

© Borgis

# Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PZBSO)

\*Krzysztof Bielecki

Oddział Chirurgii Ogólnej z Pododdziałem Proktologii, Szpital na Solcu, Warszawa

Ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Jacek Sobocki

Kierownik Pododdziału Proktologii: dr hab. n. med. Małgorzata Kołodziejczak

---

## CHRONIC RADIATION PROCTITIS (CRP)

---

### Summary

Radiotherapy is one of the main methods of multidisciplinary treatment of cancer. Ionizing radiation causes deep changes to cancerous cells which leads to halting the cancer's development or its destruction. Unfortunately, radiation damages neighbouring tissues. Pelvic organs radiation results in radiation injury to the rectum. Radiation proctitis symptoms occur during the radiation treatment as well (acute radiation proctitis) or on average 24 months after the radiation treatment is completed. The incidence of proctitis is estimated at 20-60% of patients depending on the radiation dose used. Main symptoms include rectal haemorrhage, irregular stool passing combined with painful defecations and the urgent need to defecate. Diagnosing the syndrome is not simple. The treatment is based mainly on the treatment results in a number of patients. There are few controlled randomized studies pertaining to recommended treatment methods. Most patients are treated by conservative and pharmacological methods out of which the most effective ones include topical use of anti-inflammatory medications with/without metronidazole, steroids (hydrocortisone), sucralfate, pentoxifyline with vit. A and E. In treatment refractory cases it is recommended to use endoscopy methods such as APC, RFA or the topical use of formalin. Argon plasma coagulation proves the most effective in haemorrhage control. New radiation methods, the use of amifostine, hyaluronic acid or the so-called hydrogel spacer mitigate the risks of radiation proctitis.

Key words: radiotherapy, chronic radiation proctopathy, hemologic radiation proctitis, conservative treatment of chronic radiation proctitis, prevention of radiation proctopathy

---

### WSTĘP

Radioterapia jest jedną z najważniejszych metod leczenia wielodyscyplinarnego nowotworów narządów miednicy małej, a mianowicie nowotworów narządu rodnego u kobiet, gruczołu krokowego i jelita grubego. Średnio około 50% chorych na chorobę nowotworową podlega radioterapii.

Radioterapia powoduje wyleczenie z choroby nowotworowej u 40% chorych w porównaniu z 49% po leczeniu chirurgicznym i 11% po chemioterapii (1). W ostatnich 30 latach obserwuje się trzykrotny wzrost przeżycia chorych z chorobą nowotworową (2).

Promieniowanie powoduje głębokie destrukcyjne zmiany w komórkach nowotworu, prowadząc do zatrzymania rozwoju guza, a często do jego zniszczenia. Niestety, promieniowanie uszkadza także zdrowe, okoliczne tkanki. Dokładna lokalizacja nowotworu (tomografia komputerowa), celowane naświetlanie guza i frakcjo-

wanie dawki promieniowania zmniejsza popromienne uszkodzenie okolicznych tkanek.

W 1895 roku Wilhelm Roentgen odkrył promieniowanie X. Ale już w 1897 roku Walsh opisał pierwsze następstwa uboczne, szkodliwe ze strony przewodu pokarmowego po radioterapii, a głównie były to bóle brzucha i biegunka. W 1917 roku opisano po raz pierwszy popromienne uszkodzenie jelit. Buie w 1930 roku opisał zespół chorobowy, który nazwał przewlekłym, popromiennym zapaleniem odbytnicy (ang. *chronic radiation proctitis* – CRP) (3).

### ETIOPATOGENEZA

Do czynników ryzyka powstania zespołu CRP poza radioterapią wymienia się: operacje brzuszno-miedniczne, zmiany zapalne w miednicy, zrosty wewnątrzotrzewnowe zmniejszające ruchomość jelit, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby tkanki łącznej, choroby zapalne jelit swoiste i nieswoiste.

Promieniowanie powoduje wyrzucenie elektronu z atomu, co prowadzi do powstawania wolnych rodników tlenowych. Uszkodzenie DNA (trudne do naprawy), uszkodzenie białek wewnątrzkomórkowych i tłuszczu prowadzi do apoptozy, czyli śmierci komórki, zwłaszcza w tkankach szybko dzielących się, jak na przykład nowotwór. Wzrost aktywności wolnych rodników tlenowych (ROS) i tlenku azotu (RNOS), nadmierne uwalnianie prozapalnych cytokin, czynników wzrostu, chemokinin są czynnikami stresowymi dla tkanek, nasilającymi miejscową reakcję zapalną. W następstwie naświetlań, po 2-3 tygodniach od ich zakończenia, stwierdzono w tkankach 100-300-krotny wzrost aktywności interleukiny 1 beta, 5-6-krotny wzrost aktywności TGF (ang. *transforming growth factor*) i TNF alfa. Wymienione cytokiny mogą być wykorzystywane jako dobre markery uszkodzenia popromiennego tkanek (2, 4, 5). Wykazano, że promieniowanie jonizujące niszczy komórki macierzyste. Tkanki naświetlone są genetycznie niestabilne i szybciej proliferują w porównaniu z tkankami, na które nie zadziałało promieniowanie. W tkankach naświetlonych powstaje ryzyko nowotworzenia i znacznego pogorszenia procesów naprawy (6).

Najbardziej narażonym narządem w miednicy małej na wtórny efekt napromieniowania jest odbytnica, głównie z powodu bliskości, jak i jej unieruchomienia. Najcięższe zmiany obserwuje się w błonie śluzowej odbytnicy, a są to: obrzęk, przekrwienie, zwiększone wydzielanie śluzu, kruchość śluzówki, samoistne albo kontaktowe krwawienie. Z czasem pojawiają się patologiczne naczynia krwionośne tzw. teleangiektazje, owrzodzenia i martwica błony śluzowej powodująca krwawienia, zwężenia i przetoki odbytnicze.

W badaniu histologicznym stwierdza się obrzęk, objawy zapalenia, degenerację nabłonka, niewielką liczbę albo brak mitoz, ropnie w kryptach, zanikanie komórek macierzystych w kryptach, zwłóknienie podśluzówkowe, zapalenie błony wewnętrznej naczyń krwionośnych z tendencją do zarostania światła (*endarteritis obliterans*), co nasila procesy niedokrwienia i włóknienia błony śluzowej. Pod wpływem promieniowania jonizującego obserwuje się proces nowotworzenia naczyń krwionośnych (neoangiogeneza) w narządach miednicy, co jest przyczyną krwawień z odbytnicy, pęcherza moczowego i dróg rodnych.

#### KLASYFIKACJA ZAAWANSOWANIA CHRONIC RADIATION PROCTITIS (CRP)

Poniżej przedstawiono aktualną klasyfikację zaawansowania CRP rekomendowaną przez Radiation Therapy Oncology Group i European Organisation for Research and Treatment of Cancer (7, 8):

- Stopień 0 – bez objawów chorobowych;
- Stopień 1 – sporadycznie występujące nagłe wypróżnienia, niewielki ból w odbycie, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej odbytnicy o średnicy < 1 cm<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>, 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, masyjne krwawienia, przedziurawienie jelita, martwica jelita, przetoka, pełna niedrożność;
- Stopień 5 – sepsa wewnątrzbrzuszna, niewydolność wielonarządowa, zgon.

#### POSTACIE KLINICZNE CRP

Popromienne uszkodzenie odbytnicy klinicznie przebiega w formie dwóch postaci, a mianowicie ostrej i przewlekłej. Postać ostra CRP charakteryzuje się tym, że pojawia się bezpośrednio po rozpoczęciu naświetlań lub w okresie do 3 miesięcy od początku radioterapii. Choroba manifestuje się powierzchownym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy.

Objawy kliniczne są następujące: mdłości, kurczowe bóle w podbrzuszu, biegunka, bolesne parcie na stolec, nagłość wypróżnień (znacznie skrócony tzw. *differal time*; poniżej 15 min.), nadmierne wydzielanie przez odbyt śluzu, a u 20% chorych obserwuje się niewielkie krwawienia z odbytu.

Makroskopowo podczas endoskopii obserwuje się obrzękniętą i przekrwioną błonę śluzową z powierzchownymi owrzodzeniami.

Mikroskopowo widać zaburzenie architektiki mikrokosmków, przekrwienie, obrzęk, owrzodzenia. Nie zaleca się pobierania w tym okresie wycinków, aby nie zwiększać ryzyka krwawienia lub powstania przetoki.

Postać ostra CRP ustępuje samoistnie po zaprzestaniu radioterapii.

Postać przewlekła CRP może zaczynać się już na początku radioterapii. W większości przypadków kliniczne objawy pojawiają się średnio po 8-12 miesiącach, a niekiedy po wielu latach od zakończenia radioterapii. Objawy kliniczne są podobne do objawów postaci ostrej, ale są bardziej nasilone. Obserwuje się intensywne krwawienie, zwężenie odbytnicy, a niekiedy przedziurawienie, przetoki i objawy niedrożności jelit. Narastają objawy pełnościennego niedokrwienia ściany odbytnicy, co nieuchronnie prowadzi do zwłóknienia jelita. Makroskopowo podczas endoskopii obserwuje się błądź błony śluzowej, obecność zwężeń, owrzodzenia, przetoki. Charakterystyczną cechą postaci przewlekłej CRP są ciężkie krwawienia. Mikroskopowo widoczne jest zaawansowane uszkodzenie małych tętniczek i arteriali ze zwłóknieniem warstwy wewnętrznej naczyń krwionośnych, błądź i paradoksalnie kruchość śluzówki.

#### CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA CRP

Około 5% chorych cierpi z powodu przewlekłych objawów po radioterapii, takich jak: zaburzenia pasażu jelitowego (zwężenie jelit), nietrzymania gazów i stolca, krwawień z powodu krwotocznego zapalenia błony śluzowej odbytnicy, pęcherza moczowego lub dróg rodnych. Najczęściej objawy te występują z różnym nasileniem po 5 latach od zakończenia naświetlań. Objawy te powodują znaczące upośledzenie jakości życia chorych po radioterapii (10).

Częstość występowania objawów popromiennego uszkodzenia odbytnicy zależy od dawki napromieniowania, okolicy napromieniowanej, metody radioterapii i zastosowania czynników cytoprotekcyjnych.

Dawki promieniowania do 45-50 Gy stosuje się w leczeniu nowotworów gruczołu krokowego i jelita grubego. Dawki wyższe do 90 Gy są stosowane w leczeniu nowotworów narządu rodowego u kobiet. Przy dawkach poniżej 50 Gy zwykle nie obserwuje się następstw ubocznych po zakończeniu naświetlań. Promieniowanie w dawkach 45-70 Gy powoduje miernego stopnia niekorzystne następstwa u około 20% chorych (10).

Najbardziej nasilone niekorzystne następstwa radioterapii obserwuje się po zastosowaniu promieniowania > 70 Gy. Objawy niekorzystne występują u 30-60% napromienionych chorych (10, 11). Częstość zespołu CRP (*chronic radiation proctitis*) po naświetlaniach zewnętrznych ocenia się na 2-39% (średnio 20%), zaś po brachyterapii na 8-13% (12, 13).

## ROZPOZNANIE CRP

CRP należy podejrzewać u każdego chorego, który przebył radioterapię skierowaną na narządy zlokalizowane w miednicy mniejszej i prezentuje wymienione powyżej objawy kliniczne. Badanie endoskopowe wykazuje obecność takich objawów i zmian błony śluzowej odbytnicy jak: błądź, kruchość, samoistne lub kontaktowe krwawienie, obecność teleangiektazji. Teleangiektazje zwykle powstają na przedniej i bocznych ścianach odbytnicy (14).

Należy w trakcie procesu diagnostycznego sprawdzić możliwość takich chorób jak nieswoiste i infekcyjne zapalenia jelita grubego i nowotwór. Proces diagnostyczny ma potwierdzić lub wykluczyć przewlekłe popromienne zapalenie odbytnicy (konieczność biopsji). W procesie diagnostycznym wykorzystać należy: dokładne badanie podmiotowe (wywiady), endoskopię z biopsją, enteroklizę jelita cienkiego, USG, tomografię komputerową (TK), badanie w rezonansie magnetycznym (MRI).

Dla oceny intensywności krwawienia w przebiegu zespołu CRP stosuje się dwie skale, a mianowicie: rectal bleeding score (RBS) i ocenę ryzyka krwawienia na podstawie obecności teleangiektazji.

Rectal Bleeding Score składa się z 2 elementów (RBS = frequency score + amount score).

### 1. Frequency score:

- score 3: trzy lub więcej epizodów krwawienia z odbytu na tydzień;
- score 2: 1-2 epizodów krwawienia na tydzień;
- score 1: mniej niż 1 epizod krwawienia na tydzień,

### 2. Amount score:

- score 3: krew w misce klozetowej (ciężkie krwawienie);
- score 2: krew na stolcu;
- score 1: krew na papierze toaletowym (11).

Ocena ryzyka krwawienia na podstawie obecności teleangiektazji:

- Stopień 1 – mniej niż 10 teleangiektazji w odbytnicy;

- Stopień 2 – więcej niż 10 teleangiektazji w odbytnicy;
- Stopień 3 – zlewające się teleangiektazje;
- Stopień 4 – owrzodzenie na błonie śluzowej odbytnicy (15).

## LECZENIE

Celem leczenia jest ograniczenie, zatrzymanie nieprawidłowej angiogenezy i zmniejszenie niedokrwienia błony śluzowej odbytnicy. W leczeniu wykorzystuje się wiele leków rekomendowanych głównie na podstawie obserwacji leczenia serii pacjentów. Mało jest metod leczenia opartych na dowodach naukowych (EBM – evidence based medicine).

Do najczęściej stosowanych leków i metod leczenia należą: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (stosowane miejscowo i ogólnie), sterydy (hydrokortison lub betamethason) stosowane ogólnie i miejscowo, sucralfate, metronidazol, flawonoidy (daflon, diosmina), formalina we wlewkach lub przymoczkach, YAG-laser, heater probe, hyperbaric oxygen, plazmowa koagulacja argonowa, radiofrequency ablation. Jako ostateczne leczenie zalecane jest leczenie chirurgiczne (16). Wyniki leczenia i ocena skuteczności poszczególnych metod leczenia jest różna, często sprzeczna i niespójna. Wykazano, na przykład, że podawany doodbytniczo hydrokortison jest skuteczniejszy od betamethasonu (17). Podobnie wykazano, że sucralfate podawany doodbytniczo jest skuteczniejszy do leków przeciwzapalnych (17). Metronidazol dodany do leków przeciwzapalnych podnosi ich skuteczność w zmniejszaniu objawów zapalenia popromiennego odbytnicy. Flawonoidy zmniejszają intensywność zmian popromiennych i chronią jelito przed skutkami napromieniowania (18).

Leczenie postaci ostrej CRP polega przede wszystkim na przerwaniu radioterapii. Jako postępowanie wspierające zaleca się nawodnienie chorego, leki przeciwbiegunkowe, wlewki doodbytnicze ze sterydami i pochodnymi 5-ASA (kwas 5-aminosalicylowy).

W leczeniu postaci przewlekłej CRP zaleca się jako wstępne leczenie, postępowanie zachowawcze, nieinwazyjne, a mianowicie: leki przeciwzapalne, sucralfate, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), hyperbaric oxygen, antyoksydanty. Jeśli postępowanie zachowawcze jest mało skuteczne, zaleca się postępowanie inwazyjne, to znaczy: argon plasma coagulation (APC), radiofrequency ablation (RFA), YAG-laser, heater probe, formalinę i leczenie ostatniej szansy – leczenie chirurgiczne.

## LECZENIE ZACHOWAWCZE, NIEINWAZYJNE

### Leki przeciwzapalne, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego

Wykazano małą skuteczność mesalazyny, sulfasalazyny, nawet w połączeniu ze stosowaniem metronidazolu i sterydami.

Mechanizm działania pochodnych 5-ASA ma polegać na hamowaniu syntezy prostaglandyn i hamowaniu aktywności folate-dependent enzymów i wolnych rodników tlenowych.

Nowy tzw. chlorine-based przeciwzapalny lek o synonimie WF10 podawany dożylnie dobrze kontrolował krwawienie z odbytnicy w przebiegu CRP już po podaniu dwóch dawek dożylnych (dawki 0,5 ml/kg wagi ciała na dobę). W ciągu roku powtarzano podanie leku dwukrotnie. Chorych obserwowano przez 55 miesięcy. Lek ten nie jest dopuszczony do sprzedaży w USA, ale jest stosowany w krajach Unii Europejskiej (19).

Rekomendowane jest podawanie metronidazolu (dawka 3 razy 400 mg na dobę per os), mesalazyny (dawka 1,0 na dobę per os) i doodbytniczo betamethasonu. Ta trójlekowa terapia jest bardziej efektywna niż stosowanie mesalazyny z betamethasonem. Metronidazol może mieć synergistyczne działanie ze sterydami w leczeniu objawów chronic radiation proctitis (20, 21).

Aktualnie rekomendowane są cztery metody leczenia CRP oparte na dowodach naukowych:

1. stosowanie wlewek doodbytniczych z sucralfate (20),
2. 4-tygodniowe leczenie metronidazolem (podawanym doustnie) (20),
3. podawanie doustne witaminy A (22),
4. stosowanie hyperbaric oxygen (23).

### Sucralfate

Sucralfate jest kompleksem usiarkowanej cukrozy (dwucukier) z wodorotlenkiem glinu. Lek ten pobudza gojenie i regenerację nabłonka i wytwarza warstwę ochronną na błonie śluzowej.

Doodbytnicze podawanie leku w dawce 2-3 g dwa razy dziennie jest skuteczniejsze w łagodzeniu objawów CRP aniżeli leki przeciwzapalne (17). Skuteczność kliniczna sucralfate była obserwowana u ponad 75% chorych, którym lek podawano.

Jedyna praca, która wykazała negatywne działanie sucralfate w leczeniu CRP, to praca Kneebone'a i wsp. (24). Autorzy nie potwierdzili skuteczności klinicznej sucralfate podawanego doustnie w zapobieganiu krwawień z przewodu pokarmowego po radioterapii, ale wręcz przeciwnie; okazało się, że sucralfate zwiększało ryzyko krwawienia. W grupie 164 chorych z CRP, którym podawano sucralfate, krwawienie wystąpiło u 64% w porównaniu z 47% w grupie chorych, która otrzymywała placebo.

Podobnie jak sucralfate działa pochodna glycosaminoglykanu: pentosan polysulphate (PPS). Jednak nie ma obszerniejszych informacji na temat klinicznego zastosowania tej substancji.

Praktyczne zastosowanie mają wlewki doodbytnicze z sucralfate. Dwa gramy sucralfate rozcieńcza się w 30-50 ml zwykłej wody. Zawieszinę przez cewnik podaje się doodbytniczo. Zaleca się, aby chory przekręcał się nawet o 360°, aby leżał na brzuchu, ponieważ teleangiektazję zwykle znajdują się na przedniej i bocznych ścianach odbytnicy. Chory powinien starać się utrzymać wlewkę jak najdłużej. Ponieważ wielu pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, nie jest w stanie utrzymać wlewkę, zaproponowano podawanie sucralfate w postaci pasty. Dwie tabletki jednogramowe leku miesza się z 4-5 ml wody i taką zagęszczoną postać leku podaje się aplikatorem do kanału odbytu dwa razy dziennie przez okres co najmniej 6 tygodni (8).

### Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)

SCFA są głównym źródłem energetycznym dla błony śluzowej jelita grubego; pobudzają one także proliferację nabłonka. SCFA powstają w jelicie grubym w wyniku działania bakterii beztlenowych na niewchłanianie węglowodany. Najbardziej efektywnym klinicznie kwasem tłuszczowym jest kwas masłowy. Wykazano, że SCFA poprawiają przepływ śluzówkowy krwi w jelicie grubym. Obserwując serie chorych, wykazano korzystny, leczniczy wpływ SCFA na objawy kliniczne CRP. Niestety w badaniach randomizowanych nie potwierdzono korzystnego działania SCFA w zespole uszkodzenia popromiennego odbytnicy (25).

### Hyperbaric oxygen (HBO)

Prawdopodobny mechanizm działania terapii tlenowej polega:

1. hamowaniu ilościowego i jakościowego przerostu bakterii w jelicie grubym,
2. promowaniu angiogenezy,
3. hamowaniu syntezy cytokin i toksyn (26).

Mało jest doniesień w literaturze na temat skuteczności stosowania HBO w leczeniu popromiennych uszkodzeń odbytnicy. W randomizowanej pracy Clarke z 2008 roku autorzy określają parametry techniczne tej metody (23). Pacjent przebywa przez 90 min. w atmosferze 100% tlenu, który jest pod ciśnieniem 2 atmosfer. Po zastosowaniu 30 takich „tlenowych seansów” u chorych z objawowym zespołem chronic radiation proctitis obserwowano wyraźną poprawę stanu klinicznego. Ponieważ metoda ta jest obiecująca, zaplanowane zostało duże badanie kliniczne pod nazwą HOT II Trial.

### Antyoksydanty

Podstawowym mechanizmem patologicznym w popromiennych uszkodzeniach odbytnicy jest stres tlenowy i nadmierna produkcja wolnych rodników tlenowych. Stąd wynikało kliniczne zastosowanie wymiataczy wolnych rodników tlenowych jak witamina E i C (27). Doustne podawanie witaminy A wyraźnie zwiększało skuteczność formaliny w hamowaniu krwawienia z odbytnicy w przebiegu CRP (28).

### LECZENIE INWAZYJNE W CRP

Metody ablacyjne jak stosowanie formaliny i endoskopowa koagulacja są zarezerwowane dla chorych, u których objawy CRP nie poddają się leczeniu zachowawczemu.

### Stosowanie formaliny

Pomimo braku badań prospektywnych formalina uznawana jest powszechnie jako skuteczna i bezpieczna metoda zatrzymywania krwawienia z odbytnicy w przebiegu CRP (29-31). Po raz pierwszy formalina została zastosowana przez Browna w 1968 roku w leczeniu krwawienia z pęcherza moczowego w następstwie popromiennego zapalenia błony śluzowej.

Są uznawane dwie metody stosowania formaliny:

1. Wlewki z 4% formaliny: przez endoskop podaje się 500 ml 4% formaliny tak, aby kontakt formaliny z błoną



śluzową trwa 30-60 sekund. Następnie szybko odsysa się formalinę i dokładnie przepłukuje się odbytnicę litrem fizjologicznego roztworu soli kuchennej.

- Bezpośrednie stosowanie przymoczek z 4% formaliny na miejsce krwawienia: do miejscowego stosowania wykorzystywano stężenia formaliny od 4 do 10%. Kontakt przymoczki z miejscem krwawienia na błonie śluzowej powinien wynosić 2-3 minuty. Skuteczność hemostatyczna wynosi 70-90% (31). Ważne jest, aby podczas stosowania formaliny ochraniać skórę okołoodbytową przed szkodliwym działaniem formaliny.

### Koagulacja endoskopowa – termiczna koagulacja

W metodach koagulacji endoskopowej głównie chodzi o koagulację teleangiektazji. Do tej grupy metod leczniczych zalicza się: YAG-laser, argon plasma coagulation (APC), radiofrequency ablation (RFA). Metody te są kosztowne i trudno dostępne.

### Argon plasma coagulation (APC)

Przepływ prądu o mocy 25-80 W przez argon (przepływ gazu 0,5-2 litrów/min.). Penetracja prądu w głąb tkanek wynosi 0,5-3 mm. W przypadku tamowania krwawienia rekomenduje się średnio 1-3 sesji na pacjenta (11, 32). Wielu autorów wysoko ocenia skuteczność APC w kontroli krwawień w przebiegu CRP, zwłaszcza jeśli przyczyną krwawienia są teleangiektazje. Skuteczność APC ocenia się na 80-90% (10, 14, 33-35).

APC nie jest w pełni bezpieczną metodą. W około 26% przypadków obserwowano poważne powikłania jak: wybuch gazu w jelicie powodujący przedziurawienie jelita, owrzodzenia błony śluzowej, przetoki, następne zwężenia jelita, krwawienie (36, 37). Aby zapobiegać wybuchowi gazu w jelicie podczas APC, należy zalecić pacjentowi przed zabiegiem 2-3-dniową dietę, zmniejszyć wzdęcie poprzez lewatywy, rurkę doodbytniczą, leki absorbujące gazy jelitowe. U około 50% chorych, u których wykonywano APC, powstają owrzodzenia w błonie śluzowej odbytnicy z powodu zmian popromiennych w mikrokrążeniu i zaburzeń krzepnięcia (mikrozatory). Wykazano, że stosowanie leków przeciwplatek (aspiryna, ticlopidyna) pięciokrotnie zmniejszają ryzyko powstawania owrzodzeń śluzówkowych podczas wykonywania APC (38).

### LECZENIE EMPIRYCZNE OPARTE NA OBSERWACJI KLINICZNEJ MAŁYCH GRUP CHORYCH Z CRP

- Stosowanie czopków posterisan (hydrocortison oraz *E. coli*).
- Wlewki z hydrocortisonu.
- Pentoxifyllina (trental) w dawce 400 mg per os 3 razy dziennie powoduje znamienne poprawę kliniczną u chorych z CRP, ale bez statystycznej znamienności (39). Dodanie witaminy E do pentoxifylliny ma działanie synergistyczne i zwiększa efektywność leczniczą (40).
- Płukanie odbytnicy zwykłą wodą w ilości 1 litra z wysokości 1 metra codziennie przez 7 dni; jednoczesne doustne stosowanie antybiotyków także przez 7 dni (ciprofloxacyna 500 mg 2 razy dziennie, metronidazol 500 mg 3 razy dziennie). Metoda ta była bardziej

skuteczną w kontroli krwawienia z odbytnicy w porównaniu z przymoczkami z 4% formaliny (41).

- Radiofrequency ablation (RFA) zaleca się stosować, jeśli argon plasma coagulation jest nieskuteczna. Parametry techniczne RFA są następujące: energia 10-12 J/cm<sup>2</sup>, moc prądu 40 W; należy koagulować tylko 1/2 obwodu jelita, aby uniknąć ryzyka zwężenia światła. Sesje RFA należy powtarzać nie częściej niż co 4 tygodnie. W wyniku stosowania RFA zanikają teleangiektazje i następuje reepitelizacja błony śluzowej (26).

### REKOMENDACJE LECZENIA CRP WEDŁUG KLASYFIKACJI ZAAWANSOWANIA (EORTC/RTOG)

W stopniu 1 i 2 zaleca się leki przeciwzapalne, antyoksydanty, sucralfate, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (np. debutir), hyperbaric oxygen. W stopniu 3 zaleca się leki przeciwzapalne, antyoksydanty, sucralfate, SCFA, hyperbaric oxygen, formalinę (wlewki, przymoczki), YAG-laser, APC, RFA. W stopniu 4 jako leczenie ostatecznej szansy rekomenduje się leczenie chirurgiczne.

### LECZENIE CHIRURGICZNE W CRP

Leczenie chirurgiczne jest leczeniem ostatecznym ze względu na trudności techniczne i ryzyko poważnych powikłań. Ogólnie wyniki leczenia chirurgicznego ocenia się jako złe. U 15-80% chorych po leczeniu chirurgicznym występują poważne powikłania okołoperacyjne. Śmiertelność okołoperacyjna waha się od 3 do 9% (42). Mniej niż 10% chorych z CRP wymaga się leczenia chirurgicznego.

Wskazania do leczenia chirurgicznego są następujące:

- nieskuteczność leczenia zachowawczego i endoskopowego,
- wystąpienie objawów niedrożności jelit, przetoki odbytniczej, przedziurawienia jelita, granicznego zwężenia odbytnicy, masywnego krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Leczenie chirurgiczne ciężkich następstw popromiennych dotyczących odbytnicy jest ostatecznością. Zaleca się najczęściej wykonanie stomii odbarczającej lub resekcji odbytnicy. W przypadkach masywnych krwawień z odbytnicy stomia nie zmniejszy intensywności krwawienia. Jedynym wyjściem jest proktektomia z definitywną kolostomią. Wycięcie odbytnicy jest dużym wyzwaniem dla chorego i chirurga ze względu na powikłania pooperacyjne jak: ryzyko zakażenia, trudne gojenie napromienionych tkanek, ryzyko nieszczelności zespolenia. Dlatego też po wycięciu odbytnicy nie zaleca się wykonywania pierwotnego niskiego zespolenia. Bezpieczniej jest wykonać ostateczną stomię. Jeżeli jednak chirurg zdecydował się na wykonanie zespolenia to należy zespolenie zabezpieczyć proksymalną, odbarczającą stomię.

### ZAŁECANE POSTĘPOWANIE W KRWAWIENIU W CRP

- Krok 1 – wykonać FSS w celu ustalenia miejsca i intensywności krwawienia z odbytnicy;
- Krok 2 – poprawić czynność jelita grubego i zmiękczyć stolec;

- Krok 3 – jeśli krwawienie nie zaburza jakości życia (nie ma brudzenia bielizny, nie ma niedokrwiistości), nie robić nic, zalecana jest obserwacja;
- Krok 4 – jeśli krwawienie zaburza jakość życia, należy odstawić antykoagulanty, zacząć stosować wlewki lub pastę z sucralfate;
- Krok 5 – wdrożyć postępowanie ostateczne, aby zobliterować teleangiektazje (hyperbaric oxygen codziennie przez 8 tygodni, APC, wlewki lub przymoczek z formaliny) (2).

#### ZAPOBIEGANIE CHRONIC RADIATION PROCTITIS

1. Wdrożenie nowych metod radioterapii, jak 3D-CRT (3-Dimensional Conformal Radiation Therapy) i IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). Celowana radioterapia zmniejsza uszkodzenie okolicznych tkanek poza guzem (43).
2. Poznanie dokładniej popromiennych zmian genetycznych pozwoli na opracowanie metod zapobiegania i zmniejszania toksyczności promieniowania jonizującego (6).
3. Rekomendowanie stosowania przed radioterapią i w jej trakcie misoprostolu (doustnie i doodbytniczo (3 g 2 razy dziennie) okazało się nieuzasadnione wobec braku działania ochronnego misoprostolu.
4. Sucralfate (3 g na dobę doustnie) stosowany profilaktycznie nie zapobiegał zmianom popromiennym w odbytnicy.
5. W ostatnich latach rekomenduje się stosowanie profilaktyczne amifostine (340 mg/m<sup>2</sup>); zmniejsza to toksyczność radioterapii (małe grupy chorych, bez randomizacji) (44, 45). Amifostine jest aktywnym związkiem sulfhydrylowym, który ochrania tkanki przed skutkami promieniowania jonizującego poprzez usuwanie nadmiaru wolnych rodników tlenowych. Zapobiega to m.in. uszkodzeniu DNA (badania doświadczalne na szczurach) (45).
6. Stosowanie kwasu hialuronowego w formie czopków (46) lub żelu wstrzykiwanego do przestrzeni okołoodbytniczej (47) (czopki z kwasem hialuronowym – cicadrina, żel z kwasem hialuronowym) zmniejsza odczyn popromienny w odbytnicy z 29,7% do 0% (46, 47).
7. Spacer hydrożelowy. Poprzez krocie igłą 18 G podaje się do przestrzeni pomiędzy gruczołem krokowym a przednią ścianą odbytnicy mieszaninę wody i glikolu polietylenowego (PEG). Mieszanina ulega polimeryzacji, wytwarzając „żelową poduszkę”, która odsuwa ścianę odbytnicy z pola rażenia promieniowania jonizującego kierowanego na gruczoł krokowy. Powoduje to zmniejszenie o 60% dawki promieniowania na odbytnicę. Zmniejsza to ryzyko niekorzystnych następstw promieniowania. Hydrożel utrzymuje się *in situ* przez 3 miesiące, a następnie ulega hydrolizie. Na rynku europejskim jest dostępny produkt o nazwie Space OAR System, Augmenix, Waltham, MA, USA. W USA spacer hydrożelowy nie jest dopuszczony do stosowania klinicznego (48).

Chciałbym krótko przedstawić informacje z pracy Wonga i wsp. dotyczące 10-letniego doświadczenia w leczeniu 77 chorych z CRP. Jest to znakomite doświadczenie jednego ośrodka.

60% chorych stanowiły kobiety po radioterapii z powodu nowotworu narządu rodowego, około 20% chorych stanowili mężczyźni po radioterapii z powodu raka gruczołu krokowego, około 15% chorych stanowili chorzy z nowotworem jelita grubego. Główne objawy chorobowe to krwawienie z odbytu (w 89,6% przyp.) i zaburzenia rytmu wypróżnień (10,4%). Średni wiek chorych wynosił 64 lata. Wystąpienie zespołu CRP następowało średnio po 24 miesiącach od zakończenia radioterapii. Leczenie zachowawcze zastosowano w 72,5% chorych (najczęściej stosowano 4% formalinę), w 50% przypadków obserwowano nawrót krwawienia.

Leczenie chirurgiczne zastosowano w około 20% chorych (nieodporność jelita, masywne krwawienie, sepsa brzuszna). Jeśli wykonywano odcinkową resekcję jelita z pierwotnym zespoleniem, zawsze była wytwarzana stomia odbarczająca. Tkanki po radioterapii źle się goją (49).

W 2009 roku ukazała się publikacja Gonzalesa Nery i wsp., którzy przedstawili wyniki stosowania rekombinowanego Epidermal Growth Factor (rEGF) u chorych z chronic radiation proctitis. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa A otrzymywała przez 6 miesięcy doodbytniczo 2 razy dziennie 20 ml roztworu zawierającego rEGF w dawce 10 mikrogramów na ml. Grupa B otrzymywała placebo. Podawanie rEGF w istotny sposób zmniejszyło intensywność objawów CRP. Chorzy mieli mniej epizodów krwawień z odbytu, rzadziej występowało bolesne parcie na stolec i podczas defekacji (50). Czyżby otwierały się nowe możliwości łagodzenia objawów popromiennego uszkodzenia odbytnicy?

#### REKOMENDACJA

Na dzisiaj rekomenduje się następujące postępowanie w przypadkach popromiennego uszkodzenia odbytnicy:

1. Postać łagodna: leczenie zachowawcze i farmakologiczne, głównie doodbytnicze, podawanie sucralfate z metronidazolem lub bez, pochodnych 5-ASA z metronidazolem, wlewek z hydrokortisonu.
2. Postać ciężka: leczenie endoskopowe, głównie argon plasma coagulation (APC) jako leczenie z wyboru, bo jest ono skuteczne i tanie.
3. Postacie odporne: hyperbaric oxygen, radiofrequency ablation (RFA), cryoablation (34).

#### PODSUMOWANIE

1. CRP obecnie jest względnie rzadkim powikłaniem radioterapii z powodu udoskonalenia metod naświetlania.
2. Najbardziej uciążliwe dla chorego objawy CRP to nagłość wypróżnień i krwawienia z odbytnicy.
3. Pacjenci po radioterapii powinni być monitorowani pod kątem ryzyka wystąpienia innych nowotworów.
4. Większość chorych z CRP wymaga jedynie leczenia zachowawczego i farmakologicznego.
5. Łączenie w leczeniu sucralfate, sterydów, metronidazolu i leków przeciwbólowych jest skuteczne u większości chorych.
6. W bardziej zaawansowanych postaciach CRP, szczególnie z towarzyszącymi krwawieniami, skuteczną jest chemiczna (formalina) lub termiczna hemostaza (APC, RFA).

7. Leczenie chirurgiczne powikłań CRP jest trudne i obciążone licznymi powikłaniami. Powinno być wykonywane w ośrodkach referencyjnych.

Na koniec autorska refleksja. Aktualne leczenie popromiennego uszkodzenia odbytnicy głównie opiera się na obserwacjach serii chorych. Mało jest rekomendacji leczniczych opartych na pracach randomizowanych, kontrolowanych. Wynika to z faktu rozproszenia chorych z powikłaniami popromiennymi. Badania są oparte na małych grupach chorych; są to badania nieporównywalne, różnorodne. Chorzy z chorobami nowotworowymi są leczeni w ośrodkach referencyjnych, ale chorzy z następstwami radioterapii są leczeni w szpitalach terenowych i rejonowych, gdzie są leczeni tak, jak tamtejsi lekarze potrafią. Trudno w tej sytuacji zebrać duże grupy chorych, aby można było wypracować nowoczesne, oparte na naukowych dowodach metody leczenia. Moim zdaniem chorzy z powikłaniami wielodyscyplinarnego leczenia nowotworów również powinni być diagnozowani i leczeni w ośrodkach referencyjnych onkologicznych, choć będzie to bardzo trudno zorganizować. □

### Piśmiennictwo

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C et al.: The role of radiotherapy in cancer treatment estimating optimal utilization from a review of evidence – based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129-1137. 2. Andreyew HJN, Davidson SE, Gillespie C et al.: Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2011; 4. doi:10.1136/gutjnl-2011-300563. 3. Buie LA, Malmgren GE: Factical proctitis. *Trans Am Proctol Soc* 1930; 29: 80-84. 4. Denham JW, Hauer-Jensen M: The radiotherapeutic injury-a complex wound. *Radiother Oncol* 2002; 63: 129-145. 5. Szymon Z, Goldshmidt Y, Picard O et al.: A murine model for the study of molecular pathogenesis of radiation proctitis. *Int J Radiat Oncology Biology Physics* 2009; 76: 1. doi:10.1016. 6. West CM, Barnett GC: Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome Medicine* 2011; 3: 521-525. 7. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al.: High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncology Biology Physics* 2002; 53(5): 1111-1116. 8. 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. 9. Bentzen SM, Constine LS, Deasy LS et al.: Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (Quantec): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncology Biology Physics* 2010; 76: 53-59. 10. Sato Y, Takayama T, Sagawa T et al.: Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: The optimal settings for application and long-term outcome. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 73(3): 543-549. 11. Takemoto S, Shibamoto Y, Ayakawa S et al.: Treatment and prognosis of patients with late rectal bleeding after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Radiation Oncology* 2012; 7: 87-92. 12. Lesperance RN, Kjørstad RJ, Halligan JB et al.: Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer. *Amer J Surgery* 2008; 195(5): 616-620. 13. Halkett G, Aoun S, Hayne D et al.: EORTC radiation proctitis – specific quality of life module pretesting in four European countries. *Radiat Oncol* 2010; 97: 294-300. 14. Dag MS, Irem A, Abidin Ozturk Z et al.: The efficacy and safety of argon plasma coagulation in treatment of radiation colitis. *Biochemical Research* 2013; 24: 36-39. 15. Torres Neto JR, Moura AR, Teixeira FR et al.: Evaluation of the effectiveness 4% formalin in the treatment of hemorrhagic actinic proctitis. *Rev Bras Coloproctol* 2011; 31(3): 262-267. 16. Karamandis G,

Psatha P, Triantafyllou K: Endoscopic treatment for chronic radiation proctitis. *World J Gastrointestinal Endosc* 2013; 57: 308-312. 17. Henson C: Chronic radiation proctitis: issues surrounding delayed bowel dysfunction post-pelvic radiotherapy and on update on medical treatment. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3(6): 359-365. 18. Atakan S, Ufuk U, Zafer K et al.: The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperedin on radiation – induced acute proctitis in a rat model. *J Cancer Research and Therapeutics* 2011; 7: 152-156. 19. Veerasorn V, Boonnuch W, Kakanaporn C: A phase II study to evaluate WF 10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis. *Gynecologic Oncology* 2000; 100(1): 179-184. 20. Cavcic J, Turcic J, Martinac P et al.: Metronidazol in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. *Croatian Med J* 2000; 41(3): 314-318. 21. Simonds H: Long term complications of pelvic radiotherapy. *Soth Afr Gynecol Oncol* 2010; 2: 62-65. 22. Ehrenpreis E, Jani A, Levitsky J et al.: A prospective, randomized double-blind placebo controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1-8. 23. Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR et al.: Hyperbaric oxygen treatment of chronic radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 72(1): 134-143. 24. Kneebone A, Mamegham H, Balin T et al.: The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biology and Physics* 2001; 33: 628-635. 25. Talley N, Chen F, King D et al.: Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over pilot trial. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1046-1050. 26. Eddi R, de Pasquale JR: Raadiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. *Therapeutic Advances in Gastroenterol* 2013; 6(1): 69-76. 27. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA et al.: Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Amer J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1080-1084. 28. Patel P, Subhas G, Gupta A et al.: Oral vitamin A enhances the effectiveness of formalin 8% in treating chronic hemorrhagic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(9): 1605-1609. 29. Denton AS, Andreyev MJN, Forbes A et al.: Systematic review for non-surgical interventions for the managements of late radiation proctitis. *British J Cancer* 2002; 87(2): 134-143. 30. Parikh S, Hughes C, Salvati EP et al.: Treatment of hemorrhagic radiation proctitis with 4% formalin. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(5): 596-600. 31. Haas EM, Bailey MR, Farragher I: Application of 10% formalin for the treatment of radiation – induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 2: 213-217. 32. Swan MP, Moore GTC, Siewert W et al.: Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. *Gastrointestinal Endosc* 2010; 72(1): 150-154. 33. Kohut M, Gacek A, Gach B i wsp.: Ocena skuteczności leczenia popromiennego uszkodzenia odbytnicy za pomocą plazmowej koagulacji argonowej. *Gastroenterol Pol* 2007; 4(14): 261-264. 34. Rustagi T, Mashimo H: Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterology* 2011; 17(4): 4554-4562. 35. Tjandra JJ, Sengupta J: Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(12): 1759-1765. 36. Manner H, Plum N, Pech O et al.: Colon explosion during argon plasma coagulation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: 1123-1127. 37. Trastulli S, Barillero I, Desiderio J et al.: Colonic explosion during treatment of radiotherapy complications in prostate cancer. *Oncology Letters* 2012; 4: 915-918. 38. Chruścielewska-Kiliszek MR, Rupiński M, Kraszewska E et al.: The protective role of antiplatelet treatment against ulcer formation due to argon plasma coagulation in patients treated for chronic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2013; 16: 293-297. 39. Venkitaraman R, Price A, Coffey J et al.: Pentoxifylline to treat radiation proctitis: a small and inconclusive randomized trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 288-292. 40. Hanson B, Mac Donald R, Shaukat A: Endoscopic and medical

- therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2012; 5(10): 1081-1095. **41.** Chuchep S, Attaporn P, Pragon K et al.: A randomized controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(10): 1053-1058. **42.** Pricolo VE, Shellito PC: Surgery for radiation injury to the large intestine variables influencing outcome. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(7): 675-684. **43.** Nhue L, Nagle D, Poylin VY: Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract* 2011; article ID 917941. doi:10.1155/2011/917941, Hindawi Publish Corp. **44.** Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al.: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5): 820-831. **45.** Uzal C, Sezer A, Usta U et al.: The protective effect of amifostine on radiation-induced proctitis: systematic versus topical application. *Balkan Med J* 2012; 29: 32-38. **46.** Stefanelli A, Pascale G, Rainieri E et al.: Can we decrease the acute proctitis in prostate cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy : a prospective historically controlled clinical study. *Europ Rev Medical Pharmacol Sci* 2012; 16: 639-645. **47.** Wilder RB, Barne GA, Gilbert KF et al.: Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncology Biology Physics* 2010; 77(3): 824-830. **48.** Matthias U, Hatiboglu G, Herfarth K: Effect of a prostate-rectum hydrogel spacer on reducing acute radiation proctitis: a single center experience. [Niepublikowane, strona internetowa Augmenix.com]. **49.** Wong MTC, Ho KS, Ooi BS et al.: Radiation proctitis: a decade's experience. *Singapore Med J* 2010; 51(4): 315-319. **50.** Gonzales N, Hernandez B, Gonzales T et al.: Epidermal Growth Factor in the treatment of radiogenic proctitis. *Biotechnologia Aplicada (online)* 2009; 26(1): 49-52.

nadesłano: 27.05.2014

zaakceptowano do druku: 23.06.2014

Adres do korespondencji:  
\*Krzysztof Bielecki  
Oddział Chirurgii Ogólnej  
z Pododdziałem Proktologii  
Szpital na Solcu  
ul. Solec 93, 00-382 Warszawa  
tel.: +48 (22) 250-62-16  
email: prof.bielecki@gmail.com