

Enterite post-attinica

■ L'enterite da radiazioni (ER) è una complicanza potenzialmente seria che si manifesta nei pazienti sottoposti a radioterapia dell'addome e/o pelvica. Nonostante l'alta prevalenza, in letteratura esistono pochi studi sul trattamento dell'ER. Poiché l'eziologia dei sintomi è multifattoriale, è necessario effettuare un work-up diagnostico appropriato, al fine di poter individuare un trattamento terapeutico il più possibile personalizzato.

■ Radiation enteritis (ER) is a potentially serious complication in patients receiving irradiation of the abdomen or pelvis in the course of cancer treatment. Despite the high prevalence of ER, the evidence based indications for treatment are limited. Because symptom aetiology in each patient is often multifactorial, it is important to adopt a structured approach, to better target the therapies which are now available.

■ **Parole chiave:** enterite attinica, enterite da radiazioni, radioterapia

■ **Key words:** *actinic enteritis, radiation enteritis, radiotherapy*

■ **Andrea Iori**
■ **Verena Obermüller**
■ **Lucia Piazzì**
■ **Fausto Chilovi**

■ Divisione di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Centrale di Bolzano
■ Servizio di Radioterapia
Ospedale Centrale di Bolzano

Introduzione

Per enterite da radiazioni (ER) si intende il danno a carico dell'intestino tenue e/o del colon indotto da un trattamento radiante. Fino al 75% dei pazienti che ricevono un trattamento radiante a livello addominale manifesta effetti collaterali a carico del tratto digerente e di questi circa il 3-4% presenta dei sintomi clinicamente severi (1). In base al periodo di insorgenza distinguiamo una:

- **Enterite da radiazioni acuta (ERA)**, caratterizzata dalla comparsa di diarrea e/o dolore addominale durante il trattamento radioterapico o entro i primi tre mesi dalla sua sospensione.
- **Enterite da radiazioni cronica (ERC)**, in cui i sintomi si manifestano dopo almeno 90 giorni dalla fine del trattamento radiante. Queste due forme di enterite differiscono non solo per il timing di insorgenza, ma anche per le complicanze e la prognosi.

Enterite Acuta da Radiazioni (ERA)

L'enterite acuta da radiazioni (ERA) si manifesta fino al 75% dei pazienti sottoposti a trattamento radiante adominale e/o pelvico ed è responsabile in circa il 50% dei casi di una sospensione del trattamento per lo più temporanea (1).

Dal punto di vista clinico si caratterizza per la comparsa di diarrea acquosa, tenesmo, dolori addominali di tipo crampiforme, nausea, inappetenza, calo ponderale e vomito.

Più raramente può essere presente rettorragia, in particolare nei soggetti in cui viene associata una chemioterapia neoadiuvante, come avviene ad esempio nei tumori del retto. Il danno e di conseguenza i sintomi sono correlati alla dose radiante utilizzata, al volume irradiato, alla dose/frazione (2), nonché alla concomitante o pregressa chemioterapia (3). Iniziano infatti a comparire a partire da 18-20 Gy, anche se solitamente sono necessarie dosi superiori.

Patogenesi

Da un punto di vista fisiopatologico, le radiazioni esercitano un danno a livello del DNA cellulare, della duplicazione cellulare nonché del microcircolo, con conseguente riduzione sia qualitativa che quantitativa della capacità di assorbimento della mucosa intestinale.

Si osserva infatti:

- Un'alterazione dell'architettura dei villi, con conseguente riduzione della capacità di gestione delle macromolecole contenute nel lume intestinale, acqua ed elettroliti.
- Appiattimento della mucosa intestinale, con riduzione della superficie totale di assorbimento ed accumulo secondario di glucidi e peptoni nel lume intestinale, che con il loro effetto osmotico provocano una diarrea acquosa.
- Ridotta capacità di riassorbimento degli acidi biliari, con conseguente possibile sviluppo di diarrea coleretica.
- L'aumento dei residui organici induce inoltre una sovraccrescita batterica, il quale da una parte riduce il pH colico e di conseguenza inibisce la capacità di riassorbimento di acqua ed elettroliti, dall'altra aumenta la produzione di gas (diossido di carbonio, idrogeno, metano), responsabile a volte del dolore.

La compromissione della barriera naturale esercitata dalla mucosa intestinale nei confronti del contenuto del lume intestinale è responsabile inoltre dello sviluppo di processi flogistici, che si manifestano dal punto

di vista istologico con la presenza di infiltrato infiammatorio nella mucosa, formazione di ascessi pericriptici e (più raramente) ulcere.

Prevenzione dell'enterite acuta da radiazioni

Poiché fino al 75% dei pazienti sottoposti a radioterapia presenta un'ERA, negli ultimi decenni sono stati condotti molti studi al fine di individuare delle molecole in grado di prevenire il processo infiammatorio responsabile del danno mucosale.

L'utilizzo della glutamina (aminoacido con effetto in vitro protettivo sulla mucosa intestinale), degli enzimi idrolitici, di antiossidanti (teoricamente utili per prevenire il danno dei radicali liberi) e del sucralfato non hanno mostrato tuttavia significativi benefici rispetto al placebo nel prevenire l'insorgenza della diarrea e/o del dolore addominale. Le molecole in cui è stato invece dimostrato un effettivo ruolo nel prevenire l'enterite da radiazioni sono:

- **La Sulfasalazina (dosaggio 2 gr/die):** grazie al suo effetto antinfiammatorio e batteriostatico è in grado di ridurre la frequenza e la severità della diarrea secondaria alla terapia radiante (4). Altre molecole antiinfiammatorie come ad esempio i 5-aminosalicilati (mesalazina, olsalazina) non hanno invece mostrato un analogo beneficio. Il motivo di questa differenza non è stato ancora completamente chiarito, ma sembra secondario ad un diverso meccanismo inerente alla sintesi degli eicosanoidi ed all'effetto inibitorio che esercitano i 5-ASA (a differenza della sulfasalazina) sulla produzione di prostaglandine.
- **Probiotici:** uno studio in doppio cieco con placebo condotto su 490 pazienti ha documentato l'efficacia di VSL#3 nella prevenzione della diarrea indotta dalla terapia radiante (5). Benché siano necessari ulteriori studi di conferma, l'utilizzo di probiotici, dato il loro basso costo, la facilità di utilizzo e l'alto profilo di sicurezza, è quindi consigliato nei soggetti che devono intraprendere una radioterapia dell'addome e/o pelvica.

Terapia dell'enterite acuta da radiazioni

I sintomi legati all'enterite acuta da radiazioni, grazie ai processi rigenerativi che avvengono spontaneamente a livello della mucosa intestinale, si risolvono solitamente nelle prime settimane dal termine della terapia radiante.

Per questo motivo esistono pochi studi che hanno valutato l'efficacia di una terapia specifica per l'ERA.

Attualmente è comunque consigliata una:

- **Dieta priva di lattosio:** la mucosa intestinale danneggiata può infatti presentare un deficit di assorbimento del lattosio, il quale (se assunto) potrebbe essere uno dei fattori implicati nello sviluppo della diarrea.
- **Colestiramina:** permette di ridurre un'eventuale diarrea coleretica secondaria alla ridotta capacità della mucosa enterica danneggiata di riassorbire gli acidi biliari.
- **Probiotici:** nella fase acuta (a differenza che nella fase di prevenzione) la loro efficacia è controversa.
- **Loperamide:** questa molecola viene comunemente impiegata nella pratica clinica in quanto rallenta il transito intestinale, aumenta l'assorbimento intestinale di acqua ed incrementa il tono sfinteriale a riposo.
- **Ocreotide:** come analogo della somatostatina, è in grado di ridurre la motilità intestinale, le secrezioni pancreatiche, nonché favorire il riassorbimento di acqua. Per tale motivo il suo utilizzo nel trattamento della diarrea secondaria al trattamento chemioterapico è ben conosciuto. Per quanto riguarda invece il suo utilizzo nella diarrea secondaria al trattamento radiante, in letteratura esiste un solo trial randomizzato che ne ha valutato l'efficacia, mostrando risultati promettenti (6). Benché siano necessari ulteriori studi di conferma, allo stato attuale il suo utilizzo potrebbe essere considerato nei pazienti con diarrea acuta non responder al trattamento dietetico e/o con loperamide.

Enterite cronica da radiazioni

L'enterite cronica da radiazioni (ERC) interessa fino al 20% dei pazienti sottoposti a terapia radiante e, a differenza dell'enterite acuta che nella maggior parte dei casi regredisce spontaneamente, è associata ad una significativa morbidità ed ad un incremento della mortalità.

Tra i fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di ERC distinguiamo:

- **Fattori di rischio legati al paziente,** come un basso body mass index, la presenza di comorbidità (diabete, malattie infiammatorie intestinali, ipertensione) e pregressi interventi a carico dell'intestino.
- **Fattori di rischio associati al trattamento** quali il volume di intestino tenue soggetto a terapia radiante, la dose utilizzata e l'eventuale associazione con chemioterapia.

Al fine di prevenire lo sviluppo di ERC, negli ultimi anni si sta quindi cercando di ridurre al minimo il campo radiante e la dose utilizzata.

A tal proposito sembrano molto promettenti le nuove tecniche di radioterapia ad intensità modulata ed immagine-guidata (IMRT/IGRT), che potendo variare l'intensità della dose da irradiare in base alla forma del tumore, riducono in modo significativo la tossicità del tratto gastrointestinale adiacente (7,8).

Dal punto di vista microscopico l'infiammazione e il danno cronico indotto dalla terapia radiante sono responsabili di un'endoarterite obliterante che a sua volta determina un'ischemia tissutale, necrosi e fibrosi sot-tomucosa.

Tali alterazioni istologiche possono determinare adesioni sierose e portare allo sviluppo di complicanze quali stenosi (un'ostruzione intestinale è presente nel 1-13% dei casi), fistole (0.5-4.8%), nonché ulcerazioni con sanguinamento secondario.

Nelle forme meno severe la sintomatologia può essere invece più sfumata e caratterizzata dal dolore addominale, vomito, diarrea e flatulenza.

L'origine di questi disturbi è spesso di difficile inquadramento clinico, poiché i sintomi possono comparire diversi anni dopo la fine del trattamento radiante e l'eziologia può essere multifattoriale (tabella 1) (9,10).

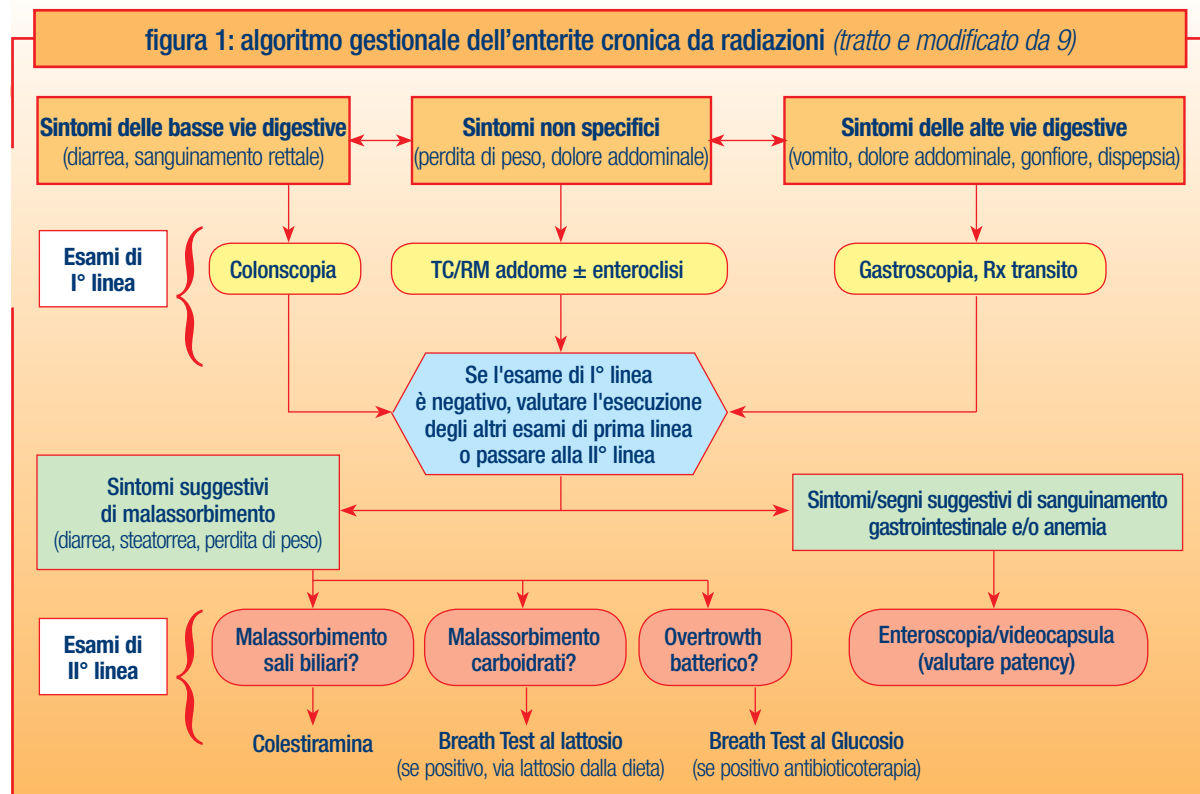
tabella. 1: cause dei sintomi gastrointestinali dopo radioterapia (8)

Diagnosi	% dei pazienti
Overgrowth batterico (SIBO)	4.5-45%
Malassorbimento di sali biliari	1-75%
Malassorbimento di carboidrati o lipidi	1-63%
Stenosi intestinali	3-15%
Recidiva di neoplasia	4-10%
Nuova neoplasia	0-10%
Fistola intestinale	0.5-4.8%
Nuova malattia infiammatoria intestinale	2-4%
Insufficienza pancreatica	1.5%
Sindrome dell'intestino irritabile	1.5%

Uno dei disturbi più frequenti come la diarrea, potrebbe infatti essere secondaria ad un malassorbimento dei sali biliari e/o un overgrowth batterico, ma anche la prima manifestazione di una neoplasia a livello colico, la recidiva di una eteroformazione preesistente o la prima manifestazione di una fistola entero-enterica.

In questi pazienti è quindi *fondamentale associare sempre un'attenta anamnesi ad un work-up diagnostico appropriato (figura 1).*

figura 1: algoritmo gestionale dell'enterite cronica da radiazioni (tratto e modificato da 9)



Terapia farmacologica dell'enterite cronica da radiazioni

Nonostante l'alta prevalenza dell'ERC nei soggetti sottoposti a radioterapia, le evidenze scientifiche a supporto di un trattamento mirato sono basate prevalentemente su piccoli trials clinici e case series. I farmaci attualmente più utilizzati sono:

- **Loperamide:** esiste solo un trial randomizzato in doppio ceco condotto su 18 pazienti che ha documentato un significativo miglioramento della diarrea (11). Non avendo tuttavia alcun effetto sul ripristino dell'integrità mucosale, una volta interrotta l'assunzione del farmaco si assiste spesso ad una recidiva dei sintomi.
- **Colestiramina:** il malassorbimento di acidi biliari è responsabile dei sintomi nel 35-72% dei pazienti con ERC. Attualmente esistono solo due piccoli studi che hanno dimostrato un miglioramento clinico significativo (88%) in seguito all'assunzione di colestiramina (8). La sua scarsa palatabilità rende però difficile il suo utilizzo cronico nei 2/3 dei pazienti (12).
- **Pentoxifillina (400 mg x 2/die) + alfa-tocoferolo (500 UI x2/die):** grazie al loro effetto antiossidante e di down-regulation sulle citochine proinfiammatorie sembrano in grado di ridurre la fibrosi indotta dalla terapia radiante. La loro efficacia clinica sembra tuttavia limitata alle forme di enterite lieve (13,14).
- **Antibiotici:** il razionale del loro utilizzo è il riscontro frequente nei soggetti con ERC di un overgrowth batterico. In letteratura esiste attualmente un solo studio che ha valutato nei soggetti ERC la presenza di sovraccrescita batterica (15). La terapia instaurata con metronidazolo e doxiciclina ha determinato un miglioramento clinico solo nel 33% dei casi, confermando come l'eziologia della diarrea nell'ERC sia nella maggior parte dei casi multifattoriale. Poiché esiste una sovrapposizione tra i sintomi dell' overgrowth batterico e gli effetti collaterali degli antibiotici utilizzati (disconfort addominale, diarrea), il loro utilizzo va riservato ai pazienti con diagnosi certa di sovraccrescita batterica.
- **Aminosalicilati, corticosteroidi e probiotici:** non sono presenti in letteratura studi sufficienti per consigliarne l'utilizzo routinario nella pratica clinica nell'ERC.

Terapia con ossigeno iperbarico

Grazie alla sua capacità di inibire la sovraccrescita batterica, di migliorare la perfusione tissutale e di inibire la produzione di tossine, la terapia iperbarica si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi secondari all'ERC nel 73% dei pazienti. Tale metodica è tuttavia poco diffusa a causa del suo alto costo.

Nutrizione parenterale totale (TPN)

In letteratura esiste un solo studio non randomizzato condotto su 30 pazienti affetti da ostruzione cronica secondaria a trattamento radiante che ha dimostrato un aumento della sopravvivenza a 5 e 10 anni nel sottogruppo trattato con terapia parenterale totale domiciliare rispetto alla chirurgia (16). Benché siano necessari ulteriori studi di conferma, nei pazienti con sintomi da ostruzione cronica senza stenosi sembra quindi razionale iniziare un trattamento conservativo con TPN e riservare l'opzione chirurgica ai casi di insuccesso.

Terapia endoscopica

In letteratura sono presenti ancora solo pochi case report sul trattamento endoscopico di lesioni sanguinanti radio-indotte mediante APC (17,18). Un'altra promettente

metodica sembra essere la dilatazione delle stenosi fibrotiche mediante enteroscopia a doppio pallone (19). Questo trattamento conservativo potrebbe diventare in futuro una valida alternativa all'approccio chirurgico (20).

Terapia chirurgica

Nonostante le possibilità offerte dalla terapia medica ed endoscopica, circa un terzo dei pazienti con ERC presenta delle complicanze quali fistole, perforazioni o stenosi che rendono necessario un trattamento di tipo chirurgico, con una tasso di mortalità del 10-22% (21). In questi soggetti è inoltre frequente (30%) la deiscenza dell'anastomosi e nel 40-60% dei casi si rende necessario eseguire una nuova laparotomia esplorativa. Questo alto tasso di complicanze è dovuto alla presenza di aderenze e di fibrosi diffusa che rendono tecnicamente difficile l'esecuzione della resezione. Talvolta inoltre, al fine di poter effettuare un'anastomosi tra tratti di mucosa intestinale regolari, è necessario asportare un tratto più ampio di intestino, con conseguente possibile sviluppo della sindrome da intestino corto. Per tale motivo il trattamento chirurgico va riservato solo a quei soggetti in cui la terapia medica ed endoscopica non sia stata in grado di migliorare la sintomatologia.

Conclusioni

L'incidenza di enterite da radiazioni negli ultimi anni è in progressivo incremento, a causa del maggior numero di pazienti che si sottopone a radioterapia. A differenza dell'enterite acuta che solitamente si risolve spontaneamente con la sospensione del trattamento radiante, l'enterite cronica presenta una più alta morbilità e mortalità a causa del frequente sviluppo di complicanze (33%), che richiedono nella maggioranza dei casi un trattamento di tipo chirurgico. Poiché l'eziologia dei sintomi nell'ERC è multifattoriale, è sempre necessario effettuare un work-up diagnostico appropriato, al fine di poter individuare un trattamento terapeutico personalizzato.

Corrispondenza

Andrea Iori
Divisione di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Centrale di Bolzano
Via L. Boehler, 5 - 39100 Bolzano
Tel. + 39 0471 908506
Fax + 39 0471 272383
e-mail: andrea.iori@asbz.it

Bibliografia

1. Zimmerer T, Boecker U, Wenz F et al. Medical Prevention and Treatment of Acute and Chronic Radiation Induced Enteritis - Is there any Proven Therapy? A Short Review. *Z. Gastroenterol* 2008;46:441-448.
2. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Mar1;76(3 Suppl):S101-7.
3. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 Sep14;335(11):1114-23.
4. Kilic D, Egehan I, Ozenirler S et al. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57:125-129.
5. Delia P, Sansotta G, Donato V et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007;13:912-915.
6. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Sep1;54(1):195-202.
7. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD et al. Gastrointestinal radiation injury: Prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013 Jan 14;19(2):199-208.
8. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J et al. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov 1;66(3):654-62.
9. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic Radiation Enteritis. *Clinical Oncology* 2010;22:70-83.
10. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007;8:1007-17.
11. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A et al. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis - effects of loperamide-N-oxide. *Gut* 1993;34:476-82.
12. Kamal-Bahl SJ, 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;99:530-34.
13. Hille A, Christiansen H, Pradier O et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol* 2005;181:606-14.
14. Gothard L, Cornes P, Brooker S et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75:334-341.
15. Danielsson A, Nyhlin H, Persson H et al. Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 1991;32:1180-87.
16. Gavazzi C, Bhoori S, Lovullo S et al. Role of home parenteral nutrition in chronic radiation enteritis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:374-79.
17. Toyoda H, Jaramillo E, Mukai K et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic duodenitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2004;36:192.
18. Pasha SF, Harrison ME, Leighton JA. Obscure GI bleeding secondary to radiation enteritis diagnosed and successfully treated with retrograde double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;65:552-54.
19. Kita H, Yamamoto H, Yano T et al. Double balloon endoscopy in two hundred fifty cases for the diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Inflammopharmacology* 2007;15: 74-77.
20. Rondonotti E, Sunada K, Yano T et al. Double-balloon endoscopy in clinical practice: where are we now? *Digestive Endoscopy* 2012;24:209-19.
21. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL et al. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am J Surg* 2001;182:237-42.