

# Zmiany w błonie śluzowej przewodu pokarmowego wywołane radio- i chemioterapią nowotworów

Changes in the gastrointestinal mucosa after radio- and chemotherapy of the neoplasms

*prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> Zakład Patologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie

Kierownik: *prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer*



## ABSTRACT

Gastrointestinal mucositis induced by radio- and chemotherapy of the neoplasms is associated with morphological changes in the mucosa of the alimentary tract. The pain, ulceration, nausea, vomiting and diarrhea are the effect of the damage of the mucus secretion, decreased goblet cells and changes in the microflora of the mucosa. Over the last years, investigators defined the basic molecular mechanisms of the mucosal barrier injury. Sonis et al. presented the model of the five phases: initiation, upregulation with generation of messengers, signaling and amplification, ulceration with inflammation and healing. The toxic agent (radiation and chemotherapy) play a key role in the described model of mucositis. The liberating reactive oxygen species (ROS) start a cascade of events. ROS directly damage cells, tissues and blood vessels. In subsequent phases plays a crucial role a nuclear factor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) and increased local production of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and Tumor Necrosis Factor (TNF). Then the role of COX-2 is a hallmark in the initiation of inflammation and activation of matrix metalloproteinase. In an earlier stage a damage of the submucosa, and next a injury of mucosa are observed. From a clinical point of view, it is important to stage ulcers due to the penetration of bacteria to the small blood vessels leading to sepsis. Healing phase after 2 to 4 weeks, the severity of the changes after radiation or chemotherapy. Clinical symptoms and morphological changes caused by radiation and chemotherapy for cancer are at an early split in the form of acute radiation-induced reactions produced up to 3–6 months. The symptoms are chronic late after radiation reaction of subacute phase up to 1 year, chronic phase of 1 year to 5 years and over the distant phase of 5 years from the activation of toxic factors. Complication of acute reaction after irradiation is followed by necrosis, ulceration and perforation of the intestinal wall. In the subacute phase states telangiectasia in the mucosa and submucosa, vascular diameter is larger than the light crypts. Changes include the vascular wall, which is visible proliferation and fibrosis of the inner lining, medial, and glazing are visible endothelial cells as foamy cells. In the chronic phase and can occur distant hyalinization of the intestinal wall. Complications are ulcers and fistulas, rectovaginal and vesicovaginal fistulae. In conclusion we can say that a better understanding of the pathophysiology of mucositis after radio-chemotherapy of tumors may contribute to the use of targeted therapy at the molecular level.

**KEY WORDS:** mucositis, alimentary tract, radiotherapy, chemotherapy, post-radiation changes

## STRESZCZENIE

Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (*mucositis*) po radio- i chemioterapii nowotworów manifestuje się klinicznym zespołem objawów będących następstwem zmian morfologicznych błony śluzowej. Ból, owrzodzenie, wzdęcia, wymioty i biegunka są następstwem uszkodzenia śluzowo-bakteryjnej bariery ochronnej błony śluzowej. W ostatnich latach opisano podłoże molekularne kolejnych etapów *mucositis*. Sonis zdefiniował 5 kolejnych faz zmian patogenetycznych: inicjację czynników transkrypcyjnych, ich aktywację, wzmocnienie sygnału, owrzodzenie i gojenie. Kluczową rolę w opisanym modelu *mucositis* odgrywają czynniki toksyczne (promieniowanie i chemioterapia) wyzwalające wolne rodniki, które uruchamiają kaskadę zdarzeń. W kolejnych fazach istotne znaczenie ma transkrypcyjny czynnik jądrowy  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) oraz zwiększone wytwarzanie miejscowych cytokin prozapalnych: interleukiny IL-1 $\beta$ , IL-6 i czynnika martwicy nowotworu (TNE, *Tumor Necrosis Factor*). Następnie kluczową rolę przypisuje się cyklooksygenazie indukowanej COX-2 w inicjacji zapalenia i aktywacji metaloproteinazy macierzy (MMP). We wcześniejszym etapie dochodzi do uszkodzenia błony podśluzowej, a następnie błony śluzowej. Z klinicznego punktu widzenia istotna jest faza owrzodzenia, z uwagi na przenikanie kolonii bakterii do małych naczyń krwionośnych prowadzące do sepsy. Faza gojenia następuje po 2–4 tygodniach od nasilenia zmian po napromienianiu lub chemioterapii. Objawy kliniczne i zmiany morfologiczne spowodowane radio- lub chemioterapią nowotworów dzieli się na wczesne (pod postacią ostrych odczynów popromiennych powstających do 3–6 miesięcy) i późne (przewlekłe odczyny popromienne z fazą podostrą do 1 roku, fazą przewlekłą od 1 roku do 5 lat i fazą odległą powyżej 5 lat od zadziałania toksycznych czynników). Powikłaniem ostrego odczynu po napromienianiu jest owrzodzenie z następową martwicą i perforacją ściany jelita. W fazie podostrej stwierdza się teleangiektazje w błonie śluzowej i podśluzowej, a średnica naczyń jest większa od światła krypt jelitowych. Zmiany obejmują ścianę naczyń, w której widoczna jest proliferacja i włóknienie błony wewnętrznej, szkliwienie błony środkowej oraz stwierdza się histiocytopodobne komórki śródbłonka naczyń. W fazie przewlekłej i odległej może wystąpić zeszkliwienie ściany jelita. Powikłaniami są owrzodzenia i przetoki pochwowo-odbytnicze lub pęcherzowo-pochwowe.

Podsumowując, można stwierdzić, iż lepsze poznanie patofizjologii *mucositis* po radiochemioterapii nowotworów może przyczynić się do zastosowania leczenia ukierunkowanego na poziomie molekularnym.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zapalenie błony śluzowej, przewód pokarmowy, radioterapia, chemioterapia, zmiany popromienne