mult, grupul de pacienți cu simptomatologie severă a crescut cu un pacient.

Numărul de pacienți cu simptomatologie moderată s-a modificat nesemnificativ, toate aceste aspecte ducând la concluzia că ameliorarea simptomatologiei s-a făcut mai degrabă prin vindecarea sau refacerea naturală a epitelului vezical decât prin efectul propriu-zis al tratamentului.

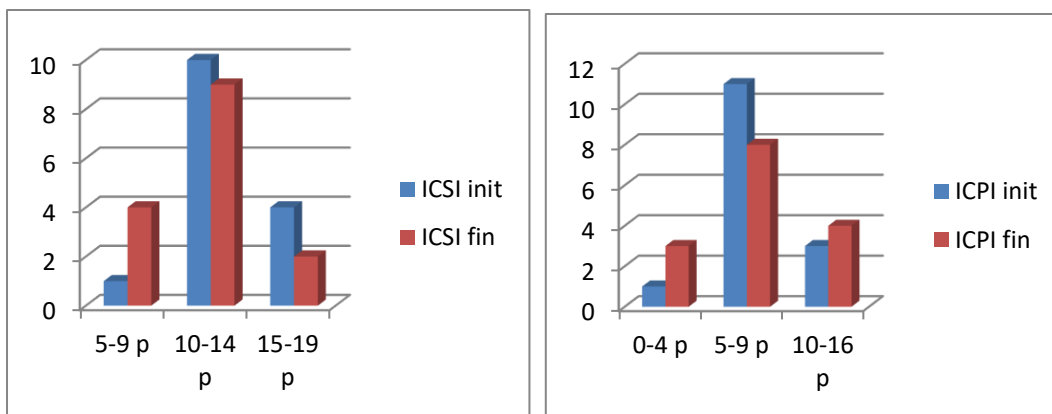


Fig. 8. Lotul martor – ICSI și ICPI scores, comparativ la începutul și la finalul administrării terapiei simptomatice (fără acid hialuronic), (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

Încadrarea în grupele de punctaj s-a efectuat în funcție de severitatea simptomatologiei și de efectul acesteia asupra calității vieții pacienților. Spre exemplu, punctajele între 15-19 în cadrul ICSI, respectiv între 10-16 puncte la ICPI corespund unei simptomatologii severe, după cum 5-9 puncte la ICSI sau 0-4 puncte la ICPI corespund unei simptomatologii ușoare sau cvasinormale (am considerat acest termen în funcție de răspunsul pacienților, acolo unde un anumit tip de simptomatologie, minoră, nu interferă cu calitatea vieții acestora).

La finalul studiului, din punct de vedere clinic, se observă un beneficiu net în cazul tratamentului cu acid hialuronic față de lotul martor.

Doi pacienți au necesitat intervenție chirurgicală de necesitate, respectiv controlul hemostazei endoscopic (TUR-V hemostatic), iar din aceștia unul singur a necesitat reintervenția chirurgicală minim invazivă (endoscopică), pe perioada studiului.

Beneficiul tratamentului cu acid hialuronic din punct de vedere al simptomatologiei generale (respectiv al chestionarelor folosite) și impactul asupra calității vieții este de necontestat. Graficele de mai jos arată sugestiv ameliorarea și/sau dispariția simptomatologiei în cazul tratamentului cu acid hialuronic.

Interesant ar fi fost dacă ar fi existat un lot de studiu care să primească și acid hialuronic și tratament simptomatic. Probabil că beneficiul ar fi fost cumulat, dar mărimea loturilor de studiu, respectiv numărul destul de redus al pacienților nu a permis acest lucru.

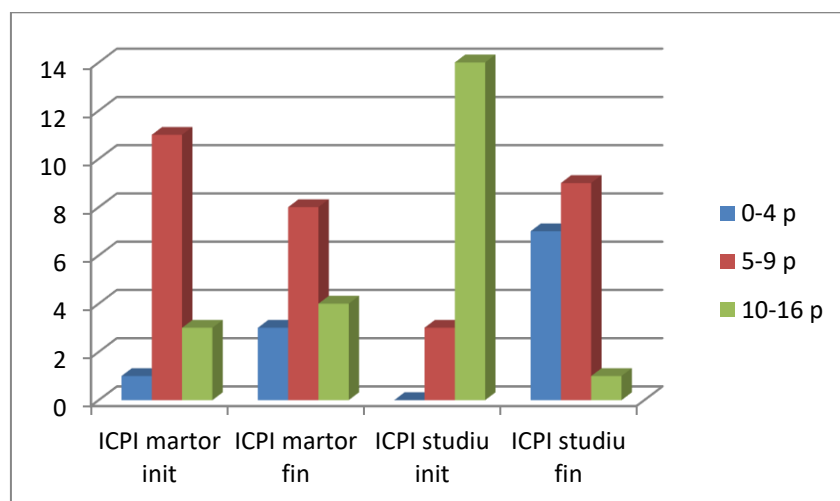
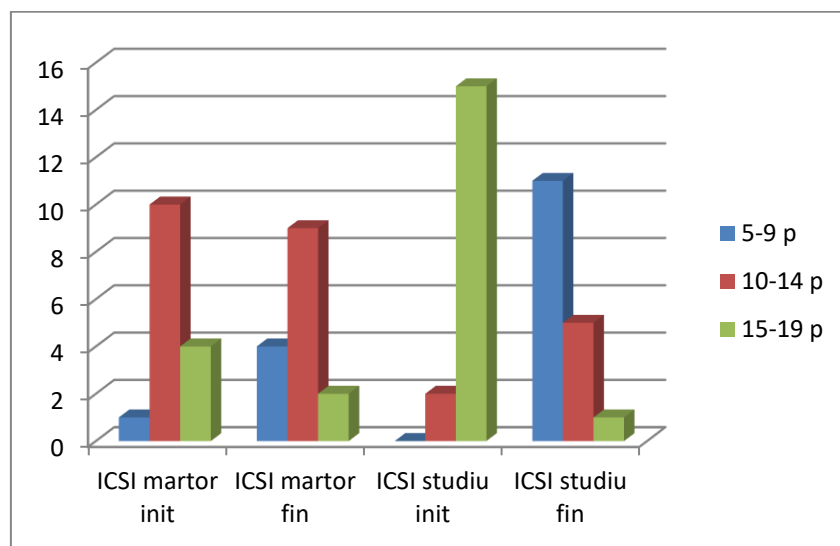


Fig. 9, 10. Beneficiul tratamentului cu acid hialuronic, comparativ cu medicația simptomatică (ICSI – IC symptom index, ICPI – IC problem index)

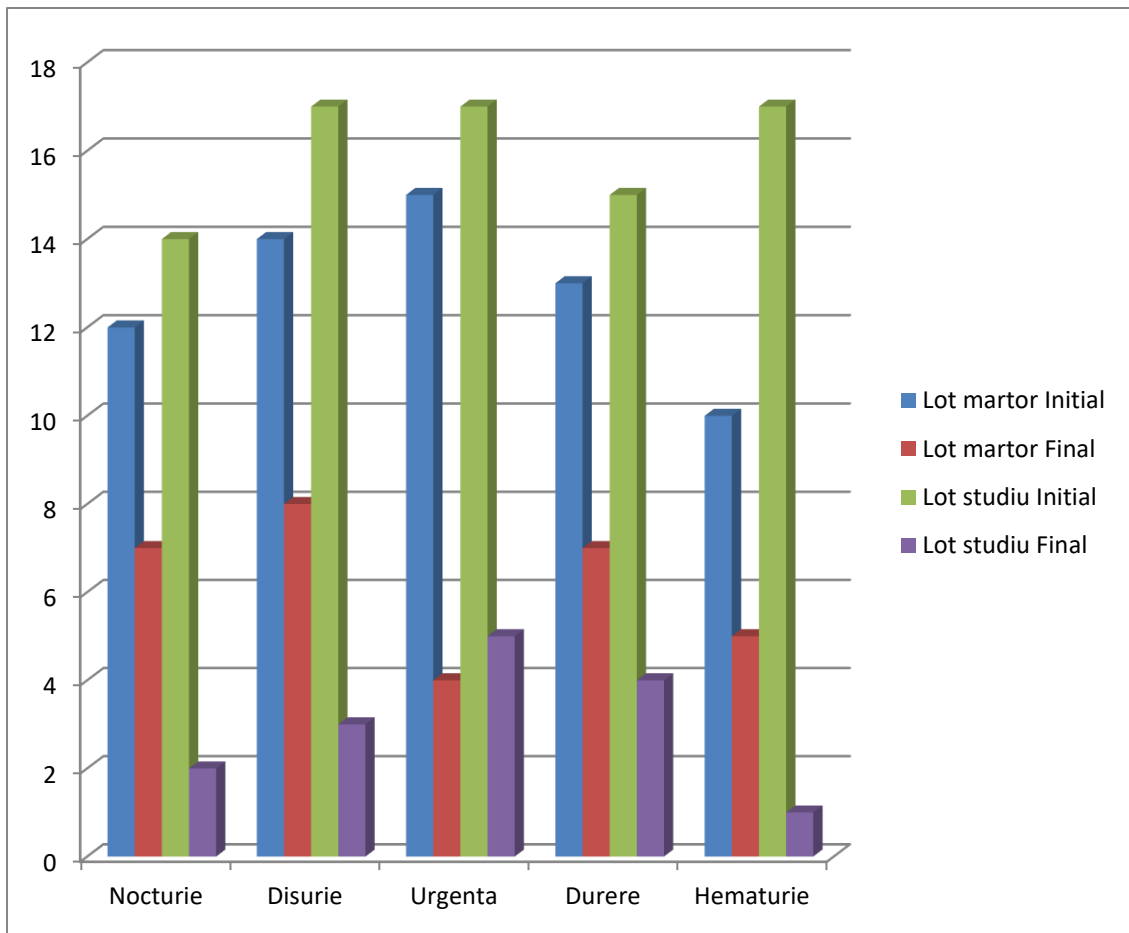


Fig. 11. Beneficiul tratamentului cu acid hialuronic comparativ cu medicația simptomatică în funcție de fiecare simptomatologie, în lotul martor și de studiu

Așa cum arată graficul de mai sus, se observă că acidul hialuronic reduce semnificativ fiecare simptom din cadrul cistitei radice, comparativ cu medicația simptomatică. De exemplu, disuria sau urinarea dificilă se ameliorează/dispare la 82% din pacienții din lotul de studiu față de numai aproximativ 43% în lotul martor. Nocturia se ameliorează/dispare la peste 85% dintre pacienții care au beneficiat de tratament cu acid hialuronic față de aproximativ 42% la cei cu medicație simptomatică.

Cel mai evident beneficiu al tratamentului instilațional se observă însă în ceea ce privește hematuria macroscopică, unde simptomatologia s-a remis în 94% din cazuri, spre deosebire de 50% în lotul martor.

Vom analiza în continuare, chiar dacă termenul de finalizare al studiului va fi depășit, dacă beneficiile administrării acidului hialuronic se mențin, care vor fi ratele de recidivă a simptomatologiei și a leziunilor uroteliale.

Cert este că lotul de studiu este relativ mic, dar rezultatele obținute sunt satisfăcătoare. Vom continua să administrăm acidul hialuronic, în doza specificată în designul studiului în cazul cistitei radice.

Am dori să menționăm că studiul și rezultatele acestuia sunt în curs de publicare într-un articol ISI cu IF peste 1,5, întreaga contribuție științifică fiind evident sub egida Academiei Oamenilor de Știință din Romania.

Contribuția echipei de cercetare la studiu a fost următoarea: administrarea chestionarelor, anamneza și strângerea datelor s-au efectuat de către Dr. Spînu Dan, Dr. Marcu Dragoș și Dr. Oprea Ioana. Sistematizarea și interpretarea datelor s-au efectuat de către Prof. Dr. Dan Mischianu și Conf. Dr. Ovidiu Bratu. Echipele operatorii (în cadrul cistoscopiilor și a intervențiilor endoscopice de necesitate) au fost formate din toți membrii echipei, iar anestezia a fost asigurată de Dr. Oprea Ioana.

Bibliografie:

1. Baveling MJ, Langendijk JA, Beukema JC, Mourits MJ, Reyners AK, Pras E. Health-related quality of life and late morbidity in concurrent chemoradiation and radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Gynecol Oncol*, 2011, 22(3): 152-160
2. Browne C, Davis NF, Mac Craith E, Lennon GM, Mulvin DW, Quinlan DM, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis. *Advances in Urology*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/346812>

3. Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*, 2011, 59(4): 645–651
4. Gacci M, Saleh O, Giannessi C, Detti B, Livi L, et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. *BMC Urology*, 2015, 15:65
5. Lazzeri M, Hurle R, Casale P, et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. *Therapeutic Advances in Urology*, 2016, 8(2): 91–99
6. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation cystitis. *Journal of Urology*, 2009, 182(3): 1172–1173
7. Shao Y, Lu G-l, Shen Z-j. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU International*, 2011, 109(5): 691-694
8. Supriya Mallick et al. Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16(14): 5589-5594
9. Vassilis K, Eftychia M, Andreas F, Ivelina B, Charalampos A, et al. Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation. *J Bioequiv Availab*, 2014, 6: 018-022. doi:10.4172/jbb.1000174

Data:

Cercetător:

Conf.univ.Dr. Ovidiu Bratu

Director proiect:

Prof.univ.Dr. Dan Mischianu

Conf.univ.Dr. Ovidiu Bratu