

Popromienne zapalenie jelit

Radiation enteritis

Magdalena Badian¹, Tomasz Dzierżanowski²

¹Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Radioterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory złośliwe. U większości pacjentów po jej zastosowaniu występują działania niepożądane. Najczęstszym objawem ubocznym napromieniania jamy brzusznej oraz miednicy jest popromienne zapalenie jelit. W artykule omówiono objawy oraz metody leczenia popromiennego zapalenia jelit, a także zasady jego profilaktyki.

Słowa kluczowe: nowotwór, radioterapia, popromienne zapalenie jelit, biegunka.

Abstract

Radiotherapy is one of the basic methods of cancer treatment. Most patients suffer from radiotherapy-induced adverse effects. The most frequent side effect of radiotherapy of the abdomen and pelvis is radiation enteritis. The symptoms and methods of management of radiation enteritis are discussed in this article.

Key words: cancer, radiotherapy, radiation enteritis, diarrhoea.

Adres do korespondencji

Magdalena Badian, Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy, ul. Armii Krajowej 1, 56-400 Oleśnica,
e-mail: magdabadian@wp.pl

WSTĘP

Promieniowanie jonizujące jest powszechnie stosowane w terapii wielu nowotworów złośliwych. Pomimo jego znacznej skuteczności wielu pacjentów cierpi z powodu działań niepożądanych. Liczba wyleczonych osób się zwiększa i obecnie częściej można obserwować odczyny późne po radioterapii. Skutkiem napromieniania jelit może być ostre lub przewlekłe zapalenie jelit wywołujące takie objawy, jak ból, wzdęcia, nudności, parcie nagłe, biegunka i krwawienie z odbytu, które mogą mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjenta. W pracy omówiono patogenezę oraz postępowanie w ostrym i przewlekłym popromiennym zapaleniu jelit.

U prawie wszystkich pacjentów leczonych radioterapią na okolicę brzucha, miednicy lub odbytnicy obserwuje się objawy zapalenia jelit. Dolegliwości ostre w postaci biegunki (czasem krwistej), bólu brzucha, zaburzeń wchłaniania, wzdęć czy skurczów występują zwykle już po podaniu dawki ok.

10 Gy i mogą trwać do 8–12 tygodni po zakończeniu napromieniania [1]. Przewlekłe zapalenie jelit utrzymuje się przez miesiące lub lata po zakończeniu radioterapii. Nasilenie dolegliwości zależy od dawki całkowitej promieniowania, dawki frakcyjnej, objętości napromienianych jelit, zastosowania jednocześnie chemioterapii, a także stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących oraz uprzednio stosowanego leczenia [2, 3].

Promieniowanie jonizujące powoduje miejscową reakcję zapalną lub śmierć komórek. Przyczynia się do uszkodzenia komórek błony śluzowej, ostrego zapalenia blaszki właściwej, wystąpienia eozynofilowych ropni krypt i obrzęku warstwy śródbłonna. Konsekwencją jest niedokrwienie tkanek, co prowadzi do zwiększonej kruchości błony śluzowej i neowaskularyzacji oraz postępującego zwłóknienia [4]. Zmiany te mogą być przejściowe, ale mogą się również przekształcić w postać przewlekłą z trwałą aktywacją cytokin prozapalnych w warstwie podśluzowej, zwłóknieniem tkanki łącznej i zapaleniem tętnic [5].

OSTRE POPROMIENNE ZAPALENIE JELIT

Efekt cytotoksyczny radioterapii ujawnia się przede wszystkim w szybko proliferujących komórkach nabłonkowych jelit. Martwica ściany komórkowej krypt może wystąpić już 12–24 godzin po podaniu jednorazowej dawki 1,5–3 Gy. Postępujący zanik kosmków rozwija się w ciągu następnych dni i tygodni. Pacjenci cierpiący na ostre popromienne zapalenie jelit mogą się skarżyć na nudności, wymioty, skurcze w jamie brzusznej i wodnistą biegunkę. Dochodzi również do zaburzenia wchłaniania tłuszczu, laktozy, soli żółciowych i witaminy B₁₂. Objawy zapalenia odbytnicy, w tym śluzowate stolce, ból i krwawienie z odbytu (jeśli obecne jest owrzodzenie błony śluzowej), mogą być wynikiem popromiennego uszkodzenia odbytu lub odbytnicy podczas leczenia nowotworów gruczołu krokowego, pęcherza, odbytnicy, kanału odbytu czy narządu rodowego. Dodatkowo wystąpienie biegunki wywołanej promieniowaniem wiązało się z gorszymi wynikami leczenia. Osoby z nasiloną biegunką częściej wymagały założenia przezskórnej gastrostomii, miały większą utratę masy ciała, wymagały dłuższych hospitalizacji i dłuższych przerw w radioterapii. Ostre objawy zapalenia jelit zwykle ustępują 2–3 tygodnie po zakończeniu leczenia [6, 7].

Postępowanie objawowe powinno być takie samo jak w przypadku biegunki z innych przyczyn.

W leczeniu stosuje się m.in. chlorowodorek difenoksylatu z siarczanem atropiny (Reasec[®]), dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie, nie należy jednak podawać więcej niż 8 tabletek na dobę. Stosowany jest również loperamid w dawce 4 mg co 4 godziny, a następnie 2 mg po każdym nieuniformowanym stolcu. Dzienna dawka całkowita nie powinna przekraczać 16 mg. Do innych preparatów należą cholestyramina, środek wiążący kwasy żółciowe, a także leki antycholinergiczne (pochodne hioscyny) łagodzące skurcze jelit oraz preparaty zawierające salicylan bizmutu [6].

Bardzo istotne jest również odpowiednie odżywianie. Uszkodzenie kosmków jelitowych po radioterapii prowadzi do zmniejszenia stężenia enzymów, w tym jednego z najważniejszych – laktazy. Laktaza jest niezbędna w trawieniu mleka i produktów mlecznych. Nie ma dowodów na to, że dieta o ograniczonej zawartości laktozy zapobiegnie zapaleniu jelit, ale dieta bez laktozy, o niskiej zawartości tłuszczu i ubogoresztkowa może być skutecznym sposobem postępowania [8]. Nie zaleca się mleka i produktów mlecznych z wyjątkiem maślanki i jogurtów, które są często dość dobrze tolerowane. Biały ser również może być tolerowany, ponieważ laktoza jest usuwana z serwatką podczas jej oddzielania od twarogu. Nie zaleca się chleba pełnoziarnistego, płatków zbożowych, orzechów, potraw

smażonych, świeżych i suszonych owoców oraz niektórych soków owocowych, np. z suszonych śliwek, surowych warzyw, mocnych przypraw i ziół, czekolady, kawy, herbaty, alkoholu i palenia tytoniu. Zaleca się spożywanie ryb, drobiu, bananów, jabłek, a także białego chleba, makaronu, ziemniaków, gotowanych warzyw, takich jak szparagi, fasola, marchew, szpinak i dynia, oraz jaj [9].

PRZEWLEKŁE POPROMIENNE ZAPALENIE JELIT

Przewlekłe popromienne zapalenie jelit występuje u 5–15% pacjentów po napromienieniu jamy brzusznej lub miednicy. Do jego objawów należą skurczowe bóle brzucha, krwista biegunka, stolce tłuszczowe, utrata masy ciała, nudności i wymioty, rzadziej niedrożność jelit, przetoki, perforacja jelita i krwawienie z odbytnicy [10].

Pierwsze objawy mogą się pojawić 6–18 miesięcy po radioterapii, ale mogą wystąpić również dopiero po 5–6 latach [11]. W badaniach obrazowych może być widoczne pogrubienie ściany jelita, pojedyncze lub liczne zwężenia, zrosty oraz przetoki. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwłóknienie lub zanik kosmków, często występują owrzodzenia, zwłóknienie mięśniówki ściany jelita [12, 13]. Ustalenie rozpoznania przewlekłego zapalenia jelit może być trudne. Należy wykluczyć nawrót choroby nowotworowej u chorych wyleczonych, a także progresję choroby u osób leczonych paliatywnie.

W terapii stosuje się te same zasady co w zapaleniu ostrym, jednak 2–15% pacjentów będzie wymagało interwencji chirurgicznej. Lepsze wyniki odnotowuje się w przypadku wytworzenia połączeń omijających niż resekcji. Leczenie operacyjne stosuje się wyłącznie po dokładnej ocenie stanu klinicznego pacjenta i stopnia uszkodzenia popromiennego, ponieważ gojenie ran często jest opóźnione, co wymaga przedłużonego żywienia pozajelitowego po zabiegu [14, 15].

Zastosowanie tlenoterapii hiperbarycznej (*hyperbaric oxygen* – HBO) zmniejsza niedotlenienie tkanek w jelitach uszkodzonych promieniowaniem jonizującym poprzez nasilenie angiogenezy. HBO jest jedyną terapią, która zwiększa liczbę naczyń krwionośnych w napromienionej tkance i umożliwia jednoczesne leczenie wielu uszkodzonych obszarów. Terapia odbywa się przez kilka tygodni w komorach hiperbarycznych [16, 17].

Odcinkiem przewodu pokarmowego najbardziej narażonym na popromienne zapalenie jest odbytnica. Po radioterapii występuje obrzęk i przekrwienie błony śluzowej z nadmiernym wydzielaniem śluzu, kruchością i krwawieniem. W późniejszym okresie pojawiają się nieprawidłowe naczynia (teleangiakta-

Tabela 1. Stopnie popromiennego zapalenia odbytnicy wg RTOG i EORTC [19–21]

Stopień 0 – bez objawów chorobowych
Stopień 1 – sporadycznie występujące nagłe wypróżnienia, niewielki ból w odbycie, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej odbytnicy o średnicy < 1 cm ² , utajone krwawienia z odbytnicy, niewielkie zwężenie w odbytnicy, biegunka do 5 luźnych wypróżnień w ciągu doby
Stopień 2 – nawracające epizody bólów i nagłości wypróżnień, biegunka > 5 stolców w ciągu doby, powierzchowne owrzodzenia > 1 cm ² , okazjonalnie nawracające krwawienia z odbytu
Stopień 3 – utrzymująca się stale nagłość wypróżnień, stałe bóle, stałe krwawienie, znaczne zwężenie odbytnicy, niedrożność wymagająca leczenia chirurgicznego
Stopień 4 – uporczywe bóle i nagłość wypróżnień, masywne krwawienia, przedziurawienie jelita, martwica jelita, przetoka, pełna niedrożność
Stopień 5 – sepsa wewnątrzbrzuszna, niewydolność wielonarządowa, zgon

zje), owrzodzenia, martwica i przetoki będące przyczyną nawracającego krwawienia [18].

Do oceny nasilenia popromiennego zapalenia odbytnicy wykorzystuje się klasyfikację *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (tab. 1).

PROFILAKTYKA POPROMIENNEGO ZAPALENIA JELIT

Technika radioterapii

Zastosowanie technik konformalnych w radioterapii, w tym radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (*intensity-modulated radiotherapy – IMRT*) zmniejsza jej toksyczność (IMRT pozwala na zmniejszenie do 40% dawki na odbytnicę) [22, 23]. Dodatkowo wykorzystanie nowoczesnych technik obrazowania podczas weryfikacji ułożenia zmniejsza ryzyko napromieniania tkanek zdrowych [24].

Ułożenie pacjenta podczas zabiegu

Wykazano, że w przypadku pozycji na brzuchu zostaje napromieniowana mniejsza objętość jelita cienkiego niż przy pozycji na plecach, możliwe jest także zastosowanie specjalnych płyt (np. *belly board*). Wypełniony pęcherz moczowy również może zmniejszyć napromieniowaną objętość jelita cienkiego, ale niezbędne są dalsze badania w celu oceny skuteczności takiego postępowania [25, 26].

Wykorzystanie zmienności rytmu dobowego

Badania nad proliferacją komórkową w śluzówce odbytu u ludzi wykazały najwyższą aktywność proliferacyjną rano od 3.00 do 11.30, a najmniejszą 12 godzin później [27]. W prospektywnym badaniu Shukli i wsp. obejmującym pacjentki z rakiem szyjki macicy leczone identycznymi schematami radioterapii

w godzinach porannych lub wieczornych stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania biegunki u chorych poddawanych terapii w godzinach wieczornych [28].

Farmakoterapia i zalecenia dietetyczne

Na podstawie kilku badań wykazano, że zastosowanie statyn oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar miednicy zmniejsza toksyczność związaną z napromienianiem [29, 30]. Radioterapia może także powodować zaburzenia flory jelitowej, dlatego należy rozważyć zastosowanie probiotyków [31–33], nie sformułowano jednak dotychczas jednoznacznych zaleceń i konieczne są dalsze badania.

PODSUMOWANIE

Uszkodzenie popromienne dolnego odcinka przewodu pokarmowego jest częstym skutkiem radioterapii miednicy. Toksyczność jest zależna od całkowitej dawki, dawki frakcyjnej oraz objętości napromienianych jelit. Objawy mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zakończeniu leczenia (zwykle do 3 miesięcy) lub wiele miesięcy, a nawet lat po zakończeniu radioterapii i być związane z postępującym zapaleniem naczyń i niedokrwieniem. Najczęściej obejmują ból, krwawienie, biegunkę. Farmakoterapia jest mniej skuteczna niż w zapaleniu jelit z innych przyczyn. Chirurgia jest zarezerwowana dla przypadków opornych na leczenie lub niedrożności, perforacji czy przetok. Ze względu na coraz powszechniejsze wykorzystanie radioterapii w leczeniu nowotworów konieczne są dalsze badania nad zapobieganiem negatywnym skutkom tej formy leczenia.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. O'Brien PH, Jenrette JM, Garvin AJ. Radiation enteritis. *Am Surg* 1987; 53: 501-504.
2. Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 373-379.
3. Haddad GK, Grodinsky C, Allen H. The spectrum of radiation enteritis. Surgical considerations. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 590-594.
4. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 70-83.
5. Wong MT, Lim JF, Ho KS i wsp. Radiation proctitis: a decade's experience. *Singapore Med J* 2010; 51: 315-319.
6. Sonis S, Elting L, Keefe D i wsp. Unanticipated frequency and consequences of regimen-related diarrhea in patients being treated with radiation or chemoradiation regimens for cancers of the head and neck or lung. *Support Care Cancer* 2015; 23: 433-439.
7. Classen J, Belka C, Paulsen F i wsp. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3: 82-84.
8. Stryker JA, Bartholomew M. Failure of lactose-restricted diets to prevent radiation-induced diarrhea in patients undergoing whole pelvis irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol* 1986; 12: 789-792.
9. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Gastrointestinal Complications (PDQ®): Health Professional Version. 2018 Jul 19. W: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65768/>
10. Kinsella TJ, Bloomer WD. Tolerance of the intestine to radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 273-284.
11. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Non-IBD and non-infectious colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 28-39.
12. Mendelson RM, Nolan DJ. The radiological features of chronic radiation enteritis. *Clin Radiol* 1985; 36: 141-148.
13. Mason G, Dietrich P, Friedland G, Hanks G. The radiological findings in radiation-induced enteritis and colitis: a review of 30 cases. *Clin Radiol* 1970; 21: 232-247.
14. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty* 2008; 8: e9.
15. Wellwood JM, Jackson BT. The intestinal complications of radiotherapy. *Br J Surg* 1973; 60: 814-818.
16. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29: 4-30.
17. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N i wsp. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD005005.
18. Rydzewska G. Biegunki i zaparcia związane z leczeniem onkologicznym. W: Szawłowski A, Stec R (red.). *Praktyka leczenia wspomagającego w onkologii*. Termedia, Poznań 2017; 383-386.
19. Bielecki K. Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PZBSO). *Nowa Medycyna* 2014; 3: 99-106.
20. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M i wsp. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111-1116.
21. Mc Elvanna K, Wilson A, Irvin T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2013; 16: 281-284.
22. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW i wsp. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 261-266.
23. Nutting C, Convery D, Cosgrove V i wsp. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 649-656.
24. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ i wsp. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 907-916.
25. Wiesendanger-Wittmer EM, Sijtsema NM, Muijs CT, Beukema JC. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 2012; 102: 325-334.
26. Stacey R, Green T. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 15-29.
27. Ijiri K, Potten CS. The circadian rhythm for the number and sensitivity of radiation-induced apoptosis in the crypts of mouse small intestine. *Int J Radiat Biol* 1990; 58: 165-175.
28. Shukla P, Gupta D, Bisht SS i wsp. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 2031-2035.
29. Wedlake LJ, Silia F, Benton B i wsp. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2117-2124.
30. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C i wsp. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. *Radiat Res* 2005; 163: 479-487.
31. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P i wsp. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31.
32. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiophilus* in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 391-396.
33. Giralt J, Regadera JP, Verges R i wsp. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1213-1219.