

\*RADZISŁAW TRZCIŃSKI

# Proponowany algorytm leczenia popromiennego zapalenia odbytnicy uwzględniający polskie realia

Proposed treatment algorithm for radiation proctitis considering the Polish realities

Jan Kochanowski University in Kielce, Branch in Piotrków Trybunalski, Collegium Medicum, Piotrków Trybunalski

## Streszczenie

Przewlekłe popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PPZO) jest powikłaniem radioterapii przeprowadzanej z powodu nowotworów narządów zlokalizowanych w obrębie miednicy (m.in. gruczoł krokowy, trzon i szyjka macicy). Stopień nasilenia dolegliwości klinicznych ze strony odbytnicy ocenia się według skali chorobowości późnej po napromienianiu zaproponowanej przez RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Score for late radiation proctitis). Z kolei, badanie endoskopowe pozwala na ocenę makroskopową zmian popromiennych w obrębie błony śluzowej. Etiologia PPZO nie jest w pełni poznana, dlatego podejmowane leczenie zarówno farmakologiczne, jak i zabiegowe jest jedynie objawowe, a nie przyczynowe. W pracy przedstawiono metody leczenia PPZO i zaproponowano algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z PPZO.

## Summary

Chronic radiation proctitis (CRP) is a complication of radiotherapy for pelvic malignancies (e.g. prostate, endometrial and cervical cancers). The severity of rectal clinical symptoms is graded based on the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer Score for late radiation proctitis (RTOG/EORTC). Endoscopy, on the other hand, allows for macroscopic assessment of radiation-induced mucosal damage. The aetiology of chronic radiation proctitis is not fully understood, therefore symptomatic rather than causal pharmacological and surgical treatment is only used. The paper presents the available treatment options and proposes a therapeutic algorithm for chronic radiation proctitis.

## WSTĘP

W 1897 roku Walsh jako pierwszy opisał popromienne zapalenie jelit, którego objawami były bóle brzucha i biegunki. W 1930 roku Buie przedstawił zespół chorobowy, który określił mianem przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy. Todd w 1938 roku opisał wczesne powikłania pod postacią ostrego popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytnicy po śródtkankowym umieszczeniu radu (1-6).

Przewlekłe popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PPZO, ang. *chronic radiation proctitis*, *radiation-induced proctitis*, *radiation proctopathy*) jest następstwem radioterapii przeprowadzanej z powodu nowotworów narządów

## Słowa kluczowe

popromienne zapalenie odbytnicy, objawy, leczenie

## Keywords

radiation proctitis, symptoms, treatment

## INTRODUCTION

Radiation-induced intestinal damage, which manifested by abdominal pain and diarrhoea, was first described by Walsh in 1897. In 1930, Buie described a pathological syndrome, which he referred to as chronic radiation proctitis. In 1938, Todd described an early complication of acute radiation proctitis after intracavity radium treatment (1-6).

Chronic radiation proctitis (also known as radiation-induced proctitis, radiation proctopathy) is a consequence of radiotherapy for pelvic malignancies, i.e. cervical and endometrial cancer, bladder, prostate, anal and rectal cancer (1, 7-10). Based on the available data, it is estimated that ap-

zlokalizowanych w obrębie miednicy, a więc raków szyjki i trzonu macicy, pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, a także odbytu i samej odbytnicy (1, 7-10). W oparciu o dostępne dane ocenia się, iż u około 1-5% pacjentów poddanych napromienianiu z powodu nowotworów zlokalizowanych w miednicy dochodzi do PPZO, choć także podawane są odsetki rzędu 20-47% (1, 2, 6, 7, 11-14).

Brak jest jasno zdefiniowanych czynników sprzyjających rozwojowi PPZO. Jedną z teorii, tzw. teoria „naczyniowa”, zakłada, że dochodzi do uszkodzenia drobnych naczyń krwionośnych jako następstwa oddziaływania promieniowania jonizującego na śródbłonek naczyniowy, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji i włóknienia błony wewnętrznej oraz błony środkowej. Konsekwencją tych uszkodzeń są zmiany strukturalne ściany jelita, którym towarzyszy zanik błony śluzowej, często powstawanie owrzodzeń, perforacji i przetok (przetoki odbytniczo-pochwowe, pęcherzowo-pochwowe, zaburzenia trzymania stolca) (1, 6, 11, 13, 15-18).

Zmiany popromienne mogą dotyczyć nie tylko odbytnicy, ale także esicy (ang. *radiation sigmoidopathy*), a nawet jelita cienkiego z towarzyszącymi zwężeniami jego światła i objawami niedrożności (ang. *radiation enteropathy, radiation enteritis*). Tym niemniej, podkreśla się, że to odbytnica i dystalna część esicy, ze względu na swoje położenie w jamie brzusznej i stosunkowo małą ruchomość, są najbardziej narażone na uszkodzenia popromienne w przypadku radioterapii nowotworów znajdujących się w miednicy (1, 7, 19).

## OBJAWY KLINICZNE POPROMIENNEGO ZAPALENIA ODBYTNICY

Objawy kliniczne PPZO charakteryzują się różnym stopniem nasilenia, a krwawienia, które są głównym objawem choroby, występują u około 80% chorych. Należy wykluczyć inne stany chorobowe, których objawy mogą sugerować PPZO (np. poantybiotykowe zakażenie *Clostridium difficile*, nadużywanie NLPZ, choroby pasożytnicze, zakażenia HPV lub *Neisseria gonorrhoeae*, leczenie immunomodulujące, zakażenie wirusem cytomegalii) (7, 8, 10, 17, 20).

Szacuje się, że u 6-78% chorych po radioterapii dochodzi do zaburzeń rytmu wypróżnień, co rzutuje na jakość życia, natomiast u 5-10% pacjentów rozwijają się poważne powikłania, jak: zwężenie światła jelita, tworzenie się przetok jelitowych, a także masywne krwawienia wymagające przetaczania krwi (1, 6, 15, 18, 21, 22). Odsetek pacjentów po radioterapii narządów miednicy, u których dochodzi do różnych zaburzeń nietrzymania stolca, wynosi od 0 do 26%. Objawy PPZO występują najczęściej w ciągu pierwszych 2-3 lat, a nawet już po 1-2 latach po zakończonej radioterapii i wtedy zapadalność osiąga fazę plateau, ale mogą pojawić się po kilkunastu czy nawet po kilkudziesięciu latach od naświetlań (1, 2, 5, 18, 23).

Stopień nasilenia dolegliwości ze strony odbytnicy ocenia się w oparciu o skalę chorobowości późnej po napromienianiu zaproponowaną przez RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Score for late radiation proctitis) (tab. 1).

proximately 1-5% of patients undergoing irradiation for pelvic cancer develop CRP, although rates of 20-47% have also been reported (1, 2, 6, 7, 11-14).

There are no clearly defined risk factors for CRP. One of the theories, known as the 'vascular' theory, assumes that small blood vessels are damaged as a result of the impact of ionizing radiation on the vascular endothelium, which in turn leads to proliferation and fibrosis of the intima and media. This in turn leads to structural intestinal wall remodelling, accompanied by mucosal atrophy, as well as often ulceration, perforations, fistulae (rectovaginal, vesicovaginal), and faecal incontinence (1, 6, 11, 13, 15-18).

Radiation-induced changes may involve not only the rectum, but also the sigmoid colon (radiation sigmoidopathy) and even the small bowel, with its stricture and symptoms of obstruction (radiation enteropathy, radiation enteritis). Nevertheless, it is emphasised that the rectum and the distal part of the sigmoid colon, due to their location in the abdominal cavity and relatively low mobility, are most exposed to radiation damage as a result of radiotherapy for pelvic tumours (1, 7, 19).

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF RADIATION PROCTITIS

Clinical symptoms of CRP vary in severity, with bleeding (the main symptom of the disease) occurring in about 80% of patients. Other conditions with symptoms suggestive of CRP should be excluded (e.g. antibiotic-induced *Clostridium difficile* infection, NSAID abuse, parasitic diseases, HPV or *Neisseria gonorrhoeae* infections, immunomodulatory therapy, and cytomegalovirus infection) (7, 8, 10, 17, 20).

It is estimated that 6-78% of patients after radiotherapy develop disturbances in the rhythm of bowel movements, which clearly affects the quality of life, while serious complications, such as bowel stricture, intestinal fistulas, as well as massive bleeding requiring blood transfusions, develop in 5-10% of patients (1, 6, 15, 18, 21, 22). About 0 to 26% of patients after pelvic radiotherapy develop various forms of faecal incontinence. The symptoms of CRP most often occur in the first 2-3 years, and even 1-2 years after the end of radiotherapy, when the incidence reaches the plateau phase, but they may also develop a dozen or even several dozen years after irradiation (1, 2, 5, 18, 23).

Rectal clinical symptoms are graded based on the Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Score for late radiation proctitis (RTOG/EORTC) (tab. 1).

## ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF RADIATION PROCTITIS

Radiation proctitis should be suspected in every patient with a history of pelvic radiotherapy who reports symptoms typical of RP, even if radiation therapy was administered many years before. It is important to perform an endoscopic exami-

**Tab. 1.** Ocena kliniczna pacjentów dotycząca jelita grubego według skali chorobowości późnej po napromienianiu zaproponowanej przez RTOG/EORTC

Stopień zaawansowania	Objawy kliniczne
Stopień 0	brak objawów
Stopień 1	łagodna biegunka i łagodne bóle brzucha; do 5 luźnych stolców na dobę; łagodne parcie lub niewielkie krwawienie; nieznaczny ból w odbycie
Stopień 2	umiarkowana biegunka i bóle kolkowe; ilość luźnych wypróżnień powyżej 5 na dobę; obfita wydzielina śluzowa z odbytu lub okresowe krwawienie
Stopień 3	stałe bóle, niedrożność lub stałe krwawienia wymagające leczenia chirurgicznego
Stopień 4	martwica, perforacja, przetoki
Stopień 5	powikłania śmiertelne (tzw. <i>fatal toxicity</i> – sepsa, niewydolność wielonarządowa)

**Tab. 1.** Clinical assessment of colorectal symptoms according to the RTOG/EORTC scoring system for late bowel toxicity

Grade	Clinical manifestations
Grade 0	no symptoms
Grade 1	mild diarrhoea and mild abdominal pain; loose bowel movement up to 5 times a day; mild straining or slight bleeding; mild anal pain
Grade 2	moderate diarrhoea and colic; loose bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding
Grade 3	persistent pain; obstruction or bleeding requiring surgery
Grade 4	necrosis/perforation/fistula
Grade 5	fatal toxicity – sepsis, multiple organ failure

## OBJAWY ENDOSKOPOWE POPROMIENNEGO ZAPALENIA ODBYTNICY

U każdego pacjenta, który przeżył radioterapię w zakresie narządów miednicy i zgłasza charakterystyczne objawy dla popromiennego zapalenia odbytnicy, powinno się podejrzewać tę jednostkę chorobową, nawet jeśli naświetlania były przeprowadzone wiele lat temu. Istotne jest wykonanie badania endoskopowego celem wykluczenia innych przyczyn zapalenia odbytnicy, jak również choroby nowotworowej. W obrębie błony śluzowej dominuje obecność teleangiectazji (poszerzonych drobnych naczyń krwionośnych), nadżerek, owrzodzeń, a błona śluzowa jest krucha i skłonna do kontaktowych krwawień, nie stwierdza się typowego rysunku naczyniowego, mogą być obecne ogniska martwicy (1, 16, 21, 24-28).

## LECZENIE PRZEWLEKŁEGO POPROMIENNEGO ZAPALENIA ODBYTNICY

Etiologia PPZO nie jest w pełni poznana, dlatego podejmowane leczenie pozostaje jedynie objawowe, a nie przyczynowe, co w znacznym stopniu ogranicza jego efekty terapeutyczne. Leczenie popromiennych zmian w odbytnicy, w szczególności uporczywych krwawień, jest z reguły doraźne (1, 18). Poniżej przedstawiono najczęściej stosowane metody lecznicze przewlekłego popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytnicy.

### Sukralfat

Sukralfat stymuluje produkcję endogennych prostaglandyn, mających wpływ cytoprotekcyjny, oraz pobudza procesy gojenia poprzez korzystne działanie na angiogenezę. Lek stosowany jest doustnie (3,0-4,0 g/dobę) lub w postaci 10% wlewk doodbytnicznych. Obecnie dostępnym w Polsce preparatem

nation to exclude other causes of proctitis and malignancies. The mucosa is dominated by the presence of telangiectasias (small dilated blood vessels), erosions, and ulcerations; it is fragile and prone to contact bleeding, with no typical vascular pattern; focal necrosis may be present (1, 16, 21, 24-28).

## TREATMENT OF CHRONIC RADIATION PROCTITIS

The aetiology of CRP is not fully understood, therefore symptomatic rather than causal treatment is only used, which significantly limits therapeutic outcomes. Acute treatment is usually used for radiation-induced rectal injury, persistent bleeding in particular (1, 18). The most common treatment approaches for CRP are discussed below.

### Sucralphate

Sucralfate stimulates formation of endogenous prostaglandins, which have a cytoprotective effect, as well as promotes healing processes through its beneficial effect on angiogenesis. The drug is administered orally (3.0-4.0 g/day) or in the form of 10% enemas. Sucralfate is currently available in Poland as Ulgastran, a suspension (1 g of sucralfate/5 mL; 10-15 mL of suspension administered through a Foley catheter, i.e. 2.0-3.0 g/day) (1, 3, 7, 13, 21, 29, 30).

### 5-Aminosalicyclic acid (5-ASA)

Although 5-ASA was initially assumed to be effective for radiation proctitis, the research conducted to date is contradictory. Currently, it is suggested to administer 5-ASA in the form of suppositories for recurrent ulcers after endoscopic

sukralfatu jest Ulgastran – lek w postaci zawiesiny (1 g sukralfatu/5 ml; 10-15 ml zawiesiny podawanej przez cewnik Foley'a, tj. 2,0-3,0 g/dobę) (1, 3, 7, 13, 21, 29, 30).

### Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA)

Początkowo uważano, iż preparaty 5-ASA mogły być skuteczne w leczeniu popromiennego zapalenia odbytnicy, ale wyniki dotychczasowych badań są ze sobą sprzeczne. Obecnie sugeruje się ich podawanie w postaci czopków przy nawrocie owrzodzeń po leczeniu endoskopowym (APC), ewentualnie łącznie z wlewkami z glikokortykosteroidów (1, 2, 5, 7, 31).

### Steroidy

Wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne polegające m.in. na hamowaniu uwalniania histaminy i tym samym stabilizujące komórki tuczne. Lek stosowany jest w postaci wlewk doodbytniczych (hydrokortyzon, betamethazon, prednizon) jako monoterapia, ale też w połączeniu z innymi lekami, np. z preparatami 5-ASA (1, 2, 29, 32).

### Antyoksydanty i probiotyki

Poradiacyjne zapalenie błony śluzowej odbytnicy jest m.in. spowodowane przez stres oksydacyjny i nadmierną produkcję wolnych rodników tlenowych. Mając to na uwadze, zaleca się terapię za pomocą leków mających właściwości antyoksydacyjne. Proponowanymi preparatami są witaminy A, C i E. Witaminę E podaje się w dawce 400 IU trzy razy dziennie, a witaminę C w dawce 500 mg również trzy razy dziennie. Zaleca się również stosowanie witaminy A w dawce 10 000 IU dwa razy dziennie (1-3, 5, 7, 21, 29).

Rola probiotyków nie jest do końca ustalona, a wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne. Ostatnio, w przypadku PPZO, zaproponowano przeszczep mikrobioty kałowej (ang. *faecal microbiota transplantation* – FMT). Wykazano skuteczność tej metody w łagodzeniu takich objawów PPZO, jak krwawienia, bóle brzucha i biegunki (33).

### Leczenie endoskopowe

Polega ono na kauteryzacji krwawiących naczyń w obrębie błony śluzowej odbytnicy, tzw. teleangiektazji. Do tego celu stosuje się sondy ciepłne, diatermię mono- i bipolarną, techniki laserowe, a także koagulację bimerem argonowym, zwaną obliteracją bezkontaktową (ang. *argon plasma coagulation* – APC). Skuteczność APC według różnych danych z piśmiennictwa wynosi 83-100%, którą osiąga się po 2-3 sesjach. Niepowodzenie leczenia za pomocą APC było niezależnie związane z obecnością teleangiektazji, gdy obejmowały one więcej niż 50% powierzchni błony śluzowej odbytnicy, jak również gdy obszar owrzodzeń był > 1 cm<sup>2</sup>. Wśród rzadkich powikłań związanych ze stosowaniem metod endoskopowych wymienia się powstawanie owrzodzeń, zwłóknień i zwężeń ściany odbytnicy, jak również jej martwicę i perforacje oraz tworzenie się przetok (1, 2, 5, 7, 8, 12, 19, 34-36).

### Termoablacja

Termoablacja (ang. *radiofrequency ablation* – RFA) jest stosunkowo mało rozpowszechnioną metodą leczenia krwawień

treatment (APC), optionally in combination with glucocorticoid enemas (1, 2, 5, 7, 31).

### Steroids

Their anti-inflammatory effects include, among other things, inhibiting the release of histamine, and thus stabilising mast cells. The drug is used in the form of rectal enemas (hydrocortisone, betamethasone, prednisone) as monotherapy or in combination with other agents, e.g. 5-ASA (1, 2, 29, 32).

### Antioxidants and probiotics

Oxidative stress and overproduction of free oxygen radicals are among the causative factors of radiation proctitis. Therefore, antioxidant therapy is recommended. Vitamins A, C and E have been proposed. Vitamins E and C are given at a dose of 400 IU and 500 mg three times daily, respectively. Vitamin A given at a dose of 10,000 IU twice daily is also recommended (1-3, 5, 7, 21, 29).

The role of probiotics has not been fully established, and the results of clinical trials are ambiguous. Recently, faecal microbiota transplantation (FMT) has been proposed for CRP. It has been shown to be effective in resolving CRP symptoms, such as bleeding, abdominal pain and diarrhoea (33).

### Endoscopic treatment

This treatment modality involves cauterizing rectal telangiectasias (bleeding mucosal vessels). Heat probes, mono- and bipolar diathermy, laser techniques, as well as argon beamer coagulation, known as argon plasma coagulation (APC), are used for this purpose. Depending on the source, the efficacy of APC ranges between 83 and 100%, which is achieved after 2-3 sessions. APC treatment failure was independently associated with telangiectasias involving more than 50% of the rectal mucosa as well as with ulceration surface area > 1 cm<sup>2</sup>. Rare complications after endoscopic treatment include ulcerations, fibrosis and rectal strictures, as well as rectal necrosis, perforation, and fistulas (1, 2, 5, 7, 8, 12, 19, 34-36).

### Radiofrequency ablation

Radiofrequency ablation (RFA) is a relatively uncommon therapeutic modality for rectal bleeding in CRP. About 1-4 RFA cycles are used, with clinical and endoscopic improvement achieved in some patients (1, 2, 7, 36).

### Formalin/aqueous enemas and oral antibiotic therapy

Formalin was first used by Brown in 1968 for bleeding in radiation cystitis. It is used as rectal instillation of 4% or 10% solution, which causes chemical cauterization to arrest bleeding from the telangiectasias in the rectal mucosa. Some authors use 4% formalin dab instead of rectal instillation. The procedure is performed under general anesthesia. Formaldehyde solution is instilled rectally through an endoscope or



z odbytnicy w przebiegu PPZO. Stosuje się około 1-4 cykli RFA, uzyskując u części chorych poprawę kliniczną i endoskopową (1, 2, 7, 36).

### Formalina/wlewki wodne oraz doustne antybiotyki

Formalinę po raz pierwszy zastosował Brown w 1968 roku w przypadku krwawienia w przebiegu popromiennego zapalenia pęcherza moczowego. Jest ona stosowana w postaci 4% lub 10% wlewk doodbytniczych, które wywołują chemiczną kauteryzację krwawiących naczyń w obrębie błony śluzowej odbytnicy. Niektórzy autorzy zamiast wlewk stosują przymoczki z 4% formaliny. Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym. Roztwór formaliny podaje się doodbytniczo przez endoskop lub cewnik Foleya. Po 1-3 minutach należy odessać formalinę i odbytnicę przepłukać roztworem soli fizjologicznej. Choć możliwe jest wystąpienie takich powikłań, jak: bóle w obrębie odbytu i odbytnicy, zwężenia odbytnicy, zaburzenia aparatu zwieraczowego odbytu, martwica odbytnicy i esicy, przetoka jelitowa i zakażenia w obrębie odbytnicy, to ogólnie metoda ta jest uznawana za bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych. Skuteczność podawania formaliny u pacjentów z krwawieniami w przebiegu PPZO wynosi 40-100%. Zabieg można łączyć z podawaniem preparatów 5-ASA w postaci czopków lub ze stosowaniem APC (1-3, 5, 7, 8, 13, 19, 23, 32, 35, 37-39).

Ostatnio zaproponowano nową metodę leczenia krwotocznego popromiennego zapalenia odbytnicy za pomocą wlewk z wody (1000 ml wody podawanej przez 15-20 minut przez cewnik Foleya 20 F) połączonych z doustnym przyjmowaniem antybiotyku (Ciprofloxacin 500 mg 2 x dz.; Metronidazol 400 mg 3 x dz.). Wlewki wykonuje się codziennie przez 8 tygodni, antybiotyki są podawane przez pierwszych 7 dni. W badaniu pilotażowym u leczonych tą metodą chorych odnotowano znaczne zmniejszenie się częstości biegunek i uczucia stałego parcia na stolec. Z założenia, wlewki doodbytnicze łagodzą intensywność krwawień i mogą zapobiegać dodatkowym infekcjom, bowiem zmniejszają napływ mas kałowych i liczbę bakterii jelitowych, co sprzyja gojeniu się owrzodzeń i pomaga w osiągnięciu hemostazy (40, 41).

### Terapia hiperbaryczna

Leczenie hiperbaryczne (ang. *hyperbaric oxygen therapy* – HBO) wydaje się uzasadnione z punktu widzenia jego pozytywnego wpływu na pobudzanie syntezy kolagenu w obrębie ran i tworzenie się naczyń krwionośnych (angiogeneza) w obrębie uszkodzonych popromiennie tkanek. Wskutek stosowania terapii tlenowej dochodzi do hamowania namnażania się bakterii w okrężnicy, hamowania syntezy cytokin i toksyn.

Leczenie przebiega w cyklach, a pacjentów umieszcza się w komorze tlenowej przez 60-90 minut, w atmosferze 100% tlenu, który jest pod ciśnieniem 2,0-2,5 atmosfer. Proponuje się serię 30 takich seansów lub 50 sesji przez 10 tygodni (100 min/sesję, 5 zabiegów/tydzień), jak też 20-60 sesji (śr. 35) 5-7 dni w tygodniu. Według różnych przytaczanych danych, ustąpienie lub zmniejszenie się intensywności krwawień obserwowane jest u 28-67%, a nawet u 100% chorych z PPZO. Uważa się, że do terapii hiperbarycznej powinno się kwalifikować chorych, u których zawiodły inne metody leczenia PPZO.

a Foley catheter. After 1-3 minutes, formaldehyde solution is removed and the rectum is washed with saline. Although complications such as anal and rectal pain, rectal strictures, anal sphincter dysfunction, rectal and sigmoid colon necrosis, intestinal fistula and rectal infections may occur, this method is generally considered safe and well tolerated by patients. The efficacy of formaldehyde instillation in patients with CRP bleeding is estimated at 40-100%. The treatment can be combined with the use of 5-ASA suppositories or APC (1-3, 5, 7, 8, 13, 19, 23, 32, 35, 37-39).

Recently, a new treatment modality using water enemas (1000 mL of water administered for 15-20 minutes through a 20F Foley catheter) combined with oral antibiotic (Ciprofloxacin 500 mg twice daily; Metronidazole 400 mg three times a day) has been proposed for haemorrhagic radiation proctitis. Instillations are performed daily for 8 weeks, while antibiotic therapy is continued for the first 7 days. In a pilot study, patients treated with this method reported a significant reduction in both the frequency of diarrhoea and the feeling of constant urgency to pass stool. In principle, rectal enemas reduce the severity of bleeding and may prevent additional infections, as they limit the inflow of faecal masses and intestinal bacterial counts, which promotes ulcer healing and helps achieve haemostasis (40, 41).

### Hyperbaric oxygen therapy

The use of hyperbaric oxygen therapy (HBO) seems to be justified from the point of view of its beneficial effect on stimulating collagen synthesis within wounds and formation of blood vessels (angiogenesis) within radiation-damaged tissues. Additionally, HBO inhibits the multiplication of colonic bacteria, as well as the synthesis of cytokines and toxins.

The treatment is performed in cycles, with patients placed in a hyperbaric chamber for 60-90 minutes, in an atmosphere of 100% oxygen, which is at a pressure of 2.0-2.5 atmospheres. A series of 30 or 50 sessions for 10 weeks (100 min/session, 5 treatments/week), as well as 20-60 sessions (mean 35) 5-7 days a week is recommended. According to various sources, cessation or reduced intensity of bleeding is observed in 28-67%, and in up to 100% of CRP patients. It is believed that patients for whom other CRP treatment methods have failed should be qualified for HBO. Additionally, HBO was shown to be effective in the treatment of ulcers after APC, and can be used in the case of failed argon plasma coagulation or as the first-line treatment before APC (1-3, 5, 7, 8, 13, 19, 20, 32, 42, 43).

### Surgical treatment

Surgical treatment is considered the last resort for patients with CRP-associated massive bleeding, in whom conservative treatment has failed or who developed significant rectal strictures and even obstructions, perforations and fistulas. It is estimated that approximately 8.6-10% of patients with CRP eventually require surgical intervention.

Ponadto HBO okazała się skuteczna w leczeniu wrzodów, które były powikłaniem po APC, jak też może być stosowana, gdy terapia argonowa jest nieskuteczna lub także jako pierwsze leczenie przed APC (1-3, 5, 7, 8, 13, 19, 20, 32, 42, 43).

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne traktowane jest jako „ostatnia deska ratunku” w przypadku chorych z masywnymi krwawieniami w przebiegu PPZO, u których leczenie zachowawcze jest nieskuteczne, jak też gdy dochodzi do powstania znacznych zwężeń, a nawet niedrożności, perforacji i przetok w obrębie odbytnicy. Szacuje się, że około 8,6-10% chorych z PPZO wymaga ostatecznie leczenia operacyjnego. Najczęstszymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego są:

- zwężenia z zakresie odbytnicy i zagięcia odbytniczno-esiczego,
- przetoki odbytniczno-pochwowe,
- uporczywe, nawracające krwawienia z odbytnicy.

U chorych ze zwężeniami odbytnicy można rozważyć wprowadzenie samorozprężających się stentów metalowych lub poszerzenie endoskopowe. Proponowane zabiegi operacyjne obejmują wykonanie kolostomii odbarczającej lub resekcji odbytnicy bez pierwotnego zespolenia jelitowego, a także w razie konieczności wykonanie brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy. Wykonanie kolostomii albo ileostomii odbarczającej wiąże się ze: znaczną poprawą jakości życia, zmniejszeniem liczby bakterii, bólów odbytu i odbytnicy oraz ilości drażniącej treści jelitowej mającej kontakt ze zmienioną popromiennie ścianą odbytnicy, zmniejszeniem krwawień i stwarzaniem warunków do gojenia owrzodzeń. Tym niemniej, trzeba stwierdzić, że wyniki leczenia operacyjnego w tej grupie pacjentów nie są zadowalające, odsetek powikłań wynosi od 15 do 79% (sepsa, rozejście się rany pooperacyjnej, niedrożność jelit, nawrót przetoki), natomiast odsetek śmiertelności od 6,7 do 25% (1-3, 5, 7, 8, 21, 29, 44, 45).

W oparciu o przedstawione metody terapeutyczne i mając na uwadze ich dostępność w polskich realiach, pozwoliłem sobie zaproponować algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z PPZO, w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania choroby (ryc. 1-3).

### PODSUMOWANIE

Celami leczenia pacjentów z przewlekłym popromiennym, krwotocznym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy są: opóźnienie krwawienia i poprawa jakości ich życia, zmniejszenie liczby koniecznych hospitalizacji, jak również jednostek przetaczanej krwi, zapobieganie niedokrwistościom i objawom, które są z nimi związane. Natomiast w przypadku takich powikłań, jak niedrożność, perforacja, przetoki czy masywne krwotoki, niezbędne jest leczenie operacyjne.

Do chwili obecnej nie ma jednej w pełni skutecznej metody terapeutycznej leczenia krwawień w przebiegu popromiennego zapalenia odbytnicy. Stosowane metody lecznicze charakteryzują się różną skutecznością i należy pamiętać, iż są doraźnymi sposobami leczenia objawowego, a nie przyczynowego PPZO. Proponowane terapie oparte są na opisach przypadków lub obejmują niewielkie grupy pacjentów,

The most common indications for surgical treatment include:

- strictures of the rectum and the rectosigmoid flexure,
- rectovaginal fistulas,
- persistent, recurrent rectal bleeding.

Self-expanding metal stents (SEMS) or endoscopic balloon dilatation may be considered in patients with rectal strictures. Proposed surgical approaches include decompressing colostomy or rectal resection without primary intestinal anastomosis, and, if necessary, abdomino-perineal amputation of the rectum. Colostomy or decompressive ileostomy are associated with significantly improved quality of life, reduced bacterial counts, reduced anal/rectal pain, and a decrease in the amount of irritating intestinal contents contacting the radiation-damaged rectal wall, reduced bleeding and improved conditions for ulcer healing. Nevertheless, it should be noted that the surgical outcomes in this group of patients are not satisfactory, with rates of complications ranging from 15 to 79% (sepsis, postoperative wound dehiscence, intestinal obstruction, fistula), and mortality rates estimated to range from 6.7 to 25% (1-3, 5, 7, 8, 21, 29, 44, 45).

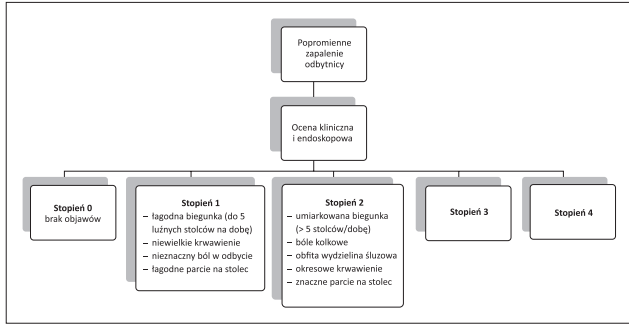
Based on the presented therapeutic modalities and taking into account their availability in Poland, I allowed myself to propose a therapeutic algorithm for patients with CRP, depending on the clinical stage of the disease (fig. 1-3).

### CONCLUSIONS

The therapeutic management in patients with chronic haemorrhagic radiation proctitis aims to control bleeding, improve patient's quality of life, reduce the number of both hospital stays and blood transfusions, as well as to prevent anaemia and related symptoms. However, surgical treatment is necessary in the case of such complications as obstruction, perforation, fistulas or massive haemorrhage.

To date, there is no optimal therapeutic method for radiation proctitis-associated bleeding. The treatment approaches used show a varying degree of efficacy and it should be remembered that they represent acute symptomatic rather than causal treatment of CRP. The proposed therapeutic strategies are based on case reports or small groups of patients, whereas the lack of multicentre, randomised clinical trials is emphasised (46).

So far, there is no consensus on the preferred treatment method for CRP. Also, none of the proposed therapeutic approaches fully prevents recurrent bleeding. The therapeutic methods used show varying efficacy and it should be remembered that they represent short-term symptomatic treatment. It seems that endoscopic methods for bleeding control in CRP patients should be used as the first-line therapy.



Ryc. 1. Stopnie klinicznego zaawansowania popromiennego zapalenia odbytnicy

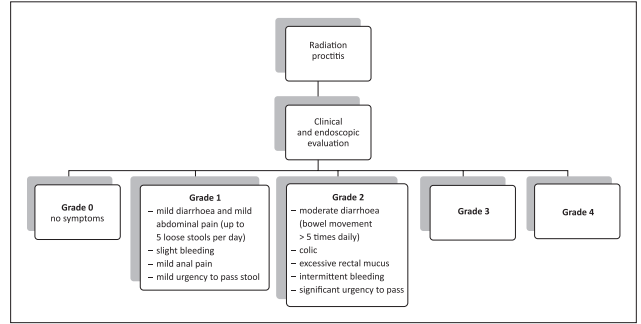


Fig. 1. Rectal proctitis grading system

### Stopień 1 i 2 – leczenie

- Preparaty przeciwzapalne:
  - Preparaty 5-ASA – czopki, wlewki doodbytnicze
  - Steroidy – wleki doodbytnicze (Prednizolon = Encorton 20 mg 2 x dz.)
  - **Sukralfat** (Venter?; Ulgastran 250 ml; 1 g/5 ml)
  - 2 g = 10 ml, 2 x dz. wlewka przez 6 tygodni
- Leczenie wspomagające
  - Debutir
  - Probiotyki ?
  - Rutinoscorbin
  - Wit. A, E, C

Ryc. 2. Postępowanie terapeutyczne w 1. i 2. stopniu zaawansowania klinicznego popromiennego zapalenia odbytnicy

### Grades 1 and 2 – treatment

- Anti-inflammatory agents:
  - 5-ASA (suppositories, rectal instillation)
  - Steroids – rectal instillation (Prednisolone = Encorton 20 mg 2 x day)
  - **Sucralfate** (Venter?; Ulgastran 250 ml; 1 g/5 mL)
  - 2 g = 10 ml, 2 x day, instillation for 6 weeks
- Supportive care
  - Debutir
  - Probiotics ?
  - Rutinoscorbin
  - Vitamins A, E, C

Fig. 2. Therapeutic management in grade 1-2 radiation proctitis

<h4>Stopień 3</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stale bóle brzucha</li> <li>• Stale krwawienie wymagające hospitalizacji</li> <li>• Niemożność powstrzymania stolca</li> <li>• Objawy podnieżności</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">HOSPITALIZACJA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena endoskopowa</li> <li>• Przetaczanie KKCz</li> <li>• Leczenie p/zapalne (stopień 1 i 2)</li> <li>• Formalina – wlewki doodbytnicze</li> <li>• APC – koagulacja argonowa – mechaniczne przygotowanie jelit przed badaniem</li> <li>• Koagulacja laserowa</li> <li>• HBO</li> <li>♦ Owrzodzenie po APC</li> <li>• 5-ASA – czopki</li> <li>• Wlewki z glikokortykosteroidów</li> </ul>	<h4>Stopień 4</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powikłania zagrażające życiu</li> <li>• Niedokrwistość</li> <li>• Perforacje</li> <li>• Przetoki</li> <li>• Martwica jelit – krwotoki zagrażające życiu</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">LECZENIE OPERACYJNE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileostomia</li> <li>• Kolostomia</li> <li>• Proktektomia</li> </ul>
--	---

Ryc. 3. Postępowanie terapeutyczne w 3. i 4. stopniu zaawansowania klinicznego popromiennego zapalenia odbytnicy

<h4>Grade 3</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistent abdominal pain</li> <li>• Persistent bleeding requiring hospital stay</li> <li>• Faecal incontinence</li> <li>• Sub-obstructive symptoms</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">HOSPITAL STAY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopic assessment</li> <li>• PRBC transfusion</li> <li>• Anti-inflammatory treatment (grades 1 and 2)</li> <li>• Rectal formalin instillation</li> <li>• APC (argon plasma coagulation) – mechanical bowel prep</li> <li>• Laser coagulation</li> <li>• HBO</li> <li>♦ APC-induced ulcerations</li> <li>• 5-ASA suppositories</li> <li>• Glucocorticoid instillation</li> </ul>	<h4>Grade 4</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Life-threatening complications</li> <li>• Anaemia</li> <li>• Perforations</li> <li>• Fistulae</li> <li>• Bowel necrosis – life-threatening bleeding</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">SURGERY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileostomy</li> <li>• Colostomy</li> <li>• Proctectomy</li> </ul>
---	--

Fig. 3. Therapeutic management in grade 3 and 4 radiation proctitis

podkreśla się brak wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych (46).

Jak dotychczas brak konsensusu odnośnie do preferowanej metody leczniczej PPZO, jak również żadna z proponowanych metod terapeutycznych nie zapobiega w pełni nawrotom krwawień. Stosowane metody lecznicze charakteryzują się różną skutecznością i należy pamiętać, iż są doraźnymi sposobami leczenia objawowego. Wydaje się, iż metody endoskopowe hamowania krwawień u chorych z PPZO powinny stanowić terapię pierwszego rzutu.

**Konflikt interesów**  
**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

**Adres do korespondencji**  
**Correspondence**

\*Radziśław Trzcziński  
Filia Uniwersytetu Jana Kochanowskiego  
w Kielcach Collegium Medicum  
ul. Juliusza Słowackiego 114/118,  
97-300 Piotrków Trybunalski  
tel.: 697-407-585  
trzciskir@wp.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Trzcziński R: Patologia Kliniczna Przewlekłego Popromiennego Zapalenia Odbytnicy. Uniwersytet Medyczny, Łódź 2016.
2. Trzcinski R, Mik M, Dziki L, Dziki A: Proctological Diseases in Surgical Practice. IntechOpen 2018; <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71454>. Chapter 6 – Radiation Proctitis: 105-117.
3. Bielecki K: Popromienne zapalenie błony śluzowej odbytnicy (PZBSO). Nowa Medycyna 2014; 3: 99-106.
4. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO et al.: The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Q J Med, New Series LII 1983 (Winter); 205: 40-53.
5. Dziki A, Krzych ŁJ (red. nauk.): Pomocy! Krwotok! Od teorii do praktyki klinicznej. Via Medica, Gdańsk 2015.
6. Trzcinski R, Dziki A, Brys M et al.: Expression of vascular endothelial growth factor and its correlation with clinical symptoms and endoscopic findings in patients with chronic radiation proctitis. Colorectal Dis 2017; 20: 321-330.
7. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D et al.: Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. World J Gastroenterol 2016; 22(31): 6972-6986.
8. Mallick S, Madan R, Julka PK et al.: Radiation Induced Cystitis and Proctitis – Prediction, Assessment and Management. APJCP 2015; 16: 5589-5594.
9. Huang EY, Lin H, Wang ChJ et al.: Impact of treatment time-related factors on prognoses and radiation proctitis after definitive chemoradiotherapy for cervical cancer. Cancer Med 2016; 5(9): 2205-2212.
10. Pita I, Bastos P, Dinis-Ribeiro M: Pelvic Catastrophe after Elastic Band Ligation in an Irradiated Rectum. GE Port J Gastroenterol 2018; 25: 42-46.
11. Bidziński M (red. nauk.): Nowotwory Trzonu Macicy. CMKP, Warszawa 2011.
12. Zhong QH, Liu ZhZh, Yuan ZH et al.: Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol 2019; 25(13): 1618-1627.
13. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA et al.: The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum 2018; 61: 1135-1140.
14. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F et al.: Radiation Proctitis and Management Strategies. Clin Endosc 2022; 55: 22-32.
15. Nasierowska-Guttmejer A: Zmiany w błonie śluzowej przewodu pokarmowego wywołane radio- i chemioterapią nowotworów. OncoReview 2012; 2: 39-44.
16. Andreyev J: Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. Lancet Oncol 2007; 8: 1007-1017.
17. Jang H, Kwak SY, Park S et al.: Pravastatin Alleviates Radiation Proctitis by Regulating Thrombomodulin in Irradiated Endothelial Cells. Int J Med Sci 2020; 21: 1897.
18. O'Brien PC: Radiation injury of the rectum. Radiother Oncol 2001; 60: 1-14.
19. Leiper K, Morris AI: Treatment of radiation proctitis. Clin Oncol 2007; 19: 724-729.
20. Costa DA, Amaro CE, Nunes A et al.: Hyperbaric oxygen therapy as a complementary treatment for radiation proctitis: Useless or useful? – A literature review. World J Gastroenterol 2021; 27: 4413-4428.
21. Vanneste BGL, De Voorde LV, de Ridder RJ et al.: Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. Int J Colorectal Dis 2015; 30: 1293-1303.
22. Andreyev HJN, Benton BE, Lalji A et al.: Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 2084-2092.
23. Dziki Ł, Kujawski R, Mik M et al.: Formalin therapy for hemorrhagic radiation proctitis. Pharmacol Rep 2015; 67: 896-900.
24. Krol R, Smeenk RJ, van Lin ENJT et al.: Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. Int J Colorectal Dis 2014; 29: 273-283.
25. Andreyev 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 2012; 61: 179-192.



26. Kim TG, Huh SJ, Park W: Endoscopic findings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiation dose and clinical symptoms. *Radiat Oncol J* 2013; 31: 81-87.
27. Wachter S, Gerstner N, Goldner G et al.: Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 54: 11-19.
28. Mahmood S, Bollipo S, Steele S et al.: It's All the RAVE: Time to Give up on the "Chronic Radiation Proctitis" Misnomer. *Commentaries. Gastroenterol* 2021; 160: 635-638.
29. Kennedy GD, Heise CP: Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2007; 20: 64-72.
30. McElvanna K, Wilson A, Irwin T: Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2014; 16: 281-284.
31. Denton AS, Andreyev HJN, Forbes A et al.: Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer* 2002; 87: 134-143.
32. Cullen SN, Frenz M, Mee A: Treatment of haemorrhagic radiation-induced proctopathy using small volume topical formalin instillation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1575-1579.
33. Zheng YM, He XX, Xia HHX et al.: Multi-donor multi-course faecal microbiota transplantation relieves the symptoms of chronic hemorrhagic radiation proctitis. *Medicine* 2020; 99: 39.
34. Chruscielewska-Kiliszek MR, Rupinski 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* 2014; 16: 293-297.
35. Hopkins JC, Wood JJ, Gilbert H et al.: Trans-anal rectoscopic ball diathermy (TARD) for radiotherapy-induced haemorrhagic telangiectasia: a safe and effective treatment. *Colorectal Dis* 2013; 15: 566-568.
36. Rustagi T, Corbett FS, Mashimo H: Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 428-436.
37. Haas EM, Bailey HR, Farragher I: Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum* 2006; 50: 213-217.
38. De Parades V, Etienney I, Bauer P et al.: Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis – an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1535-1541.
39. Ismail MA, Qureshi MA: Formalin dab for haemorrhagic radiation proctitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 263-264.
40. Pui WCh, Chieng TH, Siow SzL et al.: A Randomized Controlled Trial of Novel Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 2927-2934.
41. Pattarajierapan S, Amornwichet N, Khomvila S: Rectal irrigation as rescue therapy for refractory and severe hemorrhagic radiation proctitis: A case report. *Clin Case Rep* 2021; 9: e04985.
42. Laranjo A, Carvalho M, Rei A, Veloso N, Medeiros I: The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Rectal Ulcers after Argon Plasma Coagulation. *GE Port J Gastroenterol* 2021; 28: 288-291.
43. Yoshimizu S, Chino A, Miyamoto Y et al.: Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with radiation-induced rectal ulcers: report of five cases. *Dig Endosc* 2017; 29: 718-722.
44. Yuan ZX, Qin QY, Zhu MM et al.: Diverting colostomy is an effective and reversible option for severe hemorrhagic radiation proctopathy. *World J Gastroenterol* 2020; 26(8): 850-864.
45. Ayerdi J, Moinuddeen K, Loving A et al.: Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis. *Mil Med* 2001; 166: 1091-1093.
46. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F et al.: Radiation Proctitis and Management Strategies. *Clin Endosc* 2022; 55: 22-32.

**nadesłano/submitted:**

25.01.2023

**zaakceptowano do druku/accepted:**

15.02.2023