

LAJŠANJE KASNIH GASTROINTESTINALNIH TEŽAV ZARADI RAKA IN ZDRAVLJENJA

Borut Štabuc

Uvod

Bolniki z rakom imajo pogosto gastrointestinalne simptome, ki nastanejo zaradi onkološkega zdravljenja, napredovalega raka ali neželenega delovanja učinkovin, ki jih predpisujemo pri simptomatskem zdravljenju raka. Doživljanje simptomov je individualno in ni vedno samo posledica napredovale bolezni, ampak tudi bolnikove stiske, ki je odsev njegove osebnosti, duševnega stanja in njegove ozaveščenosti. Pogosto so bolniki zaradi nepravilne ocene, kaj jim povzroča težave, in zaradi še vedno pogostega prepričanja številnih zdravnikov, da se ne da narediti nič ob napredovali bolezni, tudi neprimerno zdravljeni.

S paliativnim zdravljenjem preprečujemo simptome bolezni. Cilj zdravljenja je preprečiti ali odložiti pojav simptomov, za katere lahko predvidevamo, da bodo nastali kot kasna posledica onkološkega zdravljenja ali zaradi napredovanja raka. Paliativna zdravljenja so lahko kirurška, interventni endoskopski ali radiološki posegi, obsevanje in zdravljenje z zdravili. Simptomatsko zdravljenje je namenjeno blažitvi simptomov, ko se že pojavijo, in zvišuje kakovost življenja bolnikov. Simptomatsko zdravljenje gastrointestinalnih težav je zelo zahtevno za zdravnika, saj terja široko poznavanje diferencialne diagnoze, diagnostičnih možnosti posameznih preiskav in možnosti zdravljenja. Zavedati se moramo, da gastrointestinalni simptomi pri bolniku z rakom niso vedno samo posledica maligne bolezni. Vzroki so lahko tudi zdravljenje in sočasne druge bolezni. Vsakega simptoma ni mogoče odstraniti, možno pa ga je ublažiti do znosnosti. Običajno moramo zdraviti postopoma, simptom za simptomom, in ne vseh hkrati. Simptomatsko zdravljenje je intenzivna nega, ki zahteva sprotno nadziranje učinka in vsakodnevnih odmerkov zdravil.

Najpogostejši gastrointestinalni simptomi, ki nastanejo zaradi raka ali zdravljenja, so: kserostomija, stomatitis, spremembe okusa, slabost in bruhanje, kolcanje, dispepsija, anoreksija, disfagija, krvavitev iz zgornjih prebavil, hemohezije, zaprtje, driska, zapora črevesa, flatulenca, srbež zadnjika, ascites, jetrna odpoved in encefalopatija, zlatenica.

Kolcanje

Kolcanje nastane zaradi refleksnega krčenja trebušne prepone in pomožnih inspiratornih dihalnih mišic, kar povzroči inspiracijo ob zaprtem glotisu. Daljši napadi kolcanja so zelo moteči in preprečujejo hranjenje, počitek in spanje.

Kolcanje lahko povzroči ali poveča intenzivnost slabosti in poveča bolečino, ki je posledica zasevkov v kosteh.

Kolcanje običajno ni posledica zdravljenja s kemoterapijo ali obsevanjem. Najpogosteje nastane zaradi draženja diafragme zaradi tumorske infiltracije, vnetnih procesov in obilnega ascitesa ter zaradi prekomernega raztezanja želodca. Prekomerno raztezanje želodca je najpogosteje posledica zdravljenja z novjšimi antiemetiki, opiatnimi analgetiki in nesteroidnimi antirevmatikami. Manj pogosti vzroki kolcanja so: ezofagitis, draženje freničnega živca (mediastinalni tumor), možganski tumorji in uremija.

Tabela 1: Zdravljenje kolcanja

Stimulacija žrela in vagusa	pitje iz zgornjega roba kozarca, pitje ledene tekočine masaža zunanega sluhovoda
Zvišanje pCO ₂	Valsalvini manevri, kihanje, nazogastrična sukcija zadrževanje diha, vdihavanje iz vrečke
Relaksacija ezofagealnega sfinktra	gazirane pijače, pepermint
Preprečevanje želodčne distenzije	metoklopramid, cisaprid
Medikamentozno zdravljenje	klorpromazin 25-50 mg IV, PO
Preprečevanje	klorpromazin 25-50 mg PO /6 ur haloperidol 1-4 mg PO/8 ur baklofen 5-10 mg PO /8-12 ur nifedipin 10 –20 mg Po /8 ur

Če je kolcanje posledica intrakranialne bolezni, se priporoča zdravljenje s fenitoinom ali karbamazepinom v polnih terapevtskih odmerkih. Ob hepatomegaliji, ki je vzrok kolcanja, se priporoča poskusiti z deksametazonom.

Disfagija

Disfagija je oteženo požiranje. Odinofagija je oteženo, boleče požiranje. Požiranje poteka v treh fazah, in sicer v bukalni, faringealni in ezofagealni.

Najpogostejši vzroki disfagije so: stenoza zaradi tumorja, okvare sluznice zaradi obsevanja, kemoterapije in operacij, vnetja (stomatitis, faringitis), nevromišična disfunkcija, funkcionalne motnje peristaltike, refluksna bolezen požiralnika, splošna oslabeledost in nekatera zdravila.

Značilnost organske disfagije je stopnjevanje težav. Najprej se pojavi disfagija pri trdi hrani, nato pa še pri tekočini. Pri funkcionalni disfagiji se pojavita oba simptoma hkrati. Nazalna regurgitacija nas opozarja na bulbarno parezo, kašljanje ob požiranju na ezofagotrahealno fistulo, retrosternalna bolečina pa na ezofagealni spazem.

Zdravljenje je odvisno od mesta in vzroka obstrukcije, kot tudi od stadija bolezni. Če pravilno ukrepamo, lahko ublažimo težave pri več kot polovici bolnikov. Vsem bolnikom priporočamo, da hrano dobro prežvečijo, uživajo sesekljano, kašasto in tekočo hrano in pijejo veliko tekočine med hranjenjem. Pri hranjenju naj bolnik sedi tako, da zravnava zgornji del telesa. Ob odinofagiji se priporoča ksilokain gel 15 do 20 minut pred hranjenjem.

Pri bolnikih z hujšo orofaringealno disfagijo je nujen alternativni način hranjenja po nazogastrični sondi ali pa se naredi perkutana faringostoma, gastrostoma ali jejunostoma. Perkutano gastrostomo lahko vstavimo endoskopsko. To je hiter in enostaven poseg, ki ga lahko naredimo pri ambulantnem bolniku.

Za endoskopsko lasersko bužiranje se odločamo pri intrinzičnih tumorjih. Kortikosteroidi so skupaj z obsevanjem zdravilo izbora pri disfagijah, ki so posledica ekstrinzičnega pritiska tumorja. Včasih je potrebno vstaviti samoekspanibilne metalne stente.

Pri refluksnem ezofagitisu dajemo cisaprid 10 mg pred obrokom in omeprazol 20 do 40 mg 2 krat dnevno. Pri popolnih obstrukcijah se priporoča dodajanje antiholinergikov, ki zmanjšajo produkcijo sline in tako zmanjšujejo možnost aspiracije.

Krvavitve iz zgornjih prebavil

Krvavitve iz zgornjih prebavil lahko nastanejo zaradi lokalnega učinka kemoterapevtikov in lokalnega obsevanja na želodčno sluznico. Pogosteje pa nastanejo zaradi škodljivega učinka številnih učinkovin, ki jih predpisujemo pri simptomatskem zdravljenju raka. Pri nastanku razjede na želodcu in dvanajstniku in posledične krvavitve je še posebej nevarno uživanje nesteroidnih antirevmatikov, aspirina, kortikosteroidov in učinkovin proti strjevanju krvi. Krvavitve v požiralniku so posledica maligne infiltracije, specifičnega onkološkega zdravljenja in drugih bolezni. Zelo nevarne so krvavitve iz ezofagealnih varic, ki nastanejo zaradi venske obstrukcije portalnih, hepatičnih in vraničnih ven, in krvavitve iz razpoke Mallory Weiss.

Akutne krvavitve ustavljamo endoskopsko z lokalno skleroterapijo, elektrokoagulacijo ali lasersko fotokoagulacijo, včasih pa je potreben tudi kirurški poseg. Pri krvavitvah iz varic sta učinkovita tudi vazopresin in oktreotid. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem zgornjega trebuha in ki prejemajo nesteroidne antirevmatike, kortikosteroide ali aspirin, preventivno predpisujemo zaviralce protonske črpalke (omeprazol). Zdravljenje z antacidi in antagonisti H-2 receptorjev je neučinkovito.

Dispepsija

Dispepsija pomeni občutek nelagodja, napihnjenosti, zgodnje sitosti, slabosti in pekoče bolečine v zgornjem delu trebuha po zaužitju hrane. Največkrat so vzrok tem težavam premajhna zmogljivost želodca, motnje pri praznjenju želodca, preveliko izločanje kisline, zatekanje kisline v požiralnik in požiranje

zraka. Dispepsija je pogosta pri bolnikih z resekcijo želodca, pri bolnikih z linitis plastiko in pri obilnem ascitesu. Lahko je posledica gastropareze zaradi paraneoplastične visceralne nevropatije, obsevanja lumbalne hrbtenice ali epigastrija. Nekatera zdravila, kot so železo, metronidazol, nesteroidni antirevmatiki, kortikosteroidi, lahko povzročijo gastritis in sluznične razjede in so tako posredni vzrok za dispepsijo. Cisplatin, antiholinergiki, serotoninški antagonisti in opiodi upočasnijo praznjenje želodca. Anksioznost povzroča dispepsijo zaradi aerofagije.

Vzrok za organsko dispepsijo so peptična razjeda, refluksni ezofagitis, holelitiza, odpoved ledvic in pankreatitis.

Dispeptične težave zdravimo z zdravili, ki že izločeno kislino nevtralizirajo (antacidi), z zdravili, ki zavirajo izločanje kisline (ranitidin, omeprazol) in z zdravili, ki pospešujejo praznjenje želodca (metoklopramid, domperidon, cisaprid). Infekcijo z bakterijo *Helikobakter pilori* moramo ustrezno zdraviti. Starejšim bolnikom, ki so v preteklosti bili zdravljeni zaradi peptične razjede in prejemajo nesteroidne antirevmatike, moramo preventivno predpisati omeprazol. Bolnikom z dispepsijo pa priporočamo pet ne preveč obilnih obrokov lažje hrane na dan, opustijo naj kavo, čaj, gazirane nealkoholne pijače, alkohol in naj ne uživajo mastne in začinjene hrane.

Driska

Drisko ima 5 do 10 % bolnikov z rakom. Patofiziologija driske je kompleksna. Mehanizmi driske so enaki kot pri bolnikih, ki nimajo raka. Tako je driska lahko po nastanku ozmotska, sekretorna ali hipermotilitetna ali pa posledica malabsorpcije ali maldigestije. Lahko nastane zaradi krvavitve v prebavila in zaradi prevelikega nastajanja sluzi pri delnih črevesnih zaporah zaradi tumorja, kirurškega zdravljenja ali obsevanja. Po obsevanju trebuha lahko zaradi fibroze sluznice in podsluznice nastane kronični radiacijski enteritis ali proktitis. Driska pri takih bolnikih je posledica malabsorpcije, delne obstrukcije črevesa, sekundarnih vnetij in fistul. Najpogostejši vzroki za drisko pri bolnikih z rakom so opisani v tabeli 2.

Tabela 2: Vzroki driske

Infekcijske bolezni	virusi, glive, bakterije, paraziti (pseudomembranozni kolitis)
Vnetne bolezni črevesa	ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen
Rak	tumorska infiltracija črevesa, gastrokolična, enterokolična, retrovezikalna fistula, atrofija sluznice v končnem obdobju raka
Paradokсна driska	stenoza črevesa, fekalna impakcija
Prehrana	preveč balastna hrana, enteralna in parenteralna prehrana
Zdravila	odvajala, sorbitol, nesteroidna protivnetna zdravila, Mg antacidi, antibiotiki (pseudomembranozni kolitis), kemoterapevtiki (irinotekan, 5-FU, dakarbazin, metotreksat)

Operacije	gastrektomija, vagotomija, ileostomija, slepe vijuge, črevesne anastomoze, premostitvene operacije
Obsevanje	radiacijski enteritis
Krvavitve	razjede želodca in dvanajstnika, divertikulitis, tumor
Steatoreja	pankreatitis, biliarna obstrukcija
Malabsorbcija og. hidratov	resekcije črevesa, anastomoze, fistule
Malabsorbcija žolčnih kislin	resekcije ileuma, premostitvene operacije
Hormoni	karcinoid, Zollinger-Ellisonov sindrom, VIPomi, medularni rak ščitnice
Psihogeni dejavniki	anksioznost

Zdravljenje driske je vzročno in simptomatsko in odvisno od stopnje in trajanja driske ter bolnikovega splošnega stanja in prognoze. Pri vseh bolnikih je potrebna dobra hidracija, lajšanje bolečin, modifikacija prehrane in zaščita kože okoli anusa ali anus pretra. Ne priporoča se pitje že pripravljenih dietnih napitkov ali negaziranih pijač. Taki napitki pogosto vsebujejo kafein, ki pospešuje peristaltiko ali sorbitol, ki je laksativ.

Drisko zdravimo simptomatsko z adsorbensi, kot so dietni izdelki, ki vsebujejo kaolin ali pektin, ali absorbensi, kot je metilceluloza, ki vežejo črevesno tekočino. Inhibitorji sinteze prostaglandinov (aspirin, nesteroidni antirevmatiki), sulfasalazin in kortikosteroidi učinkujejo pri zdravljenju driske zaradi akutnega radiacijskega enteritisa. Opioidi zmanjšujejo peristaltiko in upočasnijo prehodni čas črevesne vsebine. Največ uporabljamo loperamid, opioidni agonist, ki nima centralne opioidne aktivnosti. Ima majhen analgetični učinek. V črevesju se slabo absorbira. Po začetnem odmerku 4 mg ga dajemo v 2-4 mg odmerkih vsakih 6-8 ur, vendar skupni dnevni odmerek naj ne presega 16 mg. Neželeni učinki loperamida so krči v trebuhu, utrujenost, suha usta, vrtoglavica in včasih srbež kože. Zaradi centralnih analgetskih učinkov morfin in kodein le redko uporabljamo pri zdravljenju driske.

Pri hormonsko povzročenih driskah izberemo oktreetid. Antiholinergiki (skopolamin, atropin) so učinkovito zdravilo pri driskah, ki so posledica povečane sekrecije sluzi zaradi zapore črevesa.

Med zdravljenjem z antibiotiki (klindamicin, ampicilini, cefalosporini, ciprofloksacin) kemoterapevtiki in obsevanjem lahko nastane driska zaradi psevdomembranoznega kolitisa. V tem primeru se priporoča zdravljenje z metronidazolom 400 mg/8ur ali z vankomicinom 125 mg/6ur in sicer deset dni.

Zaprte

Zaprte pomeni redkejšo odvajanje trdega blata kot običajno. Ta simptom je pogost, posebej še pri bolnikih, ki jemljejo morfinske analgetike. Tri četrtine zdravih ljudi odvaja blato enkrat na dan, nekateri trikrat, nekateri pa vsak drugi ali tretji dan. Zaprtje lahko povzroči črevesno obstrukcijo, paradokсно drisko,

retenco urina in druge simptome. Najpogostejši vzroki za zaprtje so opisani v tabeli 3.

Tabela 3: Vzroki za zaprtje

Splošni	nepremičnost, telesna nedejavnost, mišična oslabeledost, nezmožnost uporabe stranišča
Prehrana	premalo vlaknin, premalo tekočin, stradanje
Metabolni	dehidracija (bruhanje, vročina, poliurija, diuretiki), hiperkalcemija, hipokaliemija, uremija
Nevrološki	tumorji v možganih in hrbtenjači, poškodbe hrbtenjače, infiltracija sakralnih živcev
Psihogeni	depresija, strah pred drisko in inkontinenco
Črevesni	tumorska obstrukcija, zasevki v trebušni votlini, strikture in fibroza po kirurškem zdravljenju in obsevanju, hemeroidi, perinealni absces, analne fistule
Zdravila	opioidni analgetiki, nesteroidni antirevmatiki, antiholinergiki, spazmolitiki, antidepressivi, fenotiazini, haloperidol, antacidi, diuretiki, železo, barij, prekomerna uporaba laksativov, antiemetiki (ondansetron, tropisetron), kemoterapevtiki (vinka alkaloidi)

Namen zdravljenja je, da se stolica vzpostavi vsaj dvakrat na teden. Če je mogoče, poskušamo odstraniti vzrok za zaprtje. Prenehamo z zdravili, za katera vemo, da povzročajo zaprtje, in jih zamenjajmo z drugimi. Bolnik naj pije dovolj tekočine in vsak dan zaužije čim več balastne hrane. Pri hipokaliemiji poskusimo najprej z veliko svežega sadja ali pa kalij nadomestimo v tabletah ali intravensko. Hiperkalcemijo je ob zadostni hidraciji treba zdraviti z bifosfanati.

Pri preprečevanju zaprtja imajo osrednjo vlogo odvajala. Glede na delovanje poznamo več vrst odvajal. Ker jih bolniki različno prenašajo, moramo biti, ko jih predpisujemo, previdni. Odvajalo, ki pri posameznemu bolniku učinkuje kljub dolgotrajnemu jemanju ne moremo zamenjati z drugim razen zaradi zdravstvenih razlogov. Še posebej moramo biti pozorni na zaprtje pri bolnikih, ki prejemajo opioidne analgetike razen pri tistih z gastrektomijo in premostitvenimi operacijami črevesa. Takim bolnikom moramo poleg drugih splošnih ukrepov velikokrat preventivno predpisovati odvajala.

1. Voluminozna odvajala: Tovrstna odvajala nabreknejo v črevesu ob stiku z tekočino. Ker se poveča volumen črevesne vsebine, se poveča gibnost črevesa in pride do defekacije. Ker ne povzročajo flatulence, so priporočljiva pri tistih bolnikih, ki ne morejo oziroma ne želijo uživati hrane, ki vsebuje veliko vlaknin. Ob uporabi voluminoznih odvajal, kot je metilceluloza, morajo bolniki vsak dan uživati več tekočine, zato ta odvajala niso primerna pri starejših in tistih z motnjami pri delovanju srca in ledvic.

2. Lubrikatna odvajala: tekoči parafin deluje kot mazivo in mehčalec blata. Pri dolgotrajni uporabi lahko nastanejo poškodbe črevesne sluznice.

3. Kontaktna odvajala: Zaradi učinka na črevesno sluznico se poveča izločanje tekočine, posredno se poveča volumen in zmanjša trdota črevesne vsebine. Zvečan volumen črevesne vsebine sproži peristaltiko in defekacijo. Večina tovrstnih odvajal učinkuje v debelem črevesu, dokusati in ricinus pa v tanem in debelem črevesu. Delovati začne 12-14 ur po zaužitju. Pri nas se največ uporabljajo bisakodil (Dulcolax, Novolax), ekstrakt senne (X-preb) in senozid A in B (Coloklens). Pri dolgotrajni uporabi lahko pride do okvare mienteričnih živčnih pletežev in melanoze sluznice debelega črevesa.

4. Ozmotska odvajala: Magnezijeve soli (Mg hidrokسيد, citrat ali sulfat) in sladkorji, ki se v črevesu ne absorbirajo (laktuloza, sorbitol, manitol), vežejo vodo, zaradi česar se stolica zmešča, ob tem pa se poveča volumen in pospeši peristaltika. Mg soli učinkujejo po 3 do 6 urah, laktuloza po dveh do treh dneh. Če primanjkuje laktaze, lahko povzroči laktuloza hude driske in črevesne krče.

5. Supozitoriji: Z njimi sprožimo evakuacijo črevesne vsebine iz spodnjega dela širokega črevesa in danke, medtem ko čakamo na učinek oralno danih odvajal. Kontinuirano dajanje svečk običajno ni potrebno razen pri nevrogenem črevesu. Glicerinske svečke mehčajo trdoto blata in jih lahko vstavimo neposredno v črevesno vsebino, medtem ko svečke bisakodil učinkujejo le v stiku s črevesno sluznico. Ko bolnik ne more zaužiti odvajal ali ko svečke niso učinkovite, si pomagamo z mikroklimzami ali s klizmami.

Okvare jeter in zlatenica

Po obsevanju jeter s TD, večjo od 20 Gy, lahko pride do akutnega ali kroničnega hepatitisa. Nekateri kemoterapevtiki (metotreksat, merkaptopurin in nitrozourea) lahko povzročijo okvaro jeter in holestazo. Povečini so te spremembe prehodne in le redko nastane jetrna ciroza. Okvare jeter zaradi obsevanja in kemoterapije so redke, in sicer zaradi skrbnega načrtovanja obsevanja in prilagoditve odmerkov kemoterapevtikov. Jetrna odpoved je največkrat posledica jetrnih zasevkov ali kronične biliarne obstrukcije. Po končanem uspešnem zdravljenju, predvsem malignih lifomov, lahko pride do reaktivacije virusov hepatitisa in jetrne odpovedi. Lahko pa je jetrna odpoved posledica prekomernega uživanja alkohola, sistemske infekcije ali tromboze hepatičnih ven. Zdravljenje je odvisno od razširjenosti raka in od prognoze. Vedno težimo za tem, da odstranimo vzrok za jetrno okvaro in preprečimo jetrno encefalopatijo.

Zlatenica je zelo pogosta pri bolnikih z napredovalim rakom. Nastane zaradi parenhimske okvare jeter, holestatične reakcije na zdravila, žolčnih kamnov, hemolitične anemije, ali zaradi pritiska tumorjev ali zasevkov na žolčna izvodi-la. Zaradi pravilnega simptomatskega zdravljenja moramo ločiti med intra in ekstrahepatalno pogojeno zlatenico. Če je zlatenica posledica parenhimske jetrne okvare, simptomatsko zdravljenje ni uspešno in taki bolniki kmalu po nastanku zlatenice zapadejo v jetrno komo. Pri zaporni zlatenici je simptomatsko zdravljenje običajno uspešno, zmanjša nadležen srbež in tudi podaljša preživetje bolnika. Če so razširjeni intrahepatalni žolčni vodi, naredimo perku-

tano zunanjo, zunanje-notranjo ali notranjo biliarno drenažo ali vstavimo stent. Transendoskopska vstavitev stenta je le redko mogoča. Če so razširjeni holecistitis in intrahepatalni vodci, lahko naredimo bilodigestivne anastomoze, biliarno drenažo ali transendoskopsko vstavimo endoprotezo ali stent. Na zlatenico zaradi parenhimske jetrne okvare ne moremo vplivati. Z antihistaminiki, kortikosteroidi, anionskimi izmenjevalci (holestiramin) in pomirjevali poskušamo le oblažiti srbež kože. V zadnjem času poročajo, da srbež kože pri takih bolnikih lahko zmanjšamo z ondansetronom ali anabolnimi steroidi (mesterolom).

Literatura

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practise of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co 1997
2. Woodruff R. *Paliative medicine* (2nd ed). Asperula Pty Ltd. Melbourne 1996.
3. Twycross R. *Symptom management in advanced cancer*. Radcliffe Medical Press Ltd. Abingdon 1997.
4. Twycross R, Regnard C. Dysphagia, dyspepsia and hiccup. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (eds). *Oxford Textbook of Paliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 1997: 242-56.
5. Casciato DA, Lowitz BB. *Manual of Clinical Oncology* (3rd ed). Little, Brown and Company. 1995.
6. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, et al. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:627-32.