

# Il trattamento endoscopico della proctite attinica: stato dell'arte

**Arianna MASSELLA<sup>1</sup>, Francesco TOMBA<sup>1</sup>, Thomas TOGLIANI<sup>2</sup>, Angelo CEROFOLINI<sup>1</sup>, Luca RODELLA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>USD Endoscopia d'urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>2</sup> UOS Endoscopia digestiva - UOC Gastroenterologia A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Radiation proctitis (RP) is characterised by rectal inflammation and damage after exposure to radiation therapy. Based on the onset of signs and symptoms, RP can be classified as acute or chronic, each with different levels of severity. Acute RP is generally self-limiting, while chronic RP usually causes persistent rectal bleeding with iron deficiency anemia requiring blood transfusions. Most of the data on available treatments for chronic RP derive from case reports or small studies. Despite this limitation, endoscopic therapies, such as argon plasma coagulation, radiofrequency ablation, bipolar electrocoagulation and heater probe, are effective and safe treatments for the management of these patients.

**L**a radioterapia rappresenta una modalità comune di trattamento di diverse neoplasie pelviche in particolare nei distretti del retto, ano, prostata, endometrio, cervice uterina e vescica. Negli ultimi anni gli sviluppi della metodica hanno permesso di fornire dosi di radiazioni più mirate che corrispondono alle dimensioni esatte della lesione, consentendo una maggiore efficacia ed una minima esposizione dei tessuti circostanti. La proctite attinica nelle sue due forme, acuta (solitamente autolimitante) e cronica (caratterizzata da sanguinamento recidivante), è una delle complicanze più frequenti della radioterapia a livello pelvico. Le strategie di trattamento della proctite da radiazioni mirano ad ottenere un controllo della proctorragia, riducendo la necessità di terapia sostitutiva marziale e di emotrasfusioni (1).

## ● EPIDEMIOLOGIA

La proctite acuta da radiazioni si verifica durante o entro sei settimane dal trattamento, con un'incidenza nei pazienti trattati con brachiterapia stimata tra l'8 e il 13% (2). Il danno cronico può

verificarsi come evoluzione della proctite acuta da radiazioni o avere un'insorgenza ritardata, generalmente da 9 a 14 mesi ma anche fino a 30 anni dopo l'esposizione. L'incidenza riportata di lesioni croniche da radiazioni varia dal 2 al 20% (3).

I fattori di rischio per la proctite attinica includono la dose ed il metodo di somministrazione delle radiazioni. Dosi inferiori a 45 Gy sono associate a pochi effetti collaterali a lungo termine. Al contrario, dosi comprese tra 45 e 70 Gy causano più complicazioni e dosi superiori a 70 Gy comportano lesioni significative e di lunga durata dei tessuti circostanti. Per quanto concerne il modo di somministrazione, la radiazione a fascio esterno determina un'esposizione significativamente maggiore agli organi circostanti rispetto alla brachiterapia. Inoltre è stato osservato che l'associazione tra radio e chemioterapia aumenterebbe la tossicità a livello intestinale (1).

Anche alcune condizioni e patologie rappresentano dei fattori di rischio per la proctite attinica, quali: il fumo, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'aterosclerosi. Essi determinerebbero un'alterazione del flusso ematico e ridurrebbero i processi riparativi a livello della parete intestinale coinvolta. Altri potenziali fattori di rischio

includono: malattie infiammatorie intestinali, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite e l'HIV/AIDS che possono aumentare la suscettibilità della mucosa agli effetti avversi delle radiazioni (4-6).

## ● PATOGENESI, QUADRI CLINICI ED ENDOSCOPICI

La proctite attinica acuta è causata da un danno diretto della mucosa dovuto all'esposizione alle radiazioni. Esse determinano un danno al DNA delle cellule in replicazione, in particolare a quelle ad elevato indice proliferativo delle cripte intestinali, con conseguente inibizione delle mitosi, apoptosi e distruzione delle cellule stesse. Ciò determina l'esposizione della lamina propria ai batteri del lume intestinale, con la possibilità di sovrainfezioni e formazione di ascessi nelle cripte. Si configura un quadro di infiammazione acuta della lamina propria, a cui contribuiscono le citochine prodotte dalle cellule endoteliali, con infiltrato linfocitario, di macrofagi e neutrofilo (7).

La sintomatologia clinica è caratterizzata da un'aumentata frequenza delle evacuazioni dovuta al tenesmo, all'emissione di muco, all'urgenza ed è spesso associata a piccole perdite di feci molli ("soiling"). Possono essere presenti anche dolore addominale e, in una minoranza dei casi, ematochezia (8).

Nei pazienti con danno cronico da radiazioni si utilizza la terminologia di proctite attinica cronica ma sarebbe più corretto parlare di "proctopatia cronica da radiazioni" in quanto in questa fase non è presente l'infiammazione caratteristica della fase acuta. Dopo la sospensione della radioterapia l'infiammazione acuta si attenua e le cellule della cripta intestinale iniziano a rigenerarsi, con progressivo recupero del danno. In alcuni casi, tuttavia, se il

danno endoteliale persiste, si instaurano endoarterite obliterante e ischemia cronica della mucosa con conseguenti atrofia epiteliale e fibrosi (3).

I pazienti con lesioni croniche da radiazioni possono presentare sintomi di proctite attinica acuta persistenti o di nuova insorgenza mesi o anni dopo la radioterapia. La manifestazione più comune è la rettorraggia cronica, dovuta al sanguinamento da ectasie vascolari, con anemia sideropenica secondaria e necessità di supporto marziale e/o trasfusionale. I pazienti possono presentare anche un'alterazione della consistenza e della forma delle feci e incontinenza fecale, qualora sia stato coinvolto anche l'apparato sfinteriale anale. Raramente si riscontrano stenosi del lume, perforazioni e formazione di fistole (1).

I quadri endoscopici ed istologici della proctite attinica acuta e cronica sono illustrati nella **tabella 1**. Le biopsie del retto andrebbero, tuttavia, evitate, se non strettamente necessarie, per l'aumentato rischio di sanguinamento e di formazione di fistole (4). La diagnosi differenziale si pone infatti con altre cause di proctite, tra cui colite infettiva, malattia infiammatoria intestinale, colite da diversione, colite ischemica e colite associata a farmaci, ma queste condizioni possono essere facilmente distinte dalla proctite da radiazioni tramite l'anamnesi e gli esami di laboratorio.

## ● TRATTAMENTO

La proctite attinica acuta è solitamente autolimitante, anche se fino al 20% dei pazienti sottoposti a radiazioni a fascio esterno può richiedere brevi interruzioni del trattamento per migliorare i sintomi. La terapia dei pazienti con la forma acuta è solitamente di supporto, basata sull'utilizzo di antidiarroici al bisogno, idratazione e del butirrato di sodio topico che promuove la guarigione tissutale (9).

**Tabella 1** - Quadri endoscopici ed istologici della proctite attinica

<b>Proctite attinica acuta</b>	Endoscopia	Edema, eritema, fragilità della mucosa ed erosioni
	Istologia	Assenza di attività mitotica, perdita o distorsione dell'architettura delle cripte, infiltrato infiammatorio della mucosa, ascessi criptici e dilatazione dei vasi
<b>Proctite attinica cronica</b>	Endoscopia	Quadro tipico: angiectasie (anche spontaneamente sanguinanti) su mucosa atrofica e friabile Quadri rari: stenosi, ulcere e fistole
	Istologia	Distorsione delle cripte, fibrosi della sottomucosa, endoarterite obliterante e neoangiogenesi

Nei pazienti con proctite attinica cronica associata a sintomi lievi, come saltuari tenesmo ed ematochezia, si sono rivelati utili gli emollienti delle feci ed il sucralfato topico che, oltre a favorire la riepitelizzazione, avrebbe anche un effetto barriera (10).

Invece nei pazienti con rettorragia persistente l'obiettivo è limitare/arrestare il sanguinamento, riducendo pertanto la necessità di supporto marziale e/o trasfusioni. In tal modo si ottiene una riduzione delle ospedalizzazioni ed un miglioramento della qualità di vita, in pazienti spesso anziani e con molteplici comorbidità. Non sono stati condotti studi randomizzati controllati ad elevata numerosità che valutino il trattamento della proctite cronica da radiazioni per cui l'esperienza deriva principalmente da case reports e piccoli studi clinici. Tuttavia, nel 2019 la Società Americana di Endoscopia Gastrointestinale (ASGE) ha pubblicato una linea guida che suggerisce l'uso di una delle metodiche endoscopiche descritte in seguito per il trattamento della proctite attinica cronica, anche se non vi è sufficiente evidenza scientifica per raccomandare una tecnica piuttosto che un'altra (11). Nella pratica clinica la scelta della metodica endoscopica dipende dalle caratteristiche della proctite, oltre che dalla disponibilità tecnologica e dall'esperienza dell'operatore.

### Coagulazione con argon plasma

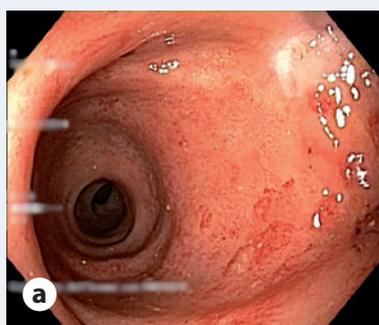
La coagulazione con argon plasma (APC) è sicuramente la metodica più utilizzata, data la sua ampia disponibilità ed è indicata per il trattamento di angiectasie isolate, dato che l'area di superficie trattata per singola coagulazione è di 12 mm<sup>2</sup>. Tramite una sonda posizionata a breve distanza dalla lesione viene trasmessa una corrente elettrica monopolare ad elevata frequenza, condotta attra-

verso un flusso di gas argon ionizzato (figura 1). Una revisione sistematica di 33 studi ha evidenziato un tasso di successo clinico dell'APC, definito come arresto del sanguinamento, normalizzazione/aumento dell'emoglobina di almeno il 10%, o eradicazione delle angiectasie, dell'87%. Nei vari studi la mediana del numero di trattamenti necessari varia tra 2-2.9, con procedure programmate ogni 3-4 settimane per consentire alla mucosa la restitutio ad integrum tra un trattamento e l'altro. L'emoglobina media è aumentata in generale di 1.2 g/dL e di 1.9 g/dL tra gli individui che presentavano anemia (12, 13). Gli eventi avversi, segnalati con un tasso del 4%, sono: il dolore addominale da sovradistensione (secondaria al gas argon) e la formazione di ulcere (dovute all'impossibilità di controllare la profondità di coagulazione, compresa tra 0.5-3 mm) con dolore rettale associato (14).

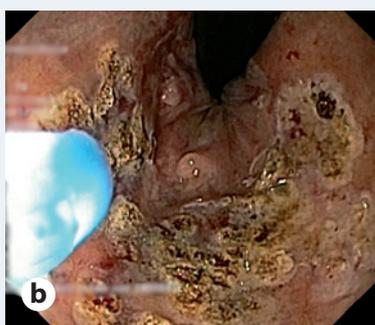
### Ablazione con radiofrequenza

L'ablazione con radiofrequenza (RFA), introdotta in origine per il trattamento della displasia su esofago di Barrett e utilizzata per la prima volta nel trattamento della proctite attinica nel 2009 (15), è la metodica da preferirsi qualora la superficie coinvolta da proctite sia ampia. Viene attuata mediante un elettrodo a spatola monouso di dimensioni variabili, ma quello usualmente utilizzato ha un'area di ablazione pari a 260 mm<sup>2</sup>, applicato sulla punta dell'endoscopio (figura 2). Esso consente un rilascio controllato di energia, mediante parametri preimpostati di densità e potenza (12 J/cm<sup>2</sup>), assicurando pertanto un'uniforme profondità di ablazione di massimo 1 mm, che non oltrepassa la muscolaris mucosae. Generalmente ogni area viene trattata con 2 ablazioni consecutive, arrestandosi prossimalmente alla linea dentata per prevenire lesioni sensoriali a carico della mu-

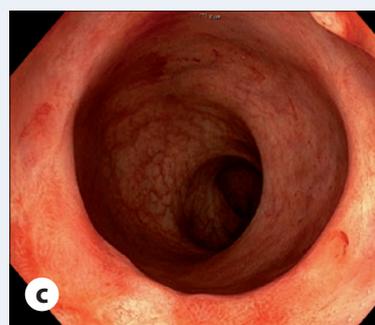
Figura 1



Angiectasie.

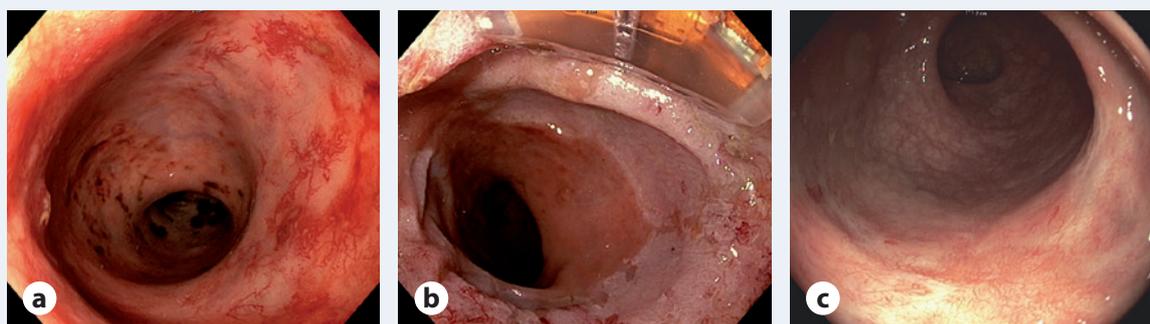


Trattamento con APC.



Esito dopo tre sedute di APC.

Figura 2



**a** Angiectasie sanguinanti.

**b** Ablazione con radiofrequenza.

**c** Esito dopo due sedute di RFA.

cosa anale e l'intervallo tra un trattamento e l'altro è di 12 settimane (16).

Una revisione e metanalisi di 6 studi ha valutato l'efficacia e sicurezza di questa procedura. 71 pazienti, dei quali il 38% aveva fallito precedenti trattamenti con APC, sono stati sottoposti a una media di 1.71 sessioni di RFA con un successo clinico ed endoscopico rispettivamente del 99% e 100%, senza che siano stati registrati eventi avversi gravi, eccetto dolore ano-rettale di lieve entità in prossimità dei trattamenti in circa il 10% dei pazienti. È stato osservato un miglioramento significativo dell'emoglobina, con una differenza media ponderata di 2.49 g/dL rispetto al baseline e l'85% dei pazienti sono diventati trasfusione indipendenti, in una media di follow up di quasi due anni (17).

Nella pratica clinica la RFA appare la metodica che più si avvicina all'atteso gold standard in quanto è efficace sia nel trattare ampie aree di mucosa, con un numero limitato di sedute, sia nei casi in cui altre metodiche abbiano fallito.

### *Elettrocoagulazione bipolare*

L'elettrocoagulazione bipolare è un altro metodo di trattamento della proctite attinica cronica. Essa comporta il passaggio di corrente attraverso due elettrodi posti all'estremità della sonda, senza necessità di un elettrodo neutro, esercitando il proprio effetto se posta direttamente a contatto con le lesioni da coagulare. Gli studi hanno evidenziato un tasso di successo clinico complessivo dell'88%, con un numero medio di sessioni di trattamento di 2.9, effettuate ogni 4-6 settimane. I dati relativi agli eventi avversi di questa metodica sono limitati. Sono stati segnalati in alcuni pazienti un peggioramento della proctorragia ed in altri lo sviluppo di una substenosi rettale (18).

### *Sonde termiche*

La sonda termica (heater probe) è un'altra metodica di trattamento per contatto che, a differenza dell'elettrocoagulazione bipolare, si basa sull'applicazione diretta del calore e non di corrente elettrica alla lesione da trattare. In uno studio comparativo le due metodiche sono risultate ugualmente efficaci (19). Gli studi relativi all'uso della sonda termica hanno una bassa numerosità ma hanno evidenziato successo clinico in tutti i casi ed un miglioramento dell'anemia in un numero di sessioni di trattamento con range da 1-4, ad una distanza di 4-6 settimane (11).

### *Altre terapie*

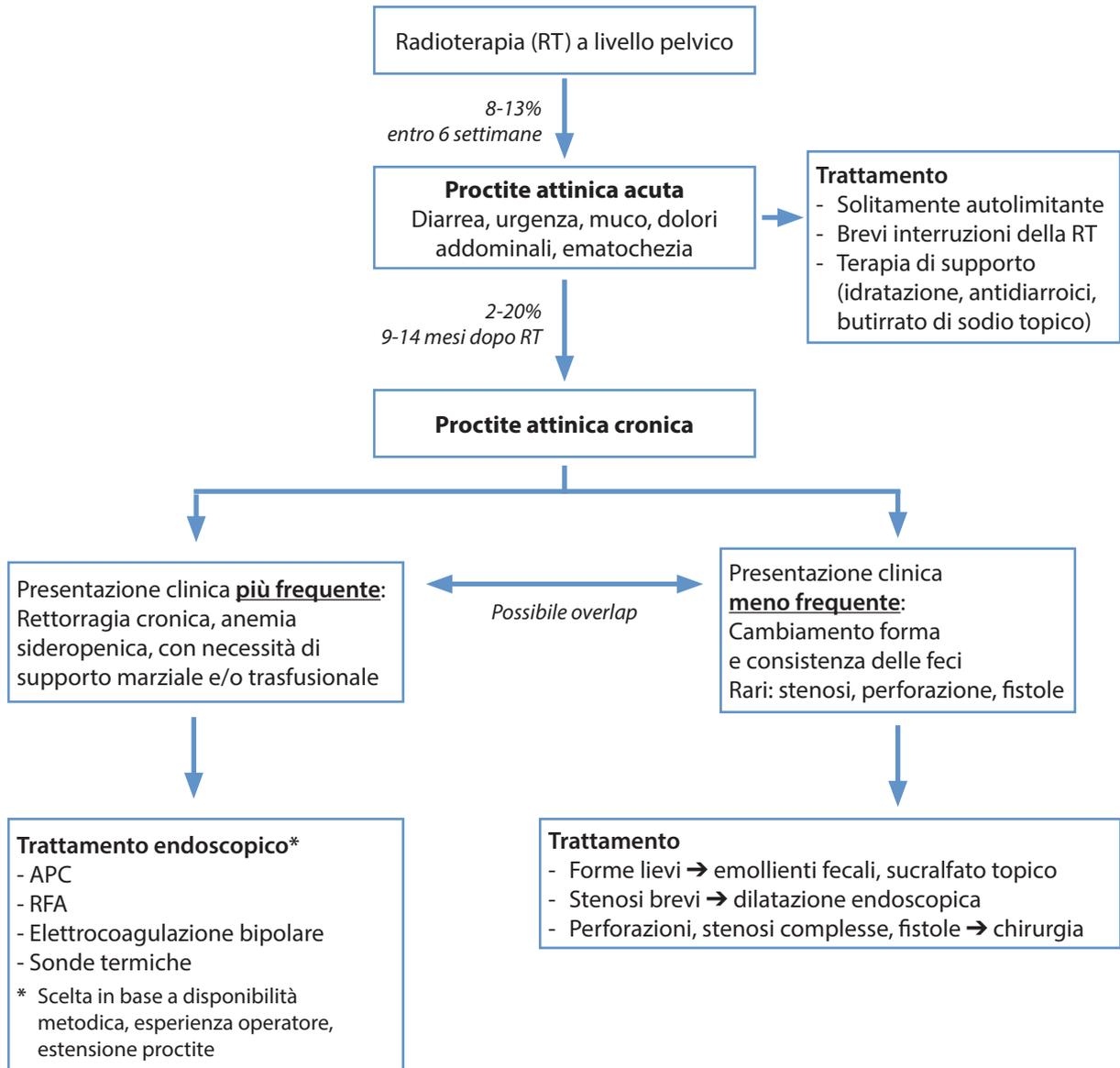
Altre diverse terapie, sia mediche che endoscopiche, sono state valutate per il trattamento della proctite attinica cronica, tuttavia ci sono prove controverse e limitate a sostegno del loro uso. Esse sono: la crioablazione, l'instillazione di formalina, l'ossigenoterapia iperbarica, la terapia ormonale (estrogeni con o senza progesterone), gli antiossidanti (vitamine A, C, E), il metronidazolo associato a glucorticoidi topici, l'acido 5 aminosalicilico ed il trapianto fecale (20).

La dilatazione delle stenosi con palloncino o sonde di Savary-Gilliard può essere efficace nei pazienti con sintomi ostruttivi derivanti da stenosi che non rispondono agli emollienti delle feci, a condizione che il segmento coinvolto sia corto.

L'intervento chirurgico va riservato ai pazienti che presentano sanguinamento intrattabile o refrattario alla terapia endoscopica, stenosi lunghe o angolate non passibili di trattamento endoscopico, perforazione e fistole.

La **figura 3** mostra un algoritmo terapeutico che si può pertanto proporre per il trattamento della proctite attinica.

**Figura 3 - Algoritmo terapeutico della proctite attinica**



### Take home message

- La proctite attinica, acuta o cronica, può interessare fino al 20% dei pazienti sottoposti a radioterapia a livello pelvico.
- La forma più frequente è la proctite attinica cronica con rettorragia persistente, da sanguinamento delle angiectasie rettali, ed anemizzazione secondaria.
- La coagulazione con argon plasma, l'ablazione con radiofrequenza, l'elettrocoagulazione bipolare e

l'uso delle sonde termiche si sono rivelate metodiche endoscopiche efficaci e sicure nel trattamento di questi pazienti, portando ad una riduzione del fabbisogno marziale e trasfusionale.

- Sono necessari studi comparativi randomizzati-controllati per definire la metodica gold standard per il trattamento della proctite attinica cronica anche se, nella pratica clinica, la RFA appare la più promettente.

## Bibliografia

- DUSHYANT SD, ASIM K, FAIZ T ET AL. Radiation proctitis and management strategies. *Clin Endosc* 2022;55:22-32.
- ZEITLIN SI, SHERMAN J, RABOY A ET AL. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160:91-95; discussion 95-96.
- TAGKALIDIS PP, TJANDRA JJ. Chronic radiation proctitis. *ANZ J Surg* 2001;71:230-237.
- DO NL, NAGLE D, POYLIN VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:917941.
- HOUSRI N, YARCHOAN R, KAUSHAL A. Radiotherapy for patients with the human immunodeficiency virus: are special precautions necessary? *Cancer* 2010;116:273-283.
- LIN A, ABU-ISA E, GRIFFITH KA ET AL. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008;113:648-653.
- GRODSKY MB, SIDANI SM. Radiation proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:103-111.
- KATSANOS KH, SIGOUNAS DE, CHRISTODOULOU DK ET AL. Grading acute radiation bowel injury an unaddressed issue. *Ann Gastroenterol* 2012;25:65.
- HILLE A, HERRMANN MKA, KERTESZ T ET AL. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis. A prospective evaluation. *Strahlenther Onkol* 2008;184:686-692.
- KOCCHAR R, SRIRAM PV, SHARMA SC ET AL. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci* 1999;44:973-8.
- JEFFREY KL, DEEPAK A, NIRAV T ET AL. ASGE guideline on the role of endoscopy for bleeding from chronic radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc* 2019;90(2):171-182.
- WEINER J, SCHWARTZ D, MARTINEZ M ET AL. Long-term results on the efficacy of argon plasma coagulation for patients with chronic radiation proctitis after conventionally fractionated, dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7:e35.
- KARAMANOLIS G, TRIANTAFYLLOU K, TSIAMOULOS Z ET AL. Argon plasma coagulation has along-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis. *Endoscopy* 2009; 41:529.
- RAVIZZA D, FIORI G, TROVATO C ET AL. Frequency and outcomes of rectal ulcers during argon plasma coagulation for chronic radiation-induced proctopathy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:519.
- ZHOU C, ADLER DC, BECKER L ET AL. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:149-56.
- RUSTAGI T, CORBETT FS, MASHIMO H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;81:428-36.
- MCCARTY TR, GARG R AND RUSTAGI T. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of chronic radiation proctitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019 Sep;34(9):1479-1485.
- CASTRO RUIZ JM, HERNANDEZ GUERRERO A, SOBRINO COSSIO S ET AL. Bipolar electrocoagulation in patients with persistent hemorrhage secondary to second degree postradiation proctopathy. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:207-14.
- JENSEN DM, MACHICADO GA, CHENG S ET AL. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia. *Gastrointest Endosc* 1997;45:20-5.
- RUSTAGI T, MASHIMO H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol* 2011;17(41):4554-4562.

---

## CORRISPONDENZA

### ARIANNA MASSELLA

USD Endoscopia d'urgenza  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
P.le A. Stefani 1 - 37126 Verona  
Tel. +39 045.8123993  
Fax +39 045.8122196  
E-mail: arianna.massella@aovr.veneto.it