

PREGLED ZDRAVLJENJA S HIPERBARIČNO OKSIGENACIJO PO OBSEVANJU MEDENICE – DOSEDANJE IZKUŠNJE

Helena Barbara Zobec Logar, Ana Perpar

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: hlogar@onko-i.si

Izvleček

Namen raziskave: Z raziskavo smo želeli oceniti varnost in učinkovitost zdravljenja s hiperbarično oksigenacijo (HBO) pri poškodbah po obsevanju medenice.

Materiali in metode: V raziskavo smo vključili 23 bolnikov. Stopnjo težav pred in po zdravljenju s HBO smo ocenili z vprašalnikom EPIC in lestvico CTCAE v5.0. Uspešnost zdravljenja smo ocenili glede na spremembe v stopnji težav pred in po zdravljenju.

Rezultati: Pri 19-ih bolnikih (82,6 %) je prišlo do izboljšanja simptomov po lestvici CTCAE v5.0, pri devetih bolnikih (39,1 %) so težave povsem izginile, pri štirih bolnikih (17,4 %) pa nismo ugotovili izboljšanja. Največji vpliv (sprememba stopnje po vprašalniku EPIC za 2) je imelo zdravljenje na zmanjšanje hematohezije, bolečine, hematurije, in frekvence uriniranja.

Zaključek: Zdravljenje s HBO predstavlja dodatno možnost zdravljenja kroničnih okvar črevesja in mehurja, nastalih po obsevanju medenice.

Ključne besede: hiperbarična oksigenacija, radiocistitis, radioproktitis, kronične posledice obsevanja

Uvod

Moderne tehnike obsevanja so pomembno pripomogle k zmanjšanju stranskih učinkov zdravljenja. Pri obsevanju medenice je možnost nastanka pomembnejših stranskih učinkov še vedno nezanimljiva, saj gre za agresivno zdravljenje bolnike, pri katerih pričakujemo dolgotrajno preživetje. Pozne posledice se lahko razvijejo že znotraj 3-6 mesecev po zaključku zdravljenja: te so opredeljene kot zgodnje pozne posledice. Večinoma pa nastanejo okvare več let, običajno 2-3 leta po zaključku zdravljenja. Incidenca kroničnega simptomatskega cistitisa je ocenjena na 5-10 %, kroničnega hemoragičnega proktitisa pa na 1-5 % (1-3). Kronični radiocistitis opredeljuje skupek več simptomov in znakov kot so: dizurija, polakisurija, urgenca, inkontinenca, bolečina pri uriniranju; najbolj patognomoničen znak je rekurentna hematurija. Kronični radioproktitis poleg hematohezije spremljajo še povečano izločanje sluzi, krči, proktalgija, spremenjena konsistenca blata, povečana frekvenca odvajanj in fekalna inkontinenca. Nastanek poznih posledic obsevanja je odvisen od doze, volumna obsevanih tkiv, načina frakcionacije in obsevalne tehnike. Dodatni dejavniki tveganja so pridružene bolezni, kot so npr. sladkorna bolezen, uporaba antikoagulantne terapije, arterijska hipertenzija, dodatno operativno zdravljenje in uporaba sočasne kemoterapije.

Zdravljenje s 100 % kisikom s pomočjo hiperbarične komore je edino vzročno zdravljenje, ki je na voljo za zdravljenje kroničnih poobsevalnih poškodb. 100 % kisik naj bi z izboljšano oksigenacijo prizadetih tkiv vplival na angiogenezo, celjenje in manjšo možnost okužbe ran, kratkotrajna vazokonstrikcija pa naj bi prispevala h kontroli

aktivne krvavitve (1, 2). Randomiziranih raziskav s področja zdravljenja radiocistitisa in radioproktitisa s hiperbarično oksigenacijo (HBO) je malo. Shao s sodelavci ni dokazal bistvenega izboljšanja hemoragičnega radiocistitisa s HBO v primerjavi z instalacijo hialuronske kisline (4). V raziskavi RICH-ART je prišlo do izboljšanja simptomatike kroničnega radiocistitisa zmerne stopnje (5). S področja radioproktitisa sta bili objavljeni dve randomizirani raziskavi, HORTIS in HOT2, z nasprotujočimi si rezultati (6, 7). Kasnejša meta-analiza je potrdila potencialno vlogo HBO pri lažšanju težav kronične ga radioproktitisa (8). Učinkovitost zdravljenja s HBO, opredeljena s številom bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da koristimo enemu bolniku (NNT - število, potrebnih za zdravljenje, angl. number needed to treat), je pri radioproktitisu in radiocistitisu približno 3 (6, 9).

Materiali in metode

V raziskavo smo vključili bolnike po obsevanju medenice. Indikacije za zdravljenje s HBO so bile: radioproktitis, radiocistitis in postradiacijski analni mukozitis z ulkusom. Pred zdravljenjem je bilo potrebno izključiti ponovitev bolezni, bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo pa napotiti k pulmologu za oceno sposobnosti za zdravljenje s 100 % kisikom. Bolniki so poleg kliničnega pregleda in osnovnih laboratorijskih preiskav za izključitev drugih možnih vzrokov za težave opravili še cistoskopijo in rektoskopijo ali kolonoskopijo. Stopnja težav je bila ocenjena pred in po zdravljenju s HBO: subjektivno, z anamnezo oziroma vprašalnikom (EPIC, angl. *The Expanded Prostate Cancer Index Composite*), in objektivno z lestvico CTCAE v5.0 (angl. *Common Terminology Criteria for Advers Events verzija 5.0*). Uspešnost zdravljenja s HBO smo ocenili glede na razliko v stopnji težav pred in po zdravljenju za različne opazovane parametre, povezane z odvajanjem blata in vode kot so: inkontinenca, hematohezija, bolečina, urgenca, frekvenca, konsistenca blata, inkontinenca, hematurija, dizurija, velikost curka urina. Zdravljenje je potekalo v Centru za baromedicino Medicinske fakultete v Ljubljani. 100 % kisik so bolniki vdihavali preko maske pri povišanem zračnem tlaku, ki je bil za 1,4 do 1,5 bara višji od normalnega. Terapija ali potop (dihanje) je trajala običajno 90 minut. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije za etiko in strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav (ERID-KESOPKR/59) in Komisije za medicinsko etiko (MZ 0120-251/2016-4 KME 92-93/06/16, 27/09/16).

Rezultati

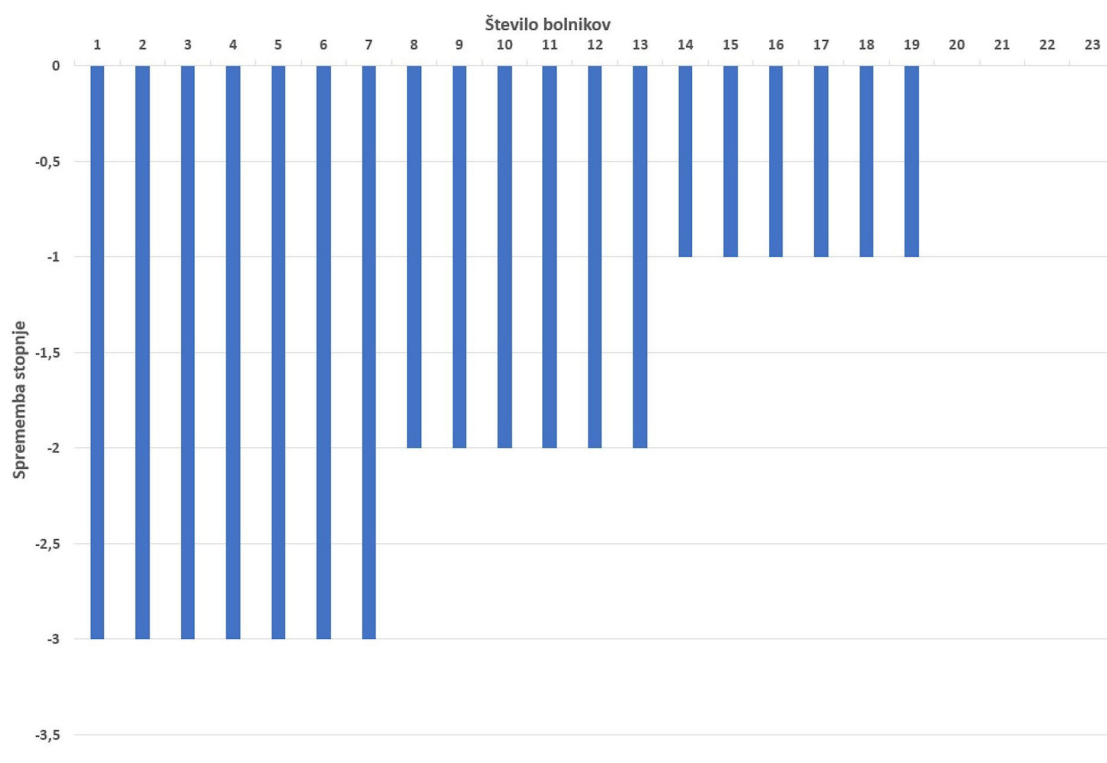
V raziskavo smo vključili 23 bolnikov po obsevanju medenice. Značilnosti vključenih bolnikov so predstavljene v tabeli 1. Težave po obsevanju so se pojavile po srednjem času 15,1 meseca (rang 2-72) po zaključku zdravljenja. Vsi bolniki z izjemo dveh so predhodno že prejeli eno izmed oblik simptomatskega zdravljenja: pri hemoragičnem proktitisu največkrat budenozid ali mesalazin, redkeje koagulacijo z argonsko plazmo, ki sodi med invazivne posege, pri hemoragičnem cistitisu pa hialuronsko kislino z/brez antibiotične terapije. Srednji čas od nastopa simptomov do pričetka zdravljenja v hiperbarični komori je znašal 23,2 meseca (rang 4-62), srednje število potopov pa je bilo 40. Šestim bolnikom so se po prvem sklopu zdravljenja težave ponovile, pet jih je zdravljenje ponovilo dvakrat, en bolnik pa štirikrat.

Tabela 1. Značilnosti vključenih bolnikov

| Spremenljivka | | N | SD/min-max | |
|--|--|--------------|------------|-----|
| Starost (leta) | | 70,3 | 12,1 | |
| Starost ob nastopu težav (leta) | | 65,4 | 12,4 | |
| Spol | moški | 19 | | |
| | ženski | 4 | | |
| Vrsta raka | prostata | 14 | | |
| | maternični vrat | 4 | | |
| | maternica | 1 | | |
| | danka | 1 | | |
| | zadnjik | 3 | | |
| Pridružene bolezni/zdravila | kajenje | 8 | | |
| | arterijska hipertenzija | 8 | | |
| | sladkorna bolezen | 3 | | |
| | kronična atrijska fibrilacija | 1 | | |
| | antikoagulantna terapija | 1 | | |
| | antiagregacijska terapija | 4 | | |
| Obsevanje | teleradioterapija | 21 | | |
| | brahiterapija | 2 | | |
| | teleradioterapija+brahiterapija | 7 | | |
| | EQD2 (Gy) (10)* | 71,2 | 17,7 | |
| | EQD2 danka (Gy) $\alpha\beta$ 3* | 61,9 | 8,0 | |
| EQD2 mehur (Gy) $\alpha\beta$ 3* | 65,9 | 5,7 | | |
| Dodatno zdravljenje | operativni poseg | 9 | | |
| | kemoterapija | 4 | | |
| Čas | od zaključka obsevanja do pojavov simptomov (mesece) | 17,2 | 15,3 | |
| | od zaključka obsevanja do zdravljenja v HBK (mesece) | 40,4 | 20,9 | |
| | od pojava simptomov do zdravljenja v HBK (mesece) | 23,2 | 15,7 | |
| Vzrok težav | radiocistitis | 5 | | |
| | radioproktitis | 19 | | |
| | postradiacijski analni mukozitis z ulkusom | 3 | | |
| Preiskave pred HBK | rektoskopija/kolonoskopija | 18 | | |
| | cistoskopija | 2 | | |
| Zdravljenje pred HBK | budenozyd, mesalazin | 18 | | |
| | hialuronska kislina, kortikosteroid | 1 | | |
| | argon laser | 6 | | |
| | hidrokortizonska klizma | 3 | | |
| | krioterapija | 1 | | |
| | drugo (antibiotik, krioterapija, protibolečinska terapija) | 3 | | |
| Zdravljenje s HBK | število potopov (mediana) | 40 | 25-154 | |
| | število ponovitev (mediana) | 1 | 1-4 | |
| Stopnja simptomov po CTCAE** | pred HBK (mediana) | 3 | 1-4 | |
| | po HBK (mediana) | 1 | 0-3 | |
| | sprememba stopnje | 2 | 0-3 | |
| Sprememba stopnje simptomov po EPIC*** (mediana) | danka | inkontinenca | 0 | 0-2 |
| | | krvavitev | 2 | 1-3 |
| | | bolečina | 2 | 1-2 |
| | | urgenca | 0 | 0-3 |
| | | frekvenca | 1 | 0-1 |
| | mehur | konsistenca | 0 | 0 |
| | | inkontinenca | 0 | 0-3 |
| | | krvavitev | 2 | 2 |
| | | dizurija | 2 | 2 |
| | | urgenca | 1,5 | 0-3 |
| frekvenca | 2 | 1-3 | | |
| curek urina | 1 | 1-3 | | |

N - število, povprečje, mediana; SD - standardna deviacija, min-max - najmanjša-največja vrednost; HBK - hiperbarična komora; $\alpha\beta$ 2(10)* - $\alpha\beta$ 2 za prostato, 10 za ostale tumorje, 3 za kritične organe (mehur, danka); CTCAE v5.0 - angl. Common Terminology Criteria for Advers Events verzija 5.0; EPIC - angl. The Expanded Prostate Cancer Index Composite

Pri 19-ih bolnikih (82,6 %) je prišlo do izboljšanja simptomov, pri šestih (26,1 %) za eno, šestih (26,1 %) za dve in sedmih (30,4 %) za tri stopnje po CTCAE v5.0. Pri štirih bolnikih (17,4 %) smo opazili stagnacijo simptomov (slika 1). Izmed štirih bolnikov, ki niso odgovorili na zdravljenje, je en bolnik pričel zdravljenje s HBO 62 mesecev po nastopu simptomov, drugi bolnik je bil napoten na HBO zaradi zgodnjih kroničnih težav 17 mesecev po obsevanju, tretja bolnica je predčasno zaključila zdravljenje po 25-ih potopih zaradi stenokardije in težav z dihanjem, pri zadnjem bolniku pa je bil 3 mesece po zdravljenju s HBO ugotovljen lokoregionalen progres bolezni. Pri devetih bolnikih (39,1 %) so po zdravljenju s HBO težave povsem izzvenele (srednji čas od zaključka HBO do izboljšanja simptomov 4,7 meseca, rang 0-12). Zdravljenje s HBO je bilo uspešno tudi pri dveh bolnikih, ki sta pričela zdravljenje 6 let po zaključku obsevanja. Učinek zdravljenja je bil statistično neznačilno boljši, če smo z zdravljenjem pričeli znotraj dveh let po nastopu težav ($p = 0.16$). Bolniki so z vprašalnikom EPIC ocenili zmanjšanje za 2 stopnji pri naslednjih simptomih: hematohezija in bolečina pri defekaciji, hematurija, dizurija in frekvenca uriniranja. Težave so izzvenele po srednjem času 2 mesecev (rang 0-15) po zdravljenju, pri enem bolniku je prišlo do izboljšanja že med zdravljenjem s HBO.



Slika 1. Sprememba v stopnji simptomov po CTCAE v5.0 pred in po zdravljenju s hiperbarično oksigenacijo pri posameznih bolnikih

Dva bolnika sta imela med potopi težave, eden s tiščanjem za prsnico in težkim dihanjem, drugi v obliki epileptičnega napada. Po zaključku zdravljenja sta kontrolni cistoskopija in rektoskopija pri bolnikih z odgovorom na zdravljenje s HBO pokazali na mestu predhodnih ulkusov zabrazgotinjeno sluznico, z neenakomerno, a manj vulnerabilno žilno risbo blagega proktitisa ali cistitisa.

Razprava

HBO predstavlja eno izmed možnosti zdravljenja poškodb po obsevanju medenice. Pred pričetkom zdravljenja s HBO je smiselna uporaba neinvazivnih metod zdravljenja, kot so hialuronska kislina pri hemoragičnem cistitisu oziroma budenozid in mesalazin pri hemoragičnem proktitisu. Te omogočajo takojšen in cenovno sprejemljiv pričetek zdravljenja na domu. Po nekaterih raziskavah naj bi takšno zdravljenje trajalo najmanj tri mesece (7). Po HBO smo izboljšanje simptomov dosegli pri 82,6 % bolnikov. V primerjavi z drugimi raziskavami je ta odstotek primerljiv in celo nekoliko višji (5, 10). Težave so povsem izvenele pri 39,1 % bolnikov, najpogosteje znotraj treh mesecev po zaključku zdravljenja, kar je skladno z ugotovitvami drugih raziskav (5). Večji učinek zdravljenja lahko pričakujemo, če pričnemo zdraviti dovolj zgodaj, ko še ni prišlo do nastanka čvrste fibroze, ki zmanjšuje učinek 100% kisika. V naši raziskavi, podobno kot v nekaterih drugih, tega nismo potrdili, saj je bil pozitiven učinek zdravljenja ugotovljen tudi pri bolnikih, ki so pričeli z zdravljenjem 6 let po zaključku obsevanja (4, 5). Učinek na zdravljenje je bil statistično neznačilno boljši, če smo k zdravljenju pristopili znotraj dveh let po nastopu simptomov. Zdravljenje s HBO se lahko ponovi, v kolikor se težave ponovno pojavijo. Druge raziskave zdravljenja radiacijskega cistitisa s HBO so prav tako potrdile pozitiven vpliv na hematurijo, dizurijo in frekvenco uriniranja (4, 10). V naši skupini je samo pri enem bolniku tri mesece po zdravljenju s HBO prišlo do progressa tumorja. Ostale raziskave do sedaj niso potrdile vzročne povezave med HBO in večjo možnost progressa tumorja na račun neovaskularizacije in/ali tvorbe prostih radikalov (4, 6). Slabost naše raziskave je brez dvoma majhno število vključenih bolnikov, kar onemogoča podrobnejšo statistično analizo. V naši raziskavi tudi nismo ovrednotili možnega placebo učinka in spontanega izboljšanje simptomov, ki ga omenjajo nekatere randomizirane dvojno slepe raziskave (5, 6).

Kljub izboljšanju obsevalnih tehnik in zmanjšanju stranskih učinkov zdravljenja, je v bodoče pričakovati porast potrebe po tovrstnem zdravljenju na račun pogostejših ponovnih obsevanj (re-iradiacij), ki jih omogočajo napredne obsevalne tehnike.

Zahvala

Prof. dr. Žarku Finderletu, dr. med. z Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer poteka zdravljenje s hiperbarično komoro, za tvorno sodelovanje, posredovanje podatkov o potopih in fotografij hiperbarične komore.

Literatura

1. Helissey C, Cavallero S, Brossard C, et al. Chronic inflammation and radiation-induced cystitis: molecular background and therapeutic perspectives. *Cells* 2020; 10(1): 1-20.
2. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61(10): 1135-40.
3. Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Krishnamachari S. Chronic haemorrhagic radiation proctitis: A review. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(7): 483-91.
4. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and

hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU* 2012; 109(5): 691-4.

5. Oscarsson N, Müller B, Rosén A, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1602-14.
6. Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 134-43.
7. Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, et al. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): A randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 224-33.
8. Yuan JH, Song LM, Liu Y, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on pelvic radiation induced gastrointestinal complications (Rectal bleeding, Diarrhea, and pain): A meta-analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 1-14.
9. Clarke R. Radiation-induced cystitis and hyperbaric oxygen therapy. *Lancet Oncol* 2019; 20(12):e660.
10. Oscarsson N, Arnell P, Lodding P, et al. Hyperbaric oxygen treatment in radiation-induced cystitis and proctitis: A prospective cohort study on patient-perceived quality of recovery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(4): 670-5.