

# Biegunka u pacjentów z nowotworem

## *Diarrhea in cancer patients*

Magdalena Badian<sup>1</sup>, Tomasz Dzierżanowski<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Biegunka jest nieprzyjemnym objawem, który pogarsza jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Dotyczy ponad połowy pacjentów leczonych niektórymi schematami chemioterapii, występuje u ok. 10% chorych przyjmowanych do hospicjum. Wyróżnia się postać ostrą, której przyczyną w ponad 90% jest infekcja, oraz postacię przewlekłą, głównie o etiologii zapalnej. Do zastosowania odpowiedniego leczenia niezbędne jest określenie przyczyn biegunki.

**Słowa kluczowe:** biegunka, farmakoterapia, chory na nowotwór.

## Abstract

Diarrhea is an unpleasant symptom that decreases the quality of life of cancer patients. It affects over half of patients on some types of chemotherapy, and about 10% of patients admitted to a hospice. There is an acute form, in which in 90% of cases the cause is an infection, and chronic forms mainly of inflammatory etiology. Establishing the etiology of diarrhea is crucial for the right choice of treatment.

**Key words:** diarrhea, pharmacotherapy, cancer patient.

## Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczi 3, 02-007 Warszawa, e-mail: tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl

## WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) biegunka definiowana jest jako wydalanie trzech lub więcej luźnych lub płynnych stolców na dzień bądź częściej, niż jest to normalne dla danej osoby [1]. W przeszłości w definicji brano pod uwagę również wagę stolca ( $\geq 200$  g/dzień), co może być mylące, ponieważ waga może być bardzo różna, a „normalne” objętości stolca mogą przekraczać wskazaną wartość, szczególnie przy stosowaniu diet spoza krajów europejskich. Dlatego masa stolca nie jest zalecana jako miara biegunki.

Biegunka dzieli się na:

- 1) ostrą – trwającą do 14 dni, najczęściej o etiologii zakaźnej,
- 2) przewlekłą – trwającą ponad 4 tygodnie, o konsystencji 5–7 według bristolskiej skali uformowania stolca (stolec miękki do wodnistego) [2, 3]. Objawy utrzymujące się ponad 4 tygodnie sugerują etiologię niezakaźną i wymagają dokładniejszej diagnostyki [4].

Zgodnie z kryteriami CTCAE 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) można wyróżnić pięć stopni ciężkości biegunki jako objawu niepożądanego po chemioterapii (tab. 1) [5].

Na podstawie tej klasyfikacji można wyróżnić biegunkę niepowikłaną – 1. lub 2. stopnia bez żadnych dodatkowych objawów towarzyszących lub biegunkę powikłaną – 1.–4. stopnia z towarzyszącym co najmniej jednym objawem, takim jak: skurcze w jamie brzusznej, nudności i wymioty znacznego stopnia, pogorszenie stanu ogólnego, gorączka, posocznica, neutropenia, krwawienia z odbytu, odwodnienie [6].

Ciężka biegunka prowadzi do utraty płynów i może zagrażać życiu, szczególnie u małych dzieci i osób niedożywionych lub z upośledzoną odpornością.

**Tabela 1.** Kryteria ciężkości biegunki *Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0*

1. Poniżej 4 stolców/dzień powyżej wartości wyjściowej; niewielki wzrost wydalania do stolca w porównaniu z wartością wyjściową
2. Oddawanie 4–6 stolców/dzień powyżej wartości wyjściowej; umiarkowany wzrost wydalania do stolca w porównaniu z wartościami wyjściowymi; ograniczenie codziennej aktywności polegające na ograniczeniu przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, korzystania z telefonu, zarządzania pieniędzmi itp.
3. Oddawanie $\geq 7$ stolców/dzień powyżej wartości wyjściowej; wskazana hospitalizacja; znaczny wzrost wydalania do stolca w porównaniu z wartością wyjściową; ograniczenie sprawności rozumiane jako brak możliwości samodzielnej kąpieli, ubierania i rozbierania, jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków
4. Zagrożające życiu powikłania; niezbędna pilna interwencja lekarska
5. Śmierć

## PATOFIZJOLOGIA I ETIOLOGIA

Fizjologicznie dziennie przyjmowanych jest doustnie lub wydzielanych do przewodu pokarmowego 7–8 litrów płynu. Przyjęte doustnie płyny i ślina to ok. 1,5 litra dziennie, żółć i sok trzustkowy to łącznie 2 litry, a kwas żołądkowy, pepsyna i inne enzymy trawienne dodają 1,5 litra dziennie. Dzięki reabsorpcji wody i elektrolitów w jelicie cienkim odzyskiwana jest znaczna część wydzielanego płynu, toteż do okrężnicy wpływa tylko ok. 1,2 litra płynu/dobę. Reabsorpcja w okrężnicy powoduje odzyskanie ok. 1 litra. W efekcie u zdrowych osób objętość stolca rzadko przekracza 200 ml/dobę [7, 8]. Funkcje motoryczne jelit umożliwiają trawienie oraz absorpcję treści pokarmowej oraz wydzielanie soków trawiennych. U osoby zdrowej potrzeba ok. 3 godzin, aby pokarm stały i płynny przemieścić się przez jelito cienkie [9]. W obrębie okrężnicy dochodzi do formowania stolca.

### Biegunka ostra

Do najczęstszych przyczyn ostrej biegunki należą zakażenia przewodu pokarmowego (> 90%). Infekcje mają etiologię wirusową, bakteryjną, pierwotniakową, pasożytniczą lub grzybiczą. Coraz częstsza jest biegunka poantybiotykowa, w tym trudne do leczenia zakażenie *Clostridium difficile* powodujące rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego. Do innych przyczyn należy stres wywołany diagnostyką i leczeniem onkologicznym [10].

### Biegunka przewlekła

Przewlekła biegunka występuje u 3–5% ogółu pacjentów [4]. W badaniu na dużej niejednorodnej

grupie pacjentów z rakiem na różnych etapach leczenia częstość występowania umiarkowanej do ciężkiej biegunki wynosiła 14% [11]. Niektóre schematy chemioterapeutyczne wiążą się z częstością występowania biegunki u 50% do 80% pacjentów, szczególnie te, które zawierają fluorouracyl lub irynotekan [12, 13]. Biegunka występuje u ok. 7% do 10% pacjentów z nowotworem po przyjęciu do hospicjum [14]. Jest wynikiem zmniejszenia wchłaniania jelitowego lub zwiększenia wydzielania jelitowego.

Wyróżnia się następujące postacie biegunki przewlekłej:

- 1) sekrecyjna,
- 2) osmotyczna,
- 3) tłuszczowa,
- 4) zapalna,
- 5) spowodowana przyspieszonym pasażem jelitowym.

### Biegunka sekrecyjna

Zwiększenie zawartości wody w stolcu może być wynikiem zaburzeń transportu elektrolitów. Aktywny transport jonów (głównie sodu, chloru i wodorowęglanów) przez nabłonek jelita cienkiego jest odpowiedzialny za absorpcję składników odżywczych, a także absorpcję i wydzielanie wody [15]. Różne substancje, w tym hormony, neuroprzekazniki, toksyny uwalniane przez patogeny jelitowe i inne cząsteczki, które uzyskują dostęp do światła jelita, stymulują transport jonów i wody. W biegunce sekrecyjnej następuje nadmierne wydzielanie izosmolarnego płynu do światła jelita. Może być ono spowodowane nadużywaniem przeczyszczających leków drażniących pochodzenia roślinnego (najczęstsza przyczyna), dietą bogatą w dwucukry i oligocukry, zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych lub działaniem hormonów wydzielanych przez guzy neuroendokrynne, w tym VIP, gastrynę, serotoninę, kalcytoninę, prostaglandyny i inne [16, 17]. Typowe dla biegunki sekrecyjnej jest jej utrzymywanie się pomimo postu (wstrzymanie żywienia doustnego nie zmniejsza częstości i objętości wypróżnień). Zwykle nie towarzyszy jej ból brzucha. Hipokaliemia i kwasica zazwyczaj sugerują zespół VIPoma, a zmierzona luka osmotyczna stolca jest mniejsza niż 50 mOsm/kg.

### Biegunka osmotyczna

W biegunce osmotycznej substancje aktywne osmotycznie powodują nadmierne wydzielanie płynów z osocza do jelita poprzez wysoce przepuszczalny nabłonek jelita czczego. Do przyczyn przewlekłej biegunki osmotycznej należą zespoły chorobowe z zaburzeniami wchłaniania, takie jak celiakia, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO),

stosowanie osmotycznie czynnych środków przeczyszczających (w tym glikolu polietylenowego i laktulozy), a także zaburzenia trawienia występujące np. w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Biegunką osmotyczną jest też biegunka po niektórych cytostatykach, np. po irynotekanie [18].

Biegunka osmotyczna może powodować wydzielanie tłuszczu i substancji azotowych do stolca, ale zazwyczaj nie powoduje krwawienia z odbytu. Objętość stolca zmniejsza się podczas postu, ale luka osmotyczna stolca wynosi  $\geq 50$  mOsm/kg [19].

### Biegunka tłuszczowa

Może być spowodowana zaburzeniami trawienia oraz zaburzeniami wchłaniania. Zaburzenia trawienia są skutkiem m.in. zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, spowodowanej np. przewlekłym zapaleniem lub chorobą nowotworową, mogą też być wynikiem cholestatycznych chorób wątroby czy niedoboru kwasów żółciowych. Utrata zdolności absorpcyjnej jelit może być spowodowana resekcją fragmentu jelit, niedokrwieniem krezki, przyczyną może być celiakia, a także zespół rozrostu bakteryjnego czy amyloidoza. Do typowych objawów należą wzdęcia brzucha oraz tłuste, połyskujące stolce o gnilnym zapachu [20, 21].

### Biegunka zapalna

Do przyczyn przewlekłej biegunki zapalnej należą nieswoiste zapalenia jelit, takie jak wrzodziejące zapalenie jelit i choroba Leśniowskiego-Crohna [22]. Wśród innych przyczyn należy wymienić zapalenie popromienne, niedokrwienne, polekowe (głównie

po cytostatykach) oraz spowodowane nadwrażliwością pokarmową. Zapalenie błon śluzowych (*mucositis*) jest częstym powikłaniem chemioterapii i może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego [18]. Przewlekły stan zapalny jelit jest również czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju nowotworów, ponieważ leukocyty i makrofagi migrujące do miejsc zmienionych zapalnie indukują uszkodzenia nici DNA, a to skutkuje trwałymi zmianami genetycznymi [23–25]. Do objawów biegunki zapalnej należy obecność krwi w kale, podwyższone stężenie leukocytów w stolcu; mogą występować ponadto objawy ogólnoustrojowe, takie jak podwyższone parametry zapalne czy gorączka.

### Biegunka spowodowana przyspieszonym pasażem jelitowym

Przyspieszona motoryka jelit powoduje, że soki trawienne wydzielane w celu trawienia treści jelitowej są przesuwane do końcowego odcinka jelita cienkiego oraz do jelita grubego w ilości przekraczającej możliwości ich reabsorpcji [26]. Przyczyną może być zespół jelita drażliwego, stosowanie leków prokinetycznych, a także cukrzyca i nadczynność tarczycy, często współwystępujące u chorych objętych opieką paliatywną [27, 28].

Wśród pacjentów onkologicznych biegunka najczęściej wywołwana jest przez samo leczenie, zarówno chirurgiczne, jak i chemioterapię, radioterapię czy przeszczepienie szpiku kostnego [29, 30]. Chirurgia, która jest główną metodą leczenia wielu nowotworów, może powodować zmiany anatomiczne i czynnościowe w przewodzie pokarmowym, co skutkuje zaburzeniem funkcji jelit. Do niekorzyst-

**Tabela 2.** Częste przyczyny biegunki w opiece paliatywnej [14, 18, 26, 34–42]

Infekcje	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , rotavirus
Nowotwory	nowotwory jelit, zespół rakowiaka, <i>pheochromocytoma</i> , rak trzustki, chłoniaki, rak rdzeniasty tarczycy
Chemioterapia	najczęściej: kapecytabina, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, daunorubicyna, docetaksel, paklitaksel, 5-fluorouracyl, interferon, metotreksat, pertuzumab, irynotekan
Radioterapia	napromienianie narządów jamy brzusznej i miednicy małej
Leczenie chirurgiczne	resekcje żołądka, jelit, trzustki, wagotomia
Leki	antybiotyki, metoklopramid, leki hipotensyjne, diuretyki, preparaty potasu i magnezu, kolchicina, teofilina, digoksyna, metyldopa, leki przeczyszczające, metformina, inhibitory pompy protonowej
Dieta	alkohol, mleko i produkty nabiałowe, żywność z wysoką zawartością błonnika (surowe owoce i warzywa, orzechy, nasiona, produkty pełnoziarniste, suszone rośliny strączkowe) oraz kofeiny, środki spożywcze zawierające sorbitol (cukierki i guma do żucia), gorące i pikantne potrawy, produkty i napoje wzdymające (warzywa kapustne, suszone rośliny strączkowe, melony, napoje gazowane)
Choroby współistniejące	nieswoiste choroby zapalne jelit, cukrzyca, nadczynność tarczycy, HIV/AIDS
Inne	przeszczep szpiku kostnego, zaburzenia psychiczne, stres

nych skutków leczenia chirurgicznego należą m.in. zespół krótkiego jelita, nietolerancja laktozy, zaburzenia elektrolitowe [31]. Konsekwencją leczenia chirurgicznego jest także zespół poposiłkowy (*dumping syndrom*). Jest on spowodowany zbyt szybkim przesuwaniem treści pokarmowej do dwunastnicy, a jego przyczyną jest najczęściej częściowa lub całkowita gastrektomia lub resekcja przelyku. W efekcie zbyt duże cząstki pokarmowe zostają przesunięte do dalszych części przewodu pokarmowego, co skutkuje m.in. biegunką i bólem brzucha [32]. Radioterapia okolic jamy brzusznej, miednicy i okolicy lędźwiowej może spowodować popromienne uszkodzenie i zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu jelit. U pacjentów onkologicznych sama obecność nowotworu może powodować częściową niedrożność przewodu pokarmowego. Konsekwencją jest gromadzenie stolca nad przeszkodą i jego stopniowy rozkład przez bakterie jelitowe, czego efektem jest wyciek luźnego lub wodnistego stolca [33]. Stan ten w rzeczywistości wymaga postępowania przeczyszczającego w celu upłynnienia i usunięcia blokujących pakietów zbitego stolca i zapewnienia luźnej, łatwej do przesuwania treści pokarmowej.

Częstą przyczyną biegunki u pacjentów w opiece paliatywnej jest również zbyt intensywne stosowanie leków przeczyszczających.

## DIAGNOSTYKA

Podstawą diagnostyki jest wywiad – powinien on obejmować czas trwania biegunki, jej częstość w ciągu doby, konsystencję stolca i ewentualną obecność domieszek patologicznych, niezbędne są także dane dotyczące rodzaju i stanu zaawansowania nowotworu, leczenia przeciwnowotworowego, obecności chorób współistniejących oraz objawów towarzyszących, takich jak zawroty głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, gorączka, krwawienie z odbytu [43]. Badanie fizykalne obejmuje ocenę skóry i błon śluzowych w celu ustalenia stanu nawodnienia, badanie jamy brzusznej (w tym ocena perystaltyki jelit), obowiązkowo badanie *per rectum*. Badania laboratoryjne, w zależności od sytuacji klinicznej, obejmują morfologię krwi, jonogram, równowagę kwasowo-zasadową, badania biochemiczne, badanie ogólne i posiew stolca oraz badanie ogólne moczu. Mogą dostarczyć informacji dotyczących ciężkości zaburzeń wodno-elektrolitowych, etiologii biegunki i jej wpływu na czynność narządów, głównie nerek. W wybranych przypadkach u pacjentów hospitalizowanych należy wykonać badanie endoskopowe lub radiologiczne w celu oceny anatomicznych przyczyn biegunki [14]. W diagnostyce najistotniejsze jest stwierdzenie etiologii infekcyjnej ze względu na odmienną postępowania obja-

wowego (przeciwwskazanie do stosowania leków spowalniających pasaż). Jeżeli przewlekła biegunka nie ma związku z nowotworem lub jego leczeniem, a pacjent ma długie rokowanie przeżycia, należy skonsultować go ze specjalistą gastroenterologiem.

## LECZENIE

O ile to możliwe, należy dążyć do zastosowania leczenia przyczynowego, takiego jak modyfikacja dawek lub odstawienie leków przeczyszczających i prokinetycznych, weryfikacja zasadności stosowania leków mogących wywołać biegunkę (tab. 2), leczenie infekcji.

Postępowanie objawowe w biegunce związanej z nowotworem jest często empiryczne. Niezbędna jest eliminacja z diety pokarmów mogących wywoływać lub nasilać biegunkę. W niektórych przypadkach modyfikacja diety obejmuje doradzanie pacjentom, aby spożywali małe, częste posiłki i unikali żywności zawierającej laktozę (mleko i produkty mleczne), pikantnych potraw, alkoholu, żywności i napojów zawierających kofeinę, niektórych soków owocowych, żywności o wysokiej zawartości błonnika i tłuszczu.

W chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-versus-host disease* – GVHD) rekomendowany jest pięciopunktowy schemat postępowania w przypadku biegunki. W fazie pierwszej należy doprowadzić do maksymalnego wypróżnienia, aż do momentu zmniejszenia biegunki. Należy wówczas zwrócić szczególną uwagę na straty azotu białkowego spotęgowane stosowaną kortykosteroidoterapią. W fazie drugiej ponownie włączane jest doustne żywienie składające się z napojów izotonicznych, ubogoreszkтковych i bez laktozy, aby zrekompensować utratę enzymów jelitowych wtórnych do zmian w kosmkach jelitowych i błonie śluzowej. Jeśli te napoje są dobrze tolerowane, w trzeciej fazie można ponownie wprowadzić substancje stałe mające minimalną zawartość laktozy, niską zawartość błonnika, niską zawartość tłuszczu, niską ogólną kwasowość i brak substancji działających drażniąco na żołądek. W fazie czwartej ograniczenia żywieniowe są stopniowo zmniejszane, a faza piąta obejmuje powrót do regularnej diety, większość pacjentów zwykle jednak nie toleruje już laktozy [40].

## Biegunka niepowikłana

W przypadku biegunki łagodnej pacjenci powinni być zachęceni do zwiększenia spożycia przejrzystych płynów do co najmniej 3 litrów dziennie (np. woda, bulion, słabe herbaty, napoje bezalkoholowe) [10, 38, 44–47].

Celem farmakoterapii jest spowolnienie perystaltyki jelit, zmniejszenie wydzielania jelitowego i zwiększenie wchłaniania. Środki absorbujące to preparaty, które tworzą galaretowatą masę zwiększającą gęstość kału.



Najczęściej stosuje się metylocelulozę i pektyny, nie ma jednak wystarczających badań potwierdzających ich skuteczność. Adsorbenty, takie jak gliny i aktywowane węgle, są szeroko stosowane, ale również brak jest badań, które by je zalecały, a ponadto mogą one hamować wchłanianie innych doustnych leków przeciwbiegunkowych [48].

Leki opioidowe wiążą się z receptorami w obrębie przewodu pokarmowego i zmniejszają biegunkę poprzez spowolnienie pasażu treści jelitowej. Podstawowym środkiem w leczeniu biegunki związanej z leczeniem onkologicznym jest loperamid. Jego dawki zaczynają się od 4 mg, a następnie zwiększa się je o 2 mg po każdym nieufornym stolcu, maksymalnie do 12 mg/dobę [14, 43]. Bez względu na dawkę loperamid może być mniej skuteczny u pacjentów z biegunką o większym natężeniu [49].

Do innych leków stosowanych w leczeniu biegunki można zaliczyć inhibitory syntezy prostaglandyn. Należy do nich aspiryna, która może być przydatna w leczeniu biegunki wywołanej napromienianiem. Dodatkowo do tej grupy zaliczamy kortykosteroidy zmniejszające stan zapalny jelit oraz oktreotyd, który zmniejsza wydzielanie peptydów uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy [48, 50].

W leczeniu biegunki stosuje się również probiotyki, w szczególności zawierające szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Bifidobacterium*, *L. casei*, *L. acidophilus* [18, 48, 51, 52]. Probiotyki są zalecane w przypadku biegunki spowodowanej rotawirusem, poantybiotykowej, w nieswoistych zapaleniach jelit, zespole jelita drażliwego, zapaleniu żołądkowo-jelitowym [53–56]. Potwierdzono również ich skuteczność u pacjentów z chorobą nowotworową i biegunką spowodowaną chemio- i radioterapią, aczkolwiek jakość danych jest bardzo słaba [57, 58].

W niedużym badaniu u chorych leczonych irynotekaniem z powodu drobnokomórkowego raka płuca wykazano skuteczność neomycyny w dawce  $3 \times 1000$  mg, wskazując kluczową rolę  $\beta$ -glukuronidazy bakteryjnej w etiologii biegunki po irynotekaniu. Skuteczne było również podanie doustnie wodorowęglanu sodu, tlenku magnezu, wody zasadowej oraz kwasu ursodezoksycholowego [59, 60].

## Biegunka powikłana

Zaleca się, aby przypadki nasilonej biegunki z objawami towarzyszącymi po chemioterapii były leczone za pomocą płynów dożylnych, oktreotydu w początkowej dawce od 100 do 150  $\mu$ g podskórnie 3 razy na dobę lub 25 do 50  $\mu$ g/godzinę dożylnie ze zwiększaniem dawki do 500  $\mu$ g 3 razy dziennie i podawaniem antybiotyków. Ten schemat jest kontynuowany przez 24 godziny od chwili ustąpienia biegunki [6].

Oktreotyd, analog somatostatyny, jest obecnie najskuteczniejszym środkiem w leczeniu ciężkiej biegunki wywołanej chemioterapią. Dawki stosowane w badaniach klinicznych były bardzo zróżnicowane. Lek ten okazał się skuteczny również w łagodzeniu biegunki związanej z AIDS, zespołem rakowiaka i nowotworami neuroendokrynnymi wydzielającymi wazoaktywny peptyd jelitowy [61]. Potwierdzono też jego skuteczność w biegunce indukowanej chemioterapią u pacjentów, u których loperamid okazał się nieskuteczny [62–64]. Wykazano ponadto, że oktreotyd jest skuteczny w przypadku biegunki związanej z GVHD [65]. Zalecono stosowanie loperamidu w dużych dawkach (2 mg co 2 godziny) w pierwszym dniu biegunki 1. i 2. stopnia wywołanej przez chemioterapię, a następnie oktreotydu w dawce 100–150  $\mu$ g co 8 godzin. W biegunce ciężkiej (3. lub 4. stopnia) oktreotyd w dawce 500–1500  $\mu$ g podskórnie lub dożylnie co 8 godzin można podawać jako leczenie pierwszego rzutu [43]. Jak dotąd nie wykazano jego skuteczności w biegunce wywołanej radioterapią [66].

## Biegunka popromienna

Prawie wszyscy pacjenci leczeni radioterapią (RTh) w okolicy brzucha, miednicy lub odbytnicy mają objawy zapalenia jelit. Dolegliwości ostre w postaci biegunki – zwykle krwistej – bólu brzucha, zaburzeń wchłaniania, wzdęć czy skurczów występują na ogół już po dawce ok. 10 Gy i mogą trwać 8–12 tygodni po zakończeniu pierwszego cyklu napromieniania [67]. Przewlekłe zapalenie jelit utrzymuje się miesiącami lub latami po zakończeniu RTh. Nasilenie dolegliwości będzie zależeć od całkowitej dawki promieniowania, liczby frakcji, obszaru napromieniania, wielkości guza, jednoczesowej chemioterapii, a także stanu ogólnego pacjenta, jego chorób towarzyszących oraz uprzednio stosowanego leczenia [68, 69].

## PODSUMOWANIE

Biegunka jest objawem dość często spotykanym u pacjentów onkologicznych. W zależności od czasu trwania wyróżnia się postać ostrą o najczęściej zapalnej etiologii oraz postać przewlekłą, której przyczyną są zaburzenia wchłaniania lub wydzielania jelitowego.

Leczenie biegunki jest uzależnione od jej etiologii i obejmuje postępowanie przyczynowe, leczenie niefarmakologiczne, takie jak odpowiednia dieta i nawodnienie, oraz leczenie empiryczne, które polega na zastosowaniu środków absorbujących, a także leków spowalniających pasaż jelitowy i modyfikujących skład mikroflory jelitowej.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENICTWO

1. <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>
2. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A i wsp. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018; 67: 1380-1399.
3. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
4. Fine K, Schiller L. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464-1486.
5. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf). Nov 27, 2017.
6. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB i wsp. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918-2926.
7. Hammer J, Phillips SF. Fluid loading of the human colon (effects on segmental transit and stool composition). *Gastroenterology* 1993; 105: 988-998.
8. Debongnie J, Phillips S. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 1978; 74: 698-703.
9. Kerlin P, Zinsmeister A, Phillips S. Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology* 1982; 82: 701-706.
10. Tuchmann L, Engelking C. Cancer-related diarrhea. W: *Oncology Nursing Secrets* (2ed.). Gates RA, Fink RM (red.). Hanley and Belfus, Philadelphia 2001: 310-322.
11. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS i wsp. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89: 1634-1646.
12. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM i wsp. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-1311.
13. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG i wsp. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1128-1135.
14. Sykes NP. Constipation and diarrhoea. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (4 ed.). Hanks G, Cherny N, Christakis N i wsp. (red.). Oxford University Press, Oxford 2011: 833-850.
15. Cooke H. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 77-80.
16. Hope N, Butt G, Ross I i wsp. Somatostatin enhances cAMP-dependent short-circuit current in human colon via somatostatin receptor subtype-2. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2499-2503.
17. von der Ohe M, Camilleri M, Kvols L, Thomforde G. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 329: 1073-1078.
18. Rydzewska G. Biegunki i zaparcia związane z leczeniem onkologicznym. W: *Praktyka leczenia wspomagającego w onkologii*. Szawłowski A, Stec R (red.). Termedia, Poznań 2017: 383-386.
19. Morris AL, Turnberg L. Surreptitious laxative abuse. *Gastroenterology* 1979; 77: 780-786.
20. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1119-1126.
21. Schiller L, Sellin J. Diarrhea. W: *Sliesenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (7 ed.). Feldman M, Friedman L, Sliesenger MH (red.) Saunders, Philadelphia 2002: 131-153.
22. Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 285-293.
23. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
24. Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer. *Biochemistry* 1998; 63: 854-865.
25. Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol* 2012; 3: 107.
26. Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 298-309.
27. Bricker LA, Such F, Loehrke ME, Kavanaugh K. Intractable diarrhea in hyperthyroidism: management with beta-adrenergic blockade. *Endocr Pract* 2001; 7: 28-31.
28. Valdovinos M, Camilleri M, Zimmerman B. Chronic Diarrhea in Diabetes Mellitus: Mechanisms and an Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 691-702.
29. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A i wsp. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19: 756-761.
30. Thompson JS. Short Bowel Syndrome and Malabsorption – Causes and Prevention. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 174-178.
31. Grant JP, Chapman G, Russell MK. Malabsorption associated with surgical procedures and its treatment. *Nutr Clin Pract* 1996; 11: 43-52.
32. Chaves Y, Destefani AC. Pathophysiology, diagnosis and treatment of dumping syndrome and its relation to bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29(Suppl 1): 116-119.
33. Mercadante S, Kargar J, Nicolosi G. Octreotide may prevent definitive intestinal obstruction. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 352-355.
34. Schiller L. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127: 287-293.
35. Makrauer FL, Oates E, Becker J i wsp. Does local irradiation affect gastric emptying in humans? *Am J Med Sci* 1999; 317: 33-37.
36. Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L i wsp. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 761-768.
37. Gupta E, Lestingi TM, Mick R i wsp. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994; 54: 3723-3725.
38. Wadler S, Benson AB 3rd, Engelking C i wsp. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3169-3178.
39. 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.
40. Charuhas PM. Medical nutrition therapy in bone marrow transplantation. W: *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. McCallum PD, Polisena CG (red.). The American Dietetic Association, Chicago 2000: 90-98.
41. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1962-1975.
42. Zhu Y, Wang L, Feng S i wsp. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea among cancer patients. *Chin J Oncol* 2014; 36: 773.
43. Kornblau S, Benson AB, Catalano R i wsp. Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 118-129.

44. Arbuckle RB, Huber SL, Zacker C. The consequences of diarrhea occurring during chemotherapy for colorectal cancer: a retrospective study. *Oncologist* 2000; 5: 250-259.
45. Polisena CG. Nutrition concerns with the radiation therapy patient. McCallum PD, Polisena CG (red.). *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. The American Dietetic Association, Chicago 2000: 70-78.
46. McCallum PD, Polisena CG (red.). *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. The American Dietetic Association, Chicago 2000.
47. Donaldson SS. Nutritional consequences of radiotherapy. *Cancer Res* 1997; 37: 2407-2413.
48. 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/>.
49. Cascinu S, Bichisao E, Amadori D i wsp. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 65-67.
50. Mennie AT, Dalley V. Aspirin in radiation-induced diarrhoea. *Lancet* 1973;1: 1131.
51. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1-66.
52. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1142S-1146S.
53. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD006634.
54. Karimi O, Peña AS. Indications and challenges of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the management of arthralgias and spondyloarthropathies in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl 3 Pt 1): S136-41.
55. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003019.
56. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004611.
57. Delia P, Sansotta G, Donato V i wsp. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 912-915.
58. Wei D, Heus P, van de Wetering FT i wsp. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy – or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD008831.
59. Kehrer DE, Sparreboom A, Verweij J i wsp. Modulation of irinotecan-induced diarrhea by cotreatment with neomycin in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1136-1141.
60. Takeda Y, Kobayashi K, Akiyama Y i wsp. Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 92: 269-275.
61. Cello JP, Grendell JH, Basuk P i wsp. Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhea. A prospective, multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 705-710.
62. Gebbia V, Carreca I, Testa A i wsp. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1993; 4: 443-445.
63. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 148-151.
64. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide. A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology* 1994; 51: 70-73.
65. Morton AJ, Durrant ST. Efficacy of octreotide in controlling refractory diarrhea following bone marrow transplantation. *Clin Transplant* 1995; 9: 205-208.
66. Martenson JA, Halyard M, Sloan J i wsp. Phase III, Double-Blind Study of Depot Octreotide Versus Placebo in the Prevention of Acute Diarrhea in Patients Receiving Pelvic Radiation Therapy: Results of North Central Cancer Treatment Group N00CA. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5248-5253.
67. O'Brien PH, Jenrette JM, Garvin AJ. Radiation enteritis. *Am Surg* 1987; 53: 501-504.
68. Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 373-379.
69. Haddad GK, Grodinsky C, Allen H. The spectrum of radiation enteritis. Surgical considerations. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 590-594.