

Radiačná enteritída

MUDr. Lucia Dzurillová, MUDr. Andrea Škripeková, PhD.

Oddelenie paliatívnej medicíny, Národný onkologický ústav, Bratislava

So zlepšovaním terapeutických postupov v onkológii sa zväčšuje skupina dlhodobo prežívajúcich pacientov v remisii nádorového ochorenia, pričom sa postupne odhalujú neskoré komplikácie protinádorovej liečby, ktoré pacientom nielen zhoršujú kvalitu života, ale môžu byť aj smrteľné. Rádioterapia na oblasť brucha a panvy patrí k základným liečebným modalitám rôznych gynekologických malignít, ako aj malignít gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu. Akútne poškodenie tenkého čreva ionizujúcim žiarením sa zahojí v priebehu niekoľkých týždňov, ale chronické poškodenie sa vyvíja roky a prináša mnohé komplikácie pacientom, ktorí sú v dlhodobej remisii. Včasná diagnostika a podporná liečba nielen akútnych, ale aj neskorých komplikácií protinádorovej liečby môže zlepšiť kvalitu života aj predĺžiť prežívanie našich pacientov.

Kľúčové slová: akútna a chronická radiačná enteritída, malnutícia, podporná liečba

Radiation enteritis

Along with improving anticancer treatment there is growing number of long term cancer survivors and some of them are suffering from slowly developing late complications of anticancer treatment, which are lowering the quality of life and could be also life threatening. Radiation therapy to abdomen and pelvic region is a mainstay in the treatment of gynaecological, gastrointestinal and urogenital malignancies. Acute radiation injury to small bowel can resolve during few weeks, but chronic changes will develop during years and could complicate life of patients in longterm complete remission. Early diagnosis and supportive treatment of acute and late complications of anticancer treatment leads to improving of quality of life and also improving survival of our patients.

Key words: acute and chronic radiation enteritis, malnutrition, supportive care

Úvod

Epitel gastrointestinálneho traktu patrí k bunkám s vysokou rýchlosťou proliferácie, čo zvyšuje riziko jeho poškodenia počas rádioterapie aj chemoterapie. Rádioterapia patrí k základným liečebným modalitám malignít gastrointestinálneho traktu a malej panvy. Kombinovaná liečba rádioterapia, chemoterapia a chirurgické výkony zlepšujú prežívanie pacientov s týmito malignitami.

Rádioterapia môže spôsobiť akútne poškodenie tenkého aj hrubého čreva, ktoré vznikne v priebehu alebo v krátkom čase po liečbe rôznych nádorových ochorení. Prejavy akútnej toxicity vymiznú väčšinou v priebehu niekoľkých týždňov, ale chronické zmeny môžu vzniknúť mesiace alebo aj roky po ukončení liečby. So zlepšovaním výsledkov liečby rôznych malignít sa zvyšuje aj počet vyliečených a dlhodobo prežívajúcich pacientov, čo zvyšuje počet tých, ktorí sa napriek vyliečeniu základného nádorového ochorenia dožijú prejavov neskorkej toxicity liečby.

Definícia

Radiačná enteritída je pojem tradične používaný na pomenovanie poškodenia tenkého čreva ionizujúcim žiarením spôsobeným rádioterapiou. Je dôležité uvedomiť si, že sa často prekrýva s radiačným poškodením rekta „radiačnou proktitídou“ alebo hrubého čreva „radiačnou kolitídou“ (1).

Akútna radiačná enteritída sa zvyčajne prejavuje kolikovitou bolesťou brucha, nafukovaním, stratou

chuti do jedla, nauzeou, hnačkou a urgentnou stolicou ešte počas podávania rádioterapie alebo tesne po jej ukončení (2). Symptómy sa začnú prejavovať zväčša v druhom týždni rádioterapie a vrcholia počas štvrtého až piateho týždňa (3).

Patofyziológia

Počas rádioterapie dochádza k poškodeniu kmeňových buniek mukózy v Lieberkühnových kryptách, a to buď priamo účinkom rádioterapie, alebo nepriamo ako výsledok mikrovaskulárneho poškodenia, čo vedie k zníženiu bunkovej rezervy pre črevné klky. Následné odhalenie mukózy je spojené so zápalom sliznice, s edémom, so skrátením klkov, znížením rezorpcnej plochy. V priebehu dvoch až štyroch týždňov dochádza k infiltrácii leukocytmi s formáciou abscesov v kryptách, prípadne aj k vzniku ulcerácií na sliznici. Nasledujú zmeny zahrnujúce progredujúcu okluzívnu vaskulitídu s inváziou pevných buniek v intime ciev a hyalinné zhrubnutie steny arteriol, ako aj depozíciu kolagénu a fibrózu v submukóznej vrstve (4). Hrubne stena tenkého čreva. Stena malých arteriol obliteruje a spôsobuje ischemiu. Poškodenie lymfatických ciev vedie k zhoršeniu edému sliznice a zápalu (5). Sliznica atrofuje, vznikajú atypické hyperplastické žliazky a fibróza steny tenkého čreva. Môžu vzniknúť teleangiectázie, ktoré spôsobujú krvácanie (6). Ulcerácie v mukóze môžu viesť k perforácii alebo formovaniu fistúl či abscesov, pri ich hojení vzniká fibróza a striktúry lúmenu, dokonca aj obštrukcia čreva. Spomalenie

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 406–409

pasáže alebo stáza vedú k premnoženiu baktérií v tenkom čreve. Dokonca aj keď črevo vyzerá normálne, majú pacienti zvýšené riziko spontánnej perforácie (7).

Chronické zmeny črevnej sliznice a steny spôsobujú poruchu absorpcie tukov, proteínov, uhľovodíkov, žlčových kyselín aj vitamínu B₁₂, čo vedie k stratám vody, elektrolytov aj proteínov v tenkom čreve. Môže byť znížená schopnosť degradácie laktózy, čo zvyšuje jej fermentáciu baktériami, s následným meteorizmom, flatulenciou, napätím brucha a hnačkou. Po rádioterapii dochádza aj k poruche motility tenkého čreva. Keď dôjde aj k poškodeniu hrubého čreva pri rádioterapii, môže dôjsť k rozvoju pankolitídy podobnej ako pri zápalových ochoreniach čreva (8).

Rizikovými faktormi na vznik radiačnej enteritídy sú najmä (9):

- dávka žiarenia, ktorou je zasiahnuté tenké črevo,
- podávanie konkomitantnej chemoterapie,
- limitovaná motilita čreva (ptóza čreva do malej panvy, predchádzajúce chirurgické výkony v bruchu a malej panve – adhézie, predchádzajúce zápalové ochorenia v panve, endometrióza),
- kachexia, redukovaná výživa, astenický habitus,
- vaskulárne ochorenie (aterosklerotické zmeny ciev pri diabete, hypertenzii, vasculitis obliterans,
- kolagénové cievne ochorenia (reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, polymyozitída),

- zápalové ochorenia čreva (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba),
- vysoký vek pacienta (9).

Diagnostika a klinický obraz

Klinické prejavy akútnej radiačnej enteritídy sú hnačka, bolesti brucha, nauzea, nechutenstvo, vracanie, slabosť, tenezmy, hematochézia, horúčka. Miera závažnosti symptómov je rôzna, ale približne u 15 – 20 % pacientov je potrebná zmena priebehu rádioterapie. Hnačka sa najčastejšie objavuje v treťom týždni rádioterapie, môže vzniknúť už pri dávke 18 – 22 Gy podaných konvenčnou frakciáciou, väčšina pacientov má hnačku pri podaní 40 Gy. Zriedka je závažná radiačná enteritída spojená s masívnym krvácaním alebo perforáciou čreva. Častým klinickým nálezom je difúzna citlivosť brucha, bez peritoneálneho dráždenia. Symptómy vymiznú, keď sa zahoja akútne patologické zmeny, čo zväčša trvá 2 – 6 týždňov po ukončení rádioterapie (9).

Chronické postradiačné poškodenie čreva sa môže klinicky prejavovať už 8 – 12 mesiacov po ukončení rádioterapie, ale typicky v rozmedzí 18 mesiacov až 6 rokov po ukončení rádioterapie, aj keď bol publikovaný prípad 30 rokov po ožarovaní (10). V niektorých prípadoch sa môžu prejavy chronickej toxicity rokmi zhoršovať. Neskorá toxicita sa prejavuje postprandiálnymi bolesťami, intermitentnou alebo akútnou obštrukciou tenkého čreva, malabsorpciou, hnačkami, chudnutím, flatulenciou, steatoreou, bolesťami brucha, anemizáciou, hypoalbuminemiou. Pacienti so závažným postihnutím môžu mať v dôsledku striktúr poruchy pasáže, subileózný až ileózný stav, perforácie. Následné nevyhnutné akútne chirurgické intervencie môžu viesť k resekciam postihnutých úsekov a následne k rozvoju syndrómu krátkeho čreva s komplexnými dôsledkami. V diagnostike chronickej radiačnej enteritídy je dôležitá anamnéza rádioterapie a postupný rozvoj symptómov.

V laboratórnych vyšetreniach pri diagnostike akútnej radiačnej enteritídy môže byť prítomný normálny krvný obraz. Pri chronickej radiačnej enteritíde býva prítomná anémia spôsobená malnutriiou pri malabsorpcii, prípadne chronickými krvnými stratami. Leukocytóza sa zachytí v prípade závažných komplikácií, ako je sepsa spôsobená perforáciou, nekrotizáciou čreva či ileóznym stavom. V biochemických vyšetreniach býva pri hnačkách abnormálny ionogram, známky dehydratácie, niekedy až renálneho zlyhania z prerenálnych príčin. Pri chronickej malnutriii býva pokles hladiny albumínu, celkových bielkovín, elevácia hepatálnych parametrov, poruchy hemokoagulácie, hypovitaminóza B₁₂, vitamínu D, nedostatok železa, kyseliny listovej. U pacientov s redukovanou svalovou

hmotou pri malnutriii bez dehydratácie môžu byť, naopak, znížené hodnoty kreatinínu.

Základné zobrazovacie vyšetrenia, ako je natívna RTG snímka brucha v stojí, môžu odhaliť prítomnosť ileózného stavu alebo náhlejšej brušnej príhody. CT vyšetrenie brucha a panvy najspôľahlivejšie objasní prítomnosť črevnej obštrukcie a vylúči alebo potvrdí rekurenciu malignity alebo duplexné nádorové ochorenie. Zároveň je potrebné pri zvažovaní možnosti chirurgickej liečby. Kontrastné RTG vyšetrenie pasáže báriovou alebo jódomou kontrastnou látkou sú užitočné na zistenie lokalizácie a rozsahu stenózy, aj na odhalenie viacerých stenotizovaných úsekov tráviaceho traktu alebo prítomnosť fistúl. RTG obraz radiačnej enteritídy pripomína obraz nešpecifických zápalových ochorení čreva.

V akútnej fáze radiačnej enteritídy sa odporúča vyhnúť sa endoskopickým vyšetreniam pre vysoké riziko perforácie. Kolonoskopia môže byť potrebná na ošetrovanie krvácania, ale aj v tomto prípade je potrebná maximálna opatnosť a minimálna insuflácia vzduchu, lebo sliznica býva fragilná, edematózna s povrchovými ulceráciami. Pri chronickej enteritíde je charakteristická bledá, tenká, fragilná mukóza s prítomnými prominujúcimi submukóznymi telangiektáziami. Taktiež môžu byť prítomné hladké, symetrické striktúry, oblasti ulcerácií a fistuly. Často je potrebná biopsia na odlišenie radiačného poškodenia od rekurentnej alebo de novo malignity. Na vyšetrenie poškodenia tenkého čreva je možné použiť kapsulovú endoskopiю, ktorá môže odhaliť miesta krvácania v tenkom čreve neprístupnom konvenčnej endoskopii, ale jej využitie je kontroverzné v prípade fistúl alebo striktúr, keďže kapsula môže uviaznúť v zúžených miestach a spôsobiť úplnú obštrukciu.

Histologicky sa pri akútnej radiačnej enteritíde a kolitíde nájdu zápalové zmeny mukózy s nekrotizáciou a ulceráciami, epitelálne bunky vystielajúce intestinálne krypty sú väčšie s prítomnou depléciou mucínu a veľkým atypickým jadrom. Napriek intenzívnej zápalovej reakcii je zachovaná základná architektúra mukózy, je zachovaný nízky nukleárnocytoplazmatický pomer a nie sú prítomné mitotické figúry, čo odlišuje radiačné poškodenie od malignity. Hlavnými zmenami pri chronickej radiačnej poškodení je obliterujúca arteritída, fibróza spojivového tkaniva a atrofia mukózy. Prítomné sú ektatické cievy v lamina propria a submukóze, s fibropláziou intimy, akumuláciou penových buniek a hyalínnym zhrubnutím steny ciev. Tieto zmeny vedú k zúženiu lúmenu ciev. Fibróza spojivového tkaniva submukózy, muscularis propria a serózy má hyalínny vzhľad s prítomnými veľkými atypickými fibroblastmi.

Mieru závažnosti gastrointestinálnej mukozitídy konvenčnej chemoterapie a rádioterapie je možné hodnotiť podľa rôznych škál, ale v klinických štúdi-

ách sa najčastejšie používa hodnotenie podľa WHO alebo podľa NCI-CTCAE verzie 4.03.

Hodnotenie gastrointestinálnej toxicity je zväčša zamerané na meranie nepriamych následkov poškodenia sliznice – napríklad hnačky. Hnačka je definovaná ako frekventná vodnatá stolica. Kašovitá alebo mäkká stolica sa nepovažuje za hnačku (9).

Hodnotenie hnačky podľa NCI-CTCAE verzia 4.03:

Stupeň 1: vzostup o menej ako 4 vodnaté stolice za deň oproti bežnému počtu pred liečbou

Stupeň 2: vzostup o 4 – 6 stolíc denne oproti bežnému počtu alebo mierny vzostup výdaja do stómie

Stupeň 3: vzostup o 7 a viac stolíc denne, inkontinencia, nutnosť hospitalizácie alebo výrazný vzostup výdaja do stómie, obmedzenie sebaobslužných aktivít bežného života

Stupeň 4: život ohrozujúce dôsledky, indikovaná okamžitá intervencia

Stupeň 5: smrť

Hodnotenie orgánovo špecifickej morbidity asociovanej s rádioterapiou podľa závažnosti symptómov podľa RTOG (The Radiation Therapy Oncology Group) a EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (9):

Stupeň 0: žiadne príznaky

Stupeň 1: mierna hnačka, mierne kŕče, do 5 stolíc za deň, mierny výtok z rekta alebo krvácanie

Stupeň 2: stredne závažná hnačka a kolikovitá bolesť viac ako 5-krát za deň, excesívny výtok z rekta – hlieny alebo intermitentné krvácanie

Stupeň 3: obštrukcia alebo krvácanie vyžadujúce chirurgickú liečbu

Stupeň 4: nekróza, perforácia alebo fistula

Stupeň 5: smrť priamo spôsobená neskorými následkami rádioterapie

Pacienti po absolvovaní komplexnej protinádorovej liečby majú ťažkosti s rôznorodou symptomatológiou, preto niekedy nie je jednoduché odhaliť ich príčiny. Vždy je potrebné myslieť aj na možnosť rekurencie nádorového ochorenia alebo sekundárnej malignity, ako aj na benígne príčiny (celiakia, intolerancia laktózy, pankreatická malabsorpcia, alkoholový exces, vedľajší účinok liekov, psychogénne navodená hnačka, divertikulitída, malabsorpcia žľčových kyselín pri poškodení terminálneho ilea, tyreotoxikóza, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída). Pri zvažovaní možnosti liečby radiačnej kolitídy môže byť príliš konzervatívny postup rovnako nebezpečný ako unáhľená snaha o chirurgické riešenie.

Prevenca poškodenia tenkého čreva rádioterapiou

Používanie moderných zobrazovacích vyšetrení a najnovších techník rádioterapie významne

znižuje expozíciu tenkého čreva a zdravých tkanív ožarovaniu. Na Slovensku je však problém s dostupnosťou týchto techník (napr IMRT – intensity-modulated radiotherapy). Štúdie dokázali pokles dávky rádioterapie na tenké črevo o 40 % s použitím IMRT v porovnaní s 3D-konformnou alebo konvenčnou rádioterapiou na malú panvu (11, 12). Pri rádioterapii na malú panvu polohovanie pacienta do pronačnej pozície, použitie abdominálnej podložky a ožarovanie s naplneným močovým mechúrom významne znižuje ožiarenie tenkého čreva (13).

Na toxicitu rádioterapie má, zdá sa, vplyv aj cirkadiánný rytmus. Podľa prospektívnej štúdie na 229 pacientkach, ktoré dostávali rádioterapiu pre karcinóm krčka maternice predpoludňím (8.00 – 10.00) alebo večer (18.00 – 20.00) sa pozoroval vyšší výskyt a závažnejšia hnačka v predpoludňajšom ramene (14). Načasovanie rádioterapie na večerné hodiny však prináša logistické ťažkosti.

Pozorovala sa aj významne nižšia gastrointestinálna toxicita rádioterapie na malú panvu u pacientov užívajúcich inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) a statíny (15). Podľa ESMO (European Society of Medical Oncology) odporúčaní je vhodný perorálne podávaný sulfasalazín v dávke 500 mg 2-krát denne na prevenciu radiačnej enteritídy pacientov, ktorí dostávajú rádioterapiu na oblasť panvy (16).

Študoval sa aj potenciálne priaznivý účinok užívania iných liekov počas podávania rádioterapie, ako sú: amifostín, probiotiká, tegalutid, antioxidanty, sukralfát, výživové doplnky s obsahom glutamínu a arginínu, avšak výsledky neboli jednoznačné a budú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie prípadnej prospešnosti týchto prípravkov (1).

Rôzne chirurgické techniky, ktorých cieľom je podvihnúť kľučky tenkého čreva s použitím rôznych vstrebateľných alebo nevstrebateľných materiálov mimo plánovaného ožarovacieho poľa sa zatiaľ vo väčšine centier rutinne nepoužívajú.

Terapia akútnej radiačnej enteritídy

Liečbu akútnej radiačnej enteritídy môžeme rozdeliť na podpornú, diétne intervencie, medikamentóznou a chirurgickú. V závažných prípadoch je potrebné modifikovať priebeh komplexnej onkologickej liečby.

Prvou líniou symptomatickej liečby hnačky pri akútnej radiačnej enteritíde je loperamid, ďalej sa používajú spazmolytiká a anticholinergiká na zmiernenie kŕčovitých bolestí, analgetiká a antiemetiká. Radiačné poškodenie klkov v tenkom čreve spôsobuje zmenšenie rezorpčnej plochy a zníženie objemu tráviacich enzýmov, čo vedie k malabsorpcii. V situácii nechutenstva, hnačky, nevoľnosti, vracania a malabsorpcie je ťažké udr-

žať dostatočný kalorický príjem a príjem tekutín. Niektorým pacientom môže pomôcť bezlaktózová diéta, nízkoenergetická a bezzvyšková strava. V praxi býva užitočné, keď si pacient vedie diétny denník so zapisovaním symptómov.

Špecifickou medikamentóznou liečbou je podávanie oktreotidu – somatostatínového analógu, ktorý sa používa v liečbe akútneho chemoterapiou alebo rádioterapiou indukovaného poškodenia tenkého čreva (17). Oktreotid znižuje sekréciu aj motilitu tenkého čreva. V randomizovanej štúdii, kde boli zaradení pacienti s akútnym radiačným poškodením tenkého čreva, porovnávajúcej rameno s oktreotidom (100 µg 3-krát denne s.c.) a rameno s dihpnoxylát hydrochloridom v kombinácii s atropín sulfátom (2,5 mg 4-krát denne), sa v ramene s oktreotidom dokázal rýchlejší ústup hnačky a zníženie počtu pacientov, ktorým musela byť pre toxicitu prerušená rádioterapia na malú panvu (17).

Chirurgická liečba sa v prípade akútnej radiačnej enteritídy využíva veľmi zriedka. Je snaha vyhnúť sa chirurgickému riešeniu, ak je to len trochu možné z dôvodu zlého hojenia rán a vysokého rizika dehiscencie anastomóz v akútnej fáze radiačnej enteritídy.

Terapia chronickej radiačnej enteritídy

Chronické postradiačné zmeny čreva spôsobujú vznik oblastí s poruchou motility s lokálnym vznikom stázy, kde ľahko dochádza k prerasteniu a premnoženiu baktérií v tenkom čreve, kde by sa na rozdiel od hrubého čreva nemali v takom množstve nachádzať (malo by byť menej ako 104 organizmov na mililiter) (18). Na liečbu sa používajú širokospektrálne (ciprofloxacín, co-amoksiklav, tetracyklíny) alebo lokálne pôsobiace antibiotiká – rifaximín. Pacienti často potrebujú opakované preliečovanie alebo dlhodobú udržiavaciu liečbu v nižšej dávke. Zatiaľ nie je dôkaz, že by bolo v tomto prípade efektívne dlhodobé užívanie probiotík.

V terminálnom ileu sa za fyziologických okolností resorbuje 95 % žľčových kyselín, radiačné poškodenie tejto oblasti môže spôsobiť malabsorpciu žľčových kyselín, čo pacientovi spôsobí hnačku. Táto porucha dobre reaguje na podávanie cholestyramínu, aj keď tento liek patrí k horšie tolerovaným a mnoho pacientov po roku preruší liečbu (19). Alternatívou je použitie colestipolu alebo colessevelamu, ktoré tiež viažu žľčovú kyselinu, sú lepšie tolerované, ale nie sú registrované v tejto indikácii a sú pomerne finančne náročné.

Z diétnych opatrení je potrebné sledovať hladiny vitamínov a minerálov s následnou suplementáciou, často parenterálnou. Je vhodné vyšetriť

intoleranciu laktózy. Všeobecne sa pozorovalo zhoršovanie symptómov po strave s vysokým obsahom vlákniny, ako sú kapusta, kel, brokolica, šalát, strukoviny, po orechoch a bobuľových plodoch. Vhodné je jesť častejšie, menšie porcie. Ak je to možné, podporovať enterálny príjem a pri nedostatočnom kalorickom príjme pridávať k strave nutričné prípravky enterálnej výživy.

Niektorí pacienti potrebujú dlhodobú parenterálnu hydratáciu a substitúciu minerálov, vitamínov, stopových prvkov pre nemožnosť doceliť dostatočný príjem enterálnou cestou. Zlyhanie tenkého čreva po rádioterapii patrí k častým dôvodom na domácu parenterálnu hydratáciu a výživu. Manažment týchto pacientov by sa mal centralizovať do centier domácej parenterálnej výživy. Niekedy poskytnutie „oddychu“ pre tenké črevo podávaním parenterálnej výživy umožní vyživenie črevnej steny a následné zlepšenie rádiologického obrazu, klinického stavu a niekedy aj tolerancie enterálnej výživy pacienta (20).

Prebiehajú aj štúdie využívajúce hyperbarický kyslík, ktorý by mal znížiť tkanivovú hypoxiu v čreve poškodenom ionizujúcim žiarením a zlepšiť tu neoangiogézu. Liečba sa aplikuje počas niekoľkých týždňov, ale vzhľadom na jej relatívnu nedostupnosť ťažko očakávať klinické využitie (21).

Z ďalších liekov sa študujú možné priaznivé účinky pentoxyfylínu a tokoferolu, ktoré môžu znížiť fibrózu prebiehajúcu v radiáciou poškodených tkanivách, ale budú potrebné ďalšie štúdie na zhodnotenie efektu takejto liečby (22). Je len málo publikácií týkajúcich sa využitia protizápalových liekov ako sulfasalazín v liečbe chronickej radiačnej enteritídy.

Niektorí pacienti majú melenu a sideropenickú anémiu spôsobenú teleangiektáziami, z ktorých majú chronické krvné straty. V prípade, že sú endoskopicky dostupné, je možné na ich ošetrenie využiť argón-plazma koaguláciu. Väčšinou sa tento postup uplatňuje skôr pri lokalizácii teleangiektázií v rekte, prípadne duodene alebo terminálnom ileu. Endoskopia v teréne postradiačných zmien je však vždy riziková, preto by mal byť starostlivo zvážený benefit verzus riziko perforácie.

Chirurgický zákrok u pacientov po rádioterapii na brucho a panvu je vždy náročný, pre prítomnosť adhézií, ktoré bývajú tuhé, fibrotické a náročné na manipuláciu. Pri obštrukcii a striktúrach, ak nie je účinná konzervatívna liečba, je niekedy potrebná spojková operácia alebo vyvedenie vysokej stómie, čo má však za následok syndróm krátkeho čreva a odkázanosť na domácu parenterálnu hydratáciu a výživu. Riešenie týchto komplikovaných pacientov by malo byť multidisciplinárne so spoluprácou skúsených chirurgov a nutričného tímu (23).

Naše skúsenosti

Pacientke narodenej v roku 1952 bol v lete 2008 zistený adenokarcinóm žalúdka, v 23. 8. 2008 bola realizovaná totálna gastrektómia, D2 lymfadenektómia, histologicky bol potvrdený adenokarcinóm žalúdka gr.III, voľné resekcčné okraje, pT3pN1M0, št. III. Následne pacientka absolvovala adjuvantnú rádioterapiu v TD 45Gy na oblasť abdomenu s konkomitantnou chemoterapiou 5-FU/leukovorin. Už počas rádioterapie aj po nej mala pacientka dysfagické ťažkosti, nauzeu a hmotnostný úbytok, pri v tom čase ešte vyhovujúcich biochemických a hematologických parametroch.

V priebehu nasledujúcich dvoch rokov sa však postupne zhoršovali pasážové ťažkosti. Pacientka mala dysfágiu, odynofágiu a kŕčovité bolesti brucha po každom jedle, čo limitovalo možnosti perorálneho príjmu, s ťažkosťami tolerovala polievky a kašovitú stravu, pacientka chudla a mala bolesti brucha aj napriek nutričnej podpore enterálnymi prípravkami. Kontrolné vyšetrenia nepotvrdili recidívu nádorového ochorenia. Ťažkosti vyvrcholili začiatkom februára 2010, keď sa rozvinul ileózný stav. Indikovaná bola laparotomická revízia s nálezom kľučiek tenkého čreva v masívnych zrastoch, bez výpotku, bez karcinomatózy. Postupne vykonaná adheziolýza až po ileocekálny prechod. Po troch týždňoch pacientka musela byť znovu operovaná pre opätovný vznik ileózneho stavu, opakovala sa ťažká adheziolýza, pre nález ischemickej hepatálnej flexúry hrubého čreva bola táto resekovaná a pre neprehľadný terén, masívne zrasty a fibroticky zmenené colon ascendens bola vyvedená terminálna ascendentostómia, kľučky tenkého čreva boli ponechané v konvolute. Po prepustení z chirurgie bola pacientka referovaná do paliatívnej starostlivosti s cieľom suportívnej liečby pre malnutríciu napriek pretrvávaniu kompletnej remisie nádorového ochorenia.

Pacientka napriek obnoveniu pasáže tolerovala len minimálny príjem potravy a tekutín: za deň pol porcie bujónu, pohár čaju, štvrt rožka s maslom, pri výške 154 cm vážila 38 kg, BMI 16. Pre celkovú slabosť nebola schopná postarať sa ani o seba, nieto ešte o rodinu. Po zavedení centrálného venózneho katétra bolo začaté podávanie parenterálnej výživy all-in-one vakmi a hydratácie, pre bolesti brucha bola pacientka nastavená na analgéziu transdermálnym buprenorfinom a algifenom. Pacientka dostávala komplexnú parenterálnu výživu so suplementáciou vitamínov a stopových prvkov, ako aj parenterálnu hydratáciu najprv denne počas hospitalizácie, po zlepšení stavu pokračuje v domácom podávaní.

Počas siedmich rokov podávania parenterálnej výživy cez CVK pacientka prekonala spravidla dva razy do roka rôzne komplikácie – najmä trombózy a infekcie CVK, aspergilovú pneumóniu v 05/2012,

v 01/2014 a 03/2016, raz spondylodiscitídu v oblastiach Th 8-11 a L4-5 v 03/2012. Pre recidivujúce trombózy pri zavedenom CVK v subclaviálnych a jugulárnych vénach je pacientka na plnej antikoagulačnej liečbe nízkomolekulárnym heparínom. Od 09/2014 do 06/2017 mala implantovaný Port-Cath cez v. femoralis l.sin, ktorý po troch rokoch používania musel byť extrahovaný pre mechanické poškodenie membrány a infekciu v mieste inzercie portálnej ihly. Aktuálne má od 07/2017 zavedený tunelizovaný Hickamnov centrálny venózny katéter cez vena femoralis l.dx.

Pacientka je po celý čas podávania parenterálnej výživy a hydratácie vo výbornom výkonnostnom stave aj napriek tomu, že prakticky nemôže jesť. Vláde sa starať o vnúťatá, variť, piecť, upratovať, pracovať v záhradke a viesť relatívne normálny život, na noc jej napájajú parenterálnu výživu, ktorá do rána stečie. Ostatných 6 rokov má hmotnosť stabilizovanú na 48 kg a BMI 21. Pretrváva kompletná remisia nádorového ochorenia.

Záver

Na oddelení paliatívnej medicíny Národného onkologického ústavu využívame zručnosti paliatívnej medicíny aj v podpornej liečbe pacientov, ktorí dosiahli dlhodobú remisiu nádorového ochorenia za cenu dlhodobej toxicity komplexnej protinádorovej liečby. Prípady uvedenej pacientky trpiacej chronickou radiačnou enteritídou nie je ojedinelý. Prístrojové vybavenie rádioterapeutických pracovísk na Slovensku zaošáva za možnosťami adekvátne podfinancovaniu radiačnej liečby. IMRT a iné vysoko komfortné radiačné techniky znižujúce toxicitu a zvyšujúce účinnosť liečby predstavujú výzvu do budúcnosti. Cieľom článku bolo poukázať na možnosti zmiernenia vzniknutej toxicity rádioterapie, ale vzhľadom na priestorové možnosti neboli v článku diskutované rôzne možnosti manažmentu liečby karcinómu žalúdka či iných konkrétnych malignít. Komplexnou podpornou liečbou a dôsledným riešením ťažkostí môžeme pacientom výrazne zlepšiť výkonnosť, kvalitu života aj dĺžku prežívania.

Literatúra

1. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2014;5(11):15–19.
2. Andreyev H. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncology*. 2007;8(11):1007–1017.
3. Khalid U, McGough C, Hackett C, et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and Vaize Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy then RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(5):1432–1441.
4. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12):1767.

5. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003;39(2):91–100.
6. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than the head and neck. *Am J Dent Assoc*. 1978;97(3):468–472.
7. Sonis ST, Wood PD, White BA. Oral complications of cancer therapies. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr*. 1990;(9):29–32.
8. Hanh T, Zhelnova E, Sucheston L, et al. A deletion polymorphism in glutathione-S-transferase mu (GSTM1) and/or theta (GSTT1) is associated with an increased risk of toxicity after autologous blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(6):801–808.
9. Neelu Pal, Geibel J, Talavera F. Radiation enteritis and proctitis [online]. Medscape. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/107483-overview#showall>. updated NOV 02, 2017.
10. Kontouras J, Zavos C. Recent advances in the management of radiation colitis. *World J Gastroenterology*. 2008;14(48):7289–7301.
11. Portelance L, Chao K, Grisbz P, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;5(11):261–266.
12. Nutting C, Convery D, Cosgrove V, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimised intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(3):649–656.
13. Wiesenanger-Wittmer E, Sijtsena N, Muijs C, et al. Systematic review of the role of belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol*. 2012;102:325–334.
14. Shukla P, Gupta D, Bisht S, et al. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 2010;116(8):2031–2035.
15. Wedlake L, Silia F, Benton B, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer*. 2012;48:2117–2124.
16. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26 (Supplement 5):v 139–v151.
17. Yavuz M, Yavuz A, Aydin F, et al. The efficacy of octreotide in therapy of acute radiation-induced diarrhoea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):195–202.
18. Quigley E, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin N Am*. 2010;24(4):943–959.
19. Kamal-Bahl S, Burke T, Watson D, et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99(4):530–534.
20. Gavazzi C, Bhoori S, Lovullo S, et al. Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):374–379.
21. Bennet M, Feldmaier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5: CD005005.
22. Hamama S, Delanian S, Monceau V, et al. Therapeutic management of intestinal fibrosis induced by radiation therapy: from molecular profiling to new intervention strategies et vice versa. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S13.
23. Andreyev H, Davidson S, Gillespie C, et al. British Society of Gastroenterology, Association of Colo-Proctology Great Britain and Ireland (2012). Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment cancer. *Gut*. 2012;61:179–192.

MUDr. Lucia Dzurillová

Oddelenie paliatívnej medicíny, NOÚ
Klenova 1, 833 01 Bratislava
lucia.dzurillova@nou.sk