

TERAPIJSKI PRISTUP HEMORAGIČNOM ŠOKU UZROKOVANOM RADIJACIJSKIM PROKTITISOM

NIKOLA KOČET¹, DAMIR ROŠIĆ², VIŠNJA NESEK ADAM^{3,4,5}, TATJANA GORANOVIĆ^{3,5}, MARIJA PLEŠE¹ I LUCIJA STOJČIĆ⁶

¹Zavod za hitnu medicinu Varaždinske županije, Varaždin, ²Zavod za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije, Rijeka, ³Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, ⁴Klinička bolnica Sveti Duh, Objedinjeni hitni prijam, Zagreb, ⁵Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i ⁶Nastavni zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba, Zagreb, Hrvatska

Radijacijski proktitis označava upalu i oštećenje donjih dijelova debelog crijeva koji nastaju nakon izlaganja rendgenskom zračenju ili drugim ionizirajućim zračenjima u sklopu radijacijske terapije zloćudnih tumora zdjelice. Studije pokazuju da se u 50-70 % bolesnika razvija akutno, a u 5-11 % kronično oštećenje gastrointestinalnog sustava. Mehanizam ozljede uključuje izravno oštećenje molekule DNA te stvaranje slobodnih radikala kisika koji oštećuju mukozu, submukozu i mišićni sloj te na kraju seroznu ovojnicu crijeva. U ovom članku prikazujemo bolesnika kod kojeg je 2,5 godine nakon provedenog zračenja zbog karcinoma prostate došlo do razvoja hemoragičnog radijacijskog proktitisa praćenog masivnim krvarenjem i razvojem hemoragičnog šoka. Iako ne postoji standardni protokol liječenja, postoje određene terapijske mogućnosti koje se danas koriste u liječenju hemoragičnog radijacijskog proktitisa, a uključuju primjenu protuupalnih lijekova i antioksidansa, traneksamične kiseline, lokalnu primjenu formalina, kortikosteroida u obliku klizmi, argon plazma koagulaciju, radiofrekventnu ablaciju, hiperbarični kisik te kirurški zahvat. Na temelju prikazanog bolesnika postavlja se pitanje kirurškog liječenja i krajnje potrebe za takvom terapijom.

KLJUČNE RIJEČI: radijacijski proktitis, radioterapija, hemoragični šok, traneksamična kiselina

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Izv. prof. prim. Višnja Neseck Adam, dr. med.
Žerjavićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 371 2136
E-pošta: visnja.nesek@hotmail.com

UVOD

Radijacijski proktitis označava upalu i oštećenje donjih dijelova debelog crijeva koji nastaje nakon izlaganja rendgenskom zračenju ili drugom ionizirajućem zračenju u sklopu radijacijske terapije zloćudnih tumora zdjelice. Godišnje se u svijetu 150 000 do 300 000 bolesnika podvrgava radioterapiji kao metodi liječenja zdjelčnih tumora (1). Studije pokazuju da se u 50-70 % bolesnika razvija akutno, a u 5-11 % kronično oštećenje gastrointestinalnog sustava (2). Kronični radijacijski proktitis najčešće se očituje rektalnim krvarenjem, tenezmima, proljevom i inkontinencijom. Sumnja na razvoj kroničnog radijacijskog proktitisa postavlja se temeljem navedenih simptoma i anamnestičkih podataka o provedenom zračenju zdjelice, a

konačna dijagnoza potvrđuje se kolonoskopijom koja ukazuje na promijenjenu, blijedu i razorenu sluznicu sa teleangiektazijama. Najčešće je zahvaćen završni dio debelog crijeva (rektum i sigma) i to u 52-62 % slučajeva, prvenstveno zbog položaja i fiksiranosti u maloj zdjelici, a u 20-37 % slučajeva završni dio tankog crijeva (ileum) (1,2). Područje jetrene i spleničke fleksure je najmanje podložno radijacijskoj ozljedi zbog veće mobilnosti te anatomskeg položaja izvan male zdjelice (2). Mehanizam ozljede uključuje izravno oštećenje molekule DNA te stvaranje slobodnih radikala kisika koji oštećuju mukozu, submukozu i mišićni sloj te na kraju seroznu ovojnicu crijeva (2). Iako se smatra da doze ispod 45 Gy izazivaju vrlo malo simptoma, pojava prvih simptoma u nekih bolesnika zabilježena je i nakon doze od 20 do 30 Gy punog zračenja zdjelice. Doze

između 45 i 70 Gy, koje se ujedno i najčešće koriste, izazivaju više komplikacija (3). Primjena doze iznad 70 Gy izaziva značajno i dugotrajno oštećenje koje je posljedica supresije proliferacije kriptalnih stanica te njihove smrti, kao i gubitka crijevnih resica (4). Posljedično nastaje gubitak crijevne funkcije, a zbog fibroze i obliterirajućeg endarteritisa nastaje kronična ishemija crijeva (5,6). Takva oštećenja crijeva mogu dovesti do razvoja hemoragičnog radijacijskog proktitisa (HRP), a u rijetkim slučajevima i do masivnog krvarenja koja mogu biti i životno ugrožavajuća (7).

U ovom članku prikazujemo bolesnika kod kojeg je 2,5 godine nakon provedenog zračenja zbog karcinoma prostate došlo do razvoja hemoragičnog radijacijskog proktitisa praćenog masivnim krvarenjem i razvojem hemoragičnog šoka. Ovisno o vremenu proteklom od radioterapijskog zračenja do pojave prvih simptoma razlikujemo akutno, subakutno ili kronično radijacijsko oštećenje gastrointestinalnog sustava (2). Akutno oštećenje nastaje tijekom i do 6 tjedana nakon radioterapije. Promjene su reverzibilne, a uključuju oštećenje sluznice, proljevaste stolice, potrebu za hitnom defekacijom, abdominalne grčevite bolove i inkontinenciju stolice. Subakutno oštećenje nastaje između 6 tjedana i 6 mjeseci nakon radioterapije, a promjene su još uvijek reverzibilne iako mogu zaostati trajna oštećenja. Kronično oštećenje nastaje od 6 mjeseci do 25 godina nakon radioterapije. Promjene su ireverzibilne, a posljedica su ozljede krvnih žila. Javljaju se simptomi proktokolitisa uz razvoj komplikacija poput stenoze, koja najčešće zahvaća završni dio debelog crijeva, veća krvarenja, rektalni ulkusi, fistule s vaginom, crijevom, mokraćnim mjehurom, perforacije, intraabdominalni apscesi, malapsorpcijski sindrom ako je zahvaćen terminalni ileum i "de novo" kolorektalni karcinomi (2,8,9). Najčešći simptom akutne radijacijske ozljede je dijareja, a kronične ozljede krvarenje, često u obliku rektoragije (8).

PRIKAZ BOLESNIKA

Radi se o bolesniku u dobi od 77 godina koji je doveden kolima Hitne medicinske službe (HMS) u OB Zabok zbog pojave crne stolice, te je zatim zbog obilnog rektalnog krvarenja premješten u KB „Sveti Duh“ u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) Klinike za unutarnje bolesti. Iz medicinske dokumentacije doznaje se da je bolesnik liječen zbog karcinoma prostate. Zadnja provedena radijacijska terapija bila je prije 2,5 godine. Od pridruženih bolesti ističe se teška stenoza aortalnog zaliska, obostrana stenoza karotidnih arterija te povišeni krvni tlak. U dva navrata bolesnik je liječen u OB Zabok zbog hemoragičnog radijacijskog proktitisa praćenog hematokezijom, posthemorgijskom anemijom i sinkopom zbog čega je opetovano primao transfuzijsku terapiju. Tijekom bolničkog liječenja učinjena je kolo-

noskopija te su nađene krvareće teleangiektazije čime je i potvrđena dijagnoza HRP. Kod prijma u JIL Klinike za unutarnje bolesti bolesnik je bio pri svijesti, orijentiran, hladno ožnojen, tahipnoičan, izrazito blijede kože i sluznica, tahikardan do 136/min i hipotenzivan (85/50 mm Hg) sa znacima hemoragičnog šoka. Digito-rektalnim pregledom (DRP) uoči se obilno krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva. U JIL-u se postavi centralni venski kateter (CVK) u unutarnju desnu jugularnu venu, invazivno mjerenje arterijskog tlaka te se započne volumska nadoknada kristaloidima, krvi i krvnim pripravcima. Početna krvna slika je bila E 2.51, Hb 71, Hct 0.222, T 112 uz vrijednosti koagulacije PV 0.82, APTV 27.6, fibrinogen 2.6. Bolesnik je tijekom volumske nadoknade primio 5 koncentrata eritrocita (KE), 2 doze svježe smrznute plazme (SSP) te 8 doza trombocita. Uvedena je parenteralna terapija inhibitorima protonske pumpe (IPP), oktreetid te vazopresorna potpora noradrenalinom. Učinjena je hitna gastroskopija i kolonoskopija. Na gastroskopiji nije nađeno krvarenje, a na kolonoskopiji se nađe u lumenu obilno krvi do razine 70 cm od anokutane granice (AKG), a u rektumu na razini 5-6 cm od AKG dosta ugrušaka i moguće aktivno krvarenje. Zbog nemogućnosti zaustavljanja krvarenja, a u konzultaciji s kirurgom, bolesnik se premješta na Odjel za intenzivno liječenje Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje s ciljem pripreme bolesnika za kirurški zahvat. Prije konačne odluke o kirurškom zahvatu krvarenje se pokušalo zaustaviti tamponadom rektuma uz daljnje mjere intenzivnog liječenja koje su uključivale nadoknadu krvi i krvnih pripravaka te primjenu traneksamsične kiseline, a s ciljem stabilizacije bolesnika. Traneksamsičnu kiselinu (TXA) ubrajamo u skupinu lijekova koje nazivamo antifibrinolitici, a potiče zgrušavanje krvi tako što sprječava razgradnju krvnih ugrušaka blokirajući degradaciju fibrina. Najbolji se terapijski odgovor postiže primjenom lijeka unutar prvog sata od nastupa krvarenja, a mora se primijeniti unutar 3 sata od početka krvarenja, jer svaka odgođena primjena povećava vjerojatnost neželjenog djelovanja. Početna doza iznosi 1 gram TXA u 100 mL fiziološke otopine i.v., a potom slijedi 1 gram tijekom 8 sati (10). Ponovnom procjenom kliničkog stanja bolesnika nakon učinjene tamponade i primijenjene intenzivirane terapije uočena je stabilizacija općeg stanja bolesnika uz poboljšanje krvne slike (E 3.23; Hb 95; Hct 0.298; T 164; PV 0,95; APTV 30,2; fibrinogen 2,3). Nakon stabilizacije općeg stanja i prestanka krvarenja bolesnik je premješten na Zavod za gastroenterologiju s ciljem daljnjeg konzervativnog liječenja radijacijskog proktitisa.

RASPRAVA

U jednog od pet bolesnika kod kojeg je provedena radioterapija zbog malignog procesa u zdjelici dolazi do

razvoja hemoragičnog radijacijskog proktitisa, što ukazuje na značajnost problema u kliničkoj praksi. Iako ne postoji standardni protokol liječenja, postoje određene terapijske mogućnosti koje se danas koriste u liječenju HRP, a uključuju primjenu protuupalnih lijekova i antioksidansa, traneksamičnu kiselinu, lokalnu primjenu formalina, kortikosteroida u obliku klizmi, argon plazma koagulaciju, radiofrekventnu ablaciju, hiperbarični kisik te kao zadnju mogućnost kirurški zahvat (9). Iako 10-25% bolesnika s HRP zahtijeva operacijski zahvat (11), najčešće zbog perforacija, fistula, striktura te opevovanih krvarenja, sam zahvat nosi visoki rizik, a ishod takvih bolesnika nije zadovoljavajući, što je dovoljan razlog da se kirurški zahvat odgađa dokle god je to moguće. Učestalost komplikacija je visoka (15-80 %) kao i smrtnost (3-9 %) (12,13). Za neke komplikacije kao što su npr. strikture crijeva danas postoje metode ne-kirurškog liječenja, no komplikacije kao perforacije ili stvaranje fistula najčešće zahtijevaju kirurško liječenje. Literaturni podatci naglašavaju da su metode prvog izbora konzervativni terapijski postupci, a da bi kirurški zahvat trebao biti posljednja terapijska opcija rezervirana samo za one bolesnike kod kojih ne dolazi do poboljšanja na primijenjene spomenute terapijske postupke (14,15). Krvarenje u sklopu radijacijskog proktitisa javlja se u 50-80 % bolesnika i najčešće se liječi gore navedenim konzervativnim terapijskim postupcima te suportivnim mjerama (16,17). Problem je pojava masivnog krvarenja koje može dovesti do razvoja hemoragičnog šoka, životno ugrožavajućeg stanja kao što je prikazano u našem radu. Iz medicinske dokumentacije bolesnika vidljivo je da je bolesnik prethodno zbog rektalnog krvarenja nekoliko puta liječen bolnički, no osim transfuzijske terapije nije provedeno etiološko liječenje niti jednom od mogućih konzervativnih metoda specifičnih za HRP što je najvjerojatnije i rezultiralo većim oštećenjem sluznice i pojavom masivnog krvarenja. U našem prikazu slučaja bolesnik je premješten u kirurški JIL s ciljem pripreme bolesnika za kirurški zahvat resekcije crijeva s izvođenjem kolostome. Naime, istraživanje koje su proveli Yuan i sur. (18) na 47 bolesnika pokazalo je da je kolostoma jednostavna i najsigurnija metoda sa zadovoljavajućim ishodom u bolesnika s teškim krvarenjem uzrokovanim RP. Do sličnih rezultata došli su i Ayerdi i sur. (12) naglašavajući važnost odgovarajućeg izbora bolesnika za kirurško liječenje. Međutim, kako je već ranije naglašeno ishod kirurškog liječenja u bolesnika sa HRP je vezan uz visoku učestalost komplikacija i relativno visok mortalitet, a u našem slučaju radilo se o bolesniku u stanju hemoragičkog šoka s teškim pridruženim bolestima koji je zbog vitalne indikacije zahtijevao multidisciplinarni pristup koji je obuhvaćao kirurga, anesteziologa i specijalistu hitne medicine u dijagnostičkom i terapijskom pristupu. Iz tog razloga odlučilo se prije samog zahvata pokušati zaustaviti krvarenje mehaničkom tamponadom rektuma uz daljnju hemostatsku

resuscitaciju. Literaturni radovi govore u prilog mehaničkoj tamponadi rektuma, a posebno uz pomoć gaze natopljene u 4 %-tnom ili 10 %-tnom formalinu (19-22). U našem slučaju mehanička tamponada dovela je do prestanka krvarenja i stabilizacije općeg stanja bolesnika uz ostale mjere intenziviranog liječenja stvarajući uvjete za daljnji ciljani tretman RP.

ZAKLJUČAK

Važno je naglasiti da RP može dovesti do masivnog krvarenja i hemoragičnog šoka. Odluka o načinu zbrinjavanja takvih bolesnika mora biti donešena temeljem općeg stanja bolesnika, njegovih pridruženih bolesti i detaljnog kliničkog pregleda koji je upotpunjen radiološkim i laboratorijskim nalazima. U odluci o terapijskom pristupu preporuča se timski rad različitih specijalista, a kirurški bi zahvat u spomenutih bolesnika svakako trebalo ostaviti kao krajnji oblik liječenja zbog visokog perioperacijskog rizika, brojnih komplikacija i visoke poslijeoperacijske smrtnosti.

LITERATURA

1. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut* 2005; 54: 1051-4.
2. Ashburn JH, Kalady MF. Radiation-induced problems in colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2016; 29: 85-91.
3. Beard CJ, Propert KJ, Rieker PP i sur. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 223-29.
4. Charneau J, Bouachour G, Person B i sur. Severe hemorrhagic radiation proctitis advancing to gradual cessation with hyperbaric oxygen. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 373-5.
5. Hasleton PS, Carr N, Schofield PF. Vascular changes in radiation bowel disease. *Histopathology* 1985; 9: 517-34.
6. Chautems RC, Delgadillo X, Rubbia-Brandt L i sur. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis: a clinical and histological study. *Colorectal Dis* 2003; 5: 24-8.
7. Haas EM, Bailey HR, Farragher I. Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 213-17.
8. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation Proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015; 28: 103-11.
9. Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Krishnamachari S. Chronic haemorrhagic radiation proctitis: A review. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 483-91.
10. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ i sur. Tintinalli's Emergency Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2016, str. 1686 i 2025.
11. Jao SW, Beart RW Jr, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg* 1986; 151: 272-7.

12. Ayerdi J, Moinuddeen K, Loving A, Wiseman J, Deshmukh N. Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis. *Mil Med* 2001; 166: 1091-3.
13. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC. Surgical management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rect* 1991; 34: 865-9.
14. Bansal N, Soni A, Kaur P, Chauhan AK, Kaushal V. Exploring the management of radiation proctitis in current clinical practice. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: XE01-XE06.
15. Tabaja L, Sidani SM. Management of radiation proctitis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2180-8.
16. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E; British Society of Gastroenterology; Association of Colo-Proctology of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons; Faculty of Clinical Oncology Section of the Royal College of Radiologists. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012; 61: 179-92.
17. Placer C, Lizarazu A, Borda N, Elósegui JL, Navascués EJM. Radiation proctitis and chronic and refractory bleeding. Experience with 4% formaldehyde. *Cir Esp* 2013; 91: 111-4.
18. Zi-Xu Yuan, Teng-Hui Ma, Huai-Ming Wang i sur. Colostomy is a simple and effective procedure for severe chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5598-608.
19. Biswal BM, Lal P, Rath GK i sur. Intrarectal formalin application, an effective treatment for grade III haemorrhagic radiation proctitis. *Radiother Oncol* 1995; 35: 212-5.
20. Sharma B, Kumar R, Singh KK, Chauhan V. Intrarectal application of formalin for chronic radiation proctitis: a simple, cheap and effective treatment. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 37-40.
21. Lenz L, Rohr R, Nakao F, Libera E, Ferrari A. Chronic radiation proctopathy: A practical review of endoscopic treatment. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 151-60.
22. Vanneste BG, Voorde LV, Ridder RJ i sur. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1293-303.

SUMMARY

THERAPEUTIC APPROACH TO HEMORRHAGIC SHOCK CAUSED BY RADIATION PROCTITIS

N. KOČET¹, D. ROŠIĆ², V. NESEK ADAM^{3,4,5}, T. GORANOVIĆ^{3,5}, M. PLEŠE¹ and L. STOJČIĆ⁶

¹Department of Emergency Medicine of Varaždin County, Varaždin, ²Department of Emergency Medicine of Primorje-Gorski Kotar County, Rijeka, ³Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, ⁴Sveti Duh University Hospital, Emergency Department, ⁵Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek and ⁶Institute of Emergency Medicine, City of Zagreb, Zagreb, Croatia

Radiation proctitis indicates inflammation and damage to lower parts of the colon that occur after exposure to x-ray radiation or other ionizing radiation in the context of radiation therapy of malignant pelvic tumors. Studies show that 50%-70% of patients develop acute and 5%-11% chronic gastrointestinal impairment. The mechanism of injury involves direct damage to the DNA molecule and formation of free radical oxygen that damages mucosa, submucosa and muscle layer, and eventually the serous intestinal lining. In this article, we present a patient in whom hemorrhagic radiation proctitis developed 2.5 years after radiation therapy for prostate carcinoma, which was followed by massive bleeding and hemorrhagic shock. Although there is no standard treatment regimen, there are certain therapeutic options that are currently used in the treatment of hemorrhagic radiation proctitis, and include the use of anti-inflammatory drugs and antioxidants, tranexamic acid, local use of formalin, slip-shaped corticosteroid, argon plasma coagulation, radiofrequency ablation, hyperbaric oxygen and surgical procedure. On the basis of the present case, the issue of surgical treatment and the extreme need for it are highlighted.

KEY WORDS: radiation proctitis, radiotherapy, hemorrhagic shock, tranexamic acid