

# Przewlekłe popromienne zapalenie jelit – problem ludzi młodych, czy dolegliwość wieku podeszłego?

## Chronic radiation enteritis – problem of the youth or complaint of the elderly?

Ewa Gostkowska<sup>1</sup>, Kornelia Kędziora-Kornatowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Powiatowy Szpital im. W. Biegańskiego w Iławie

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Geriatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

**Wstęp.** W ostatnich dziesięcioleciach wyraźnie wydłuża się średnia długość życia. Poprawiają się również wyniki odległe leczenia chorób nowotworowych. Te dwa czynniki powodują, że co raz częściej w populacji geriatrycznej spotkać się można z osobami obciążonymi odległymi skutkami leczenia onkologicznego. Popromienne zapalenie jelit, w tym popromienne zapalenie odbytnicy to powikłania stosunkowo częste, lecz mało poznane. **Opis przypadku.** Poniższa praca dotyczy pacjentki leczonej z powodu popromiennego zapalenia odbytnicy, a przede wszystkim silnych dolegliwości bólowych i zaparcí stolca spowodowanych występowaniem przewężenia w jej obrębie. **Omówienie.** Dotychczas nie udało się ustalić standardu leczenia farmakologicznego, czy operacyjnego tych chorych. Trudno również dokładnie określić częstość występowania tego zjawiska ze względu na brak uniwersalnej klasyfikacji, trudności diagnostyczne. Chorzy niejednokrotnie mają objawy długo po zakończeniu leczenia przyczynowego, co powoduje, że powikłania leczone są przez lekarzy innych specjalności. **Wnioski.** Mimo powszechnego stosowania radioterapii jako metody leczenia chorób nowotworowych nadal brak jest standardu postępowania z chorymi doświadczającymi powikłań po leczeniu. Potrzeba dalszych badań celem efektywnego leczenia i rozpoznawania odległych skutków napromieniania przewodu pokarmowego. (Gerontol Pol 2020; 28: 56-60)

**Słowa kluczowe:** powikłania radioterapii, popromienne zapalenie jelit, popromienne zapalenie odbytnicy, przewlekła choroba popromienna, geriatria

### Abstract

**Introduction.** Life expectancy has increased in recent decades, and at the same time long-term results of cancer treatment are improving. These two factors cause that patients in the geriatric population more and more often suffer from chronic side effects after oncological treatment. Radiation enteritis, including radiation proctitis, are complications that are relatively common but little is known about them. **Case report.** The following work concerns a patient treated for radiation proctitis, predominantly because of severe pain and constipation due to the narrowing of intestine. **Discussion.** No standard has been already established for the pharmacological or surgical treatment of these patients. It is also difficult to accurately determine the frequency of this phenomenon due to the lack of universal classification and diagnostic difficulties. Patients often have symptoms long after the end of causal treatment, which means that complications are treated by doctors of other specialties. **Conclusion.** Despite the widespread use of radiation therapy as a method of treating cancer, there is still no standard in the management of patients experiencing complications after treatment. Further research is needed to effectively cure and recognize the distant effects of gastrointestinal irradiation. (Gerontol Pol 2020; 28: 56-60)

**Keywords:** radiation complications, radiation enteritis, radiation proctitis, chronic radiation poisoning, geriatry

### Wstęp

Wraz z postępem medycyny obserwuje się nie tylko wydłużenie życia w zdrowiu, ale również poprawę przeżycia chorych na choroby nowotworowe. Niestety, leczenie onkologiczne nadal jest bardzo obciążające i może prowadzić do licznych powikłań. Jednym z nich

jest popromienne zapalenie jelit, w tym również popromienne zapalenie odbytnicy. Znajomość tego powikłania, jego objawów i metod leczenia może mieć niebagatelne znaczenie dla osób zajmujących się pacjentami w wieku podeszłym, którzy niejednokrotnie mają za sobą leczenie radioterapią.

## Opis przypadku

Do Poradni Medycyny Paliatywnej zgłosiła się pacjentka lat 71 leczona pięć lat wcześniej z powodu raka szyjki macicy FIGO IIB G2. W przebiegu choroby podstawowej pacjentka była poddana radykalnej radioterapii w dawce 50,4 Gy w 28 frakcjach techniką IMRT. Leczenie przebiegało w skojarzeniu z chemioterapią CDDP w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>. Po pierwszej dawce cis-platyny obserwowano nasiloną nefrotoksyczność, wzrost poziomu kreatyniny. Z tego względu odstąpiono od tej linii leczenia. Chora otrzymała również 4 kursy brachyterapii HDR po 7,5 Gy/HRCTV.

Chora podaje w wywiadzie zawał mięśnia sercowego, jednak nie posiada dokumentacji na ten temat. Miała rozpoznane nadciśnienie tętnicze, w badaniach obrazowych stwierdzono również uchyłki jelita grubego.

W momencie zgłoszenia chora cierpiała na bardzo silne bóle brzucha współistniejące z zaparciami. Z tego powodu była dotychczas hospitalizowana kilkakrotnie. Dolegliwości rozpoczęły się około 7 miesięcy wcześniej (przeszło 4 lata po zakończeniu leczenia). W wykonanym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono przewężenie okrężnicy esowatej. Zmiana została potwierdzona badaniem kolonoskopowym (pobrano wycinki do badania histopatologicznego, wykluczono obecność zmiany nowotworowej w tym miejscu). Nie stwierdzono innych przyczyn dolegliwości bólowych, wykluczono wznowę miejscową w obrębie szyjki macicy.

Po ostatniej hospitalizacji chora miała zalecony następujący zestaw leków:

Mesalazyna	500 mg czopek	3x dziennie
Kwas acetylosalicylowy	75 mg	1x dziennie
Mesalazyna	500 mg tabletki	2x2 = 4 dziennie
Trimebutyna	100 mg tabletki	3x dziennie
Ryfaxymina	200 mg tabletki	2x2 = 4 dziennie
Simvastatyna	20 mg tabletki	1x dziennie
Tramadol + Paracetamol	37,5 + 325 mg tabletki	do 3x dziennie
Peryndopryl	5 mg tabletki	1x dziennie
Chlorek potasu	600 mg kapsułki	3x dziennie
Octan hydrokortyzonu + jednowodny siarczan cynku	10 + 10 mg czopki	2x dziennie

Jak nietrudno zauważyć lista zawierała łącznie 20 preparatów doustnych i 5 czopków do przyjęcia w ciągu doby. Ze względu na występujące dolegliwości bólowe chora samodzielnie zwiększyła dawkę leku przeciwbólowego przyjmując go 3x dziennie po dwie tabletki, a tym samym przyjmowała w ciągu doby łącznie 23 preparaty doustne i 5 czopków. Dotychczas stosowane leczenie przeciwbólowe okazało się nie być skuteczne. Pacjentka

przyjmowała preparat łączony tramadolu i paracetamolu w dawce 75 mg + 650 mg stosowanej 3 razy dziennie, jednak kontrola bólu nadal była niewystarczająca. Zalecono zmienić leczenie. Początkowo zamiast dotychczasowego preparatu łączonego zastosowano system przezskórny uwalniający buprenorfinę w dawce 52,5 µg, z zaleceniem zmiany plastra co 3 doby. Dodatkowo pacjentka miała zaleconą morfinę w tabletkach do stosowania doraźnego, maksymalnie 10 mg morfiny co 4 h, oraz preparat donosowego fentanylu w dawce 50 µg do stosowania doraźnie przed defekacją. Po 3 dniach stosowania tego typu leczenia pacjentka zgłosiła, że kontrola bólu jest lepsza, jednak nadal niesatysfakcjonująca, pomimo stosowania dawek morfiny po 10 mg regularnie co 4 h. Zalecono zwiększyć dawkę tego leku do 20 mg co 4 h. Już w kolejnej dobie leczenia pacjentka zgłosiła znaczną poprawę, ustąpienie dolegliwości, nieprzerwany nocny wypoczynek w godzinach 22-7 rano. Pacjentka zrezygnowała z przezskórnego fentanylu. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia zapań jako powikłania leczenia opioidami przeliczono dawkę skuteczną do ekwianalgetycznej dawki oksykodonu i zastosowano preparat łączony zawierający oksykodon i nalokson w dawce dobowej odpowiednio 80 + 40 mg w dwóch dawkach podzielonych. Uzyskano dalszą dobrą kontrolę bólu. Dodatkowo pacjentka stosowała profilaktycznie laktulozę celem zapobiegania zaparciom, utrzymania regularnego rytmu wypróżnień. Pacjentka zgłosiła również brak poczucia głodu – z tego powodu zalecono octan megestrolu w dawce 20 ml dziennie. Utrata wagi w czasie 7 miesięcy wyniosła aż 16 kg, Chora ograniczała znacznie ilość spożywanego pożywienia ze względu na strach przed bólem.

W powyższym przypadku zdecydowano się ograniczyć do niezbędnego minimum ilość leków przyjmowanych przez pacjentkę, kierując się celowością i wiarygodnością proponowanej metody leczenia. Zdecydowano również o konieczności intensyfikacji leczenia przeciwbólowego celem poprawy jakości życia. Pośród stosowanych wcześniej leków zdecydowano się kontynuować leczenie hipercholesterolemii, utrzymano preparat kwasu salicylowego oraz beta-bloker. Ponadto prowadzono leczenie objawowe zapań, braku łaknienia, jak i dolegliwości bólowych.

## Omówienie

Rak szyjki macicy nadal pozostaje w grupie stosunkowo częstych nowotworów złośliwych na świecie. Dzięki skuteczności programu profilaktyki cytologicznej raka szyjki macicy w krajach rozwiniętych rozpoznawanie jest stawiane niejednokrotnie na stosunkowo wczesnym eta-

pie choroby, co pozwala na wczesne wdrożenie skutecznego leczenia i długie dalsze przeżycie chorych [1]. Niestety, Polska pozostaje w niechlubnej czołówce Europy. Pośród krajów Europy wschodniej statystycznie gorszą przeżywalność szacuje się dla pacjentek z Rosji i Białorusi. Kraje Europy zachodniej i północnej mają znacznie lepsze wyniki co do długości przeżycia po wyleczeniu tej choroby [2]. Co istotne, zachorowania na raka szyjki macicy dotyczą bardzo często kobiet stosunkowo młodych, w wieku przedmenopauzalnym. Jednakże ze względu na stosunkowo dobre odległe wyniki leczenia i długi prognozowany czas przeżycia po leczeniu znaczna część pacjentek dożywa wieku podeszłego. To tej populacji, niejednokrotnie przez wiele lat, dotyczy problem skutków przebytego leczenia, w tym także choroby popromiennej.

Pacjentki leczone z powodu raka szyjki macicy nie są jedynymi narażonymi na wystąpienie podobnego spektrum powikłań. Podobne objawy obserwuje się u innych chorych leczonych radioterapią z powodu schorzeń w obrębie miednicy, w tym na przykład mężczyźni chorych na raka prostaty czy raka jądra oraz osób chorujących na raka jelita grubego w jego dystalnym odcinku [3]. Szacuje się, że w sumie około 70% chorych na choroby nowotworowe na pewnym etapie leczenia jest poddawanych radioterapii.

Jako jedno z najtrudniejszych, zarówno w rozpoznaniu, jak i w leczeniu, powikłań radioterapii wymienić należy popromienne zapalenie jelit (ang. radiation enteritis). W tej grupie wyróżnia się szczególnie przypadek – popromienne zapalenie odbytnicy (ang. radiation proctitis). Napromieniowanie jelit może prowadzić zarówno do powikłań ostrych, jak i przewlekłych. We wczesnym okresie po leczeniu obserwowano jadłowstręt, nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha, biegunki. Etiologia tych objawów nie jest do końca wyjaśniona. Ich występowanie bywa związane z uwalnianiem do krwioobiegu wolnych rodników, bądź substancji pobudzających czy to ośrodkowy, czy też obwodowy układ nerwowy. Podnoszona również bywa rola zmniejszonego wchłaniania kwasów żółciowych w tym wczesnym okresie po leczeniu [4].

Objawy przewlekłego popromiennego zapalenia jelit obserwuje się zwykle 1-2 lata po zakończeniu leczenia, jednak bywa, że rozpoczynają się wiele lat po leczeniu pierwotnej choroby. W literaturze podaje się, że częstość popromiennego zapalenia jelit może dochodzić do 20% [5]. Dane literaturowe nie są jednak zgodne co do częstości występowania tej choroby. Prawdopodobnie wynika to z braku wystandaryzowanych kryteriów rozpoznania tego powikłania, czy na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjentów, czy na podstawie obrazu

endoskopowego jelit. Choroba jest diagnostycznie trudna. Do jej objawów należą: krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zespół złego wchłaniania, wypróżnienia nagłe, kurczowe bóle brzucha, biegunki, zaparcia, zwężenia przewodu pokarmowego, w przypadkach skrajnych również przetoki, zapalenie otrzewnej wywołane perforacją zajętego odcinka przewodu pokarmowego czy niedrożność przewodu pokarmowego [6]. Objawy występują z różną częstotliwością i w różnych konfiguracjach.

Niestety, nadal nie ustalono algorytmu postępowania z chorymi, u których wystąpiło uszkodzenie jelit jako powikłanie po leczeniu. Wiadomo, że leczenie chirurgiczne daje w ich przypadku złe rezultaty. Leczenie zabiegowe powinno zatem być zarezerwowane jedynie dla chorych, u których w przebiegu popromiennego zapalenia jelit rozwija się ich niedrożność oraz dla tych, u których objawy nie poddają się leczeniu innymi metodami. W literaturze znaleźć można informację, że około 26% pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym z powodu popromiennego zapalenia jelit umiera w ciągu 30 dni od operacji [7].

Brakuje również standardu co do leczenia farmakologicznego tych chorych. Podejmowane były próby leczenia różnymi lekami, lecz doniesienia zwykle traktują o małych grupach badanych (zazwyczaj do 30 osób, wyjątkowo rzadko około 100), ze zróżnicowanymi objawami, różnym czasem od zakończenia naświetlania. Pośród wymienianych leków znajdują się takie jak: mesalazyna, sulfasalazyna, sukralfat, trimebutyna, preparaty hydrokortyzonu, formalina stosowana na drodze rektoskopii, metronidazol, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Niestety, żadne z przeprowadzonych badań nie dały jednoznacznych wyników pozwalających na uznanie proponowanego leczenia za skuteczne, prowadzące do niemal pewnego złagodzenia objawów i poprawy jakości życia pacjentów. Dodatkowo w leczeniu wykorzystywane były metody endoskopowe w tym: koagulacja ciekłym argonem, ablacja falami o częstotliwości radiowej, krioterapia, koagulacja elektrodą bipolarną, czy elektrodą ciepłą (eng, heater probe), jak również z wykorzystaniem lasera YAGowego [3,4,8].

Istnieją co prawda dość obiecujące wyniki leczenia terapią hiperbaryczną [9]. Niestety dostępność tego typu leczenia w Polsce jest obecnie niewielka ze względu na czas oczekiwania, rozmieszczenie ośrodków oferujących tego typu leczenie. Niejednokrotnie dotarcie chorej, starszej osoby do miejsca oferującego tego typu leczenie jest niemożliwe. Pomimo że efekty przeprowadzonych badań są dość zachęcające, to możliwość upowszechnienia tej metody jest ograniczona z przyczyn

finansowych, funkcjonalnych czy ze względu na możliwości organizacyjne chorego i jego opiekunów.

Co ciekawe, mimo że jako częste objawy popromiennego zapalenia jelit podawane są dolegliwości bólowe jamy brzusznej, opracowania, w których opisuje się tę jednostkę chorobową pomijają problem leczenia przeciwbólowego czy rozkurczowego u tych chorych. Opisana powyżej pacjentka poszukiwała pomocy głównie ze względu na tego typu objawy. Nie cierpiała z powodu krwawień z przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono objawów złego wchłaniania. Leki łączone z I i II stopnia drabiny analgetycznej według zaleceń WHO okazały się być nieskuteczne. Należało zastosować leczenie z III stopnia według tych rekomendacji [10]. U chorej nie można było zastosować preparatów morfiny ze względu na duże ryzyko nasilenia zapań, z którymi chora i tak się borykała. Połączenie oksykodonu z buprenorfiną jest stosunkowo mało zbadane, jednakże istnieją doniesienia naukowe mówiące o tym, że tego typu połączenie opioidów nie tylko jest bezpiecznie, ale pozwala na lepszą kontrolę dolegliwości bólowych [11].

Problem zapań w ogóle występuje często zarówno w populacji europejskiej, jak i w USA. Jest jednak szczególnie istotny w populacji geriatrycznej. Jest to grupa wiekowa predysponowana do wystąpienia zaburzeń rytmu defekacji ze względu na wiele czynników, jak: stosowane leki, polipragmazja, ograniczone spożywanie płynów, ograniczona ilość błonnika w diecie czy unieruchomienie. Wszystkie te czynniki należy wziąć pod uwagę rozważając dalsze metody leczenia chorego [12].

## Wnioski

Pomimo częstego stosowania radioterapii jako metody leczniczej i stosunkowo częstego występowania popromiennego zapalenia jelit, problem ten jest stosunkowo rzadko omawiany. Prawdopodobnie znaczna część tych chorych nie ma postawionej trafnej diagnozy lub do momentu rozpoznania mija długi czas. Ze względu na wydłużający się czas życia społeczeństwa coraz lepsze rokowanie co do dalszego przeżycia chorych po leczeniu nowotworów niezbędnym jest, by osoby sprawujące opiekę medyczną nad pacjentami w wieku podeszłym posiadały wiedzę pozwalającą na odpowiednio wczesne rozpoznanie tego złożonego problemu medycznego. Ważnym jest, by lekarze potrafili właściwie ocenić nasilenie dolegliwości i wdrożyć leczenie, które w sposób mało obciążający pozwoli na ich kontrolę. Niewątpliwie potrzeba dalszych badań celem znalezienia skutecznej metody leczenia przyczynowego czy metody oceny stopnia nasilenia zmian popromiennych w obrębie jelit. Należy dążyć do tego, by leczenie prowadziło nie tylko do zmniejszenia nasilenia objawów w badaniach dodatkowych, ale również do poprawy komfortu życia chorych oraz ich subiektywnych odczuć, w tym także percepcji bólu. Należy pamiętać, że leczenie w populacji geriatrycznej powinno być w miarę możliwości proste, możliwe do prowadzenia przez chorego oraz dobrze tolerowane. Leczenie powinno być prowadzone tak, by w miarę możliwości unikać wielolekowości, nie pogłębiać problemów, które dotyczyć mogą chorego już z samej racji wieku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

## Piśmiennictwo/References

1. Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444-57.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87.
3. Hong JJ, Park W, Ehrenpreis ED. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001;15(9):1253-62.
4. Bismar MM, Sinicropo FA. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(5):361-5.
5. Wong MTC, Lim JF, Ho KS, et al. Radiation proctitis: a decade's experience. *Singapore Med J.* 2010;51(4):315-9.
6. Mendenhall WM, McKibben BT, Hoppe BS, et al. Management of Radiation Proctitis. *Am J Clin Oncol.* 2014;3(5):517-23.
7. Zhu W, Gong J, Li Y, et al. A retrospective study of surgical treatment of chronic radiation enteritis. *J Surg Oncol.* 2012;105(7):632-6.

8. Badian M, Dzierżanowski T. Radiation enteritis. *Palliat Med.* 2019;11(1):9-12.
9. 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.* 2013;87(4):670-5.
10. World Health Organization, Cancer pain relief. Geneva: Albany, NY: World Health Organization; WHO Publications Center USA, 1986.
11. Silverman S, Raffa RB, Cataldo M, et al. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J Pain Res.* 2017;10:1255-63.
12. De Lillo AR, Rose S. Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):901-5.