

# **Obravnavanje gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: diareja**

## **Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: diarrhea**

Ana Erman, dr. med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

### **Izvleček**

Diareja je pogost zaplet specifičnega onkološkega zdravljenja s kemoterapijo, tarčno terapijo ali imunoterapijo. Pojavlja se lahko tudi kot simptom rakave bolezni ali pa je infektivnega vzroka. Pomembna je hitra prepoznavna huje potekajoče diareje z ustreznimi diagnostičnimi postopki in čimprejšnje zdravljenje. Predstavljen je primer bolnice z metastatskim melanomom in imunsko pogojenim kolitisom.

**Ključne besede:** cancer, diarrhea, diarrhoea systemic treatment, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

### **Abstract**

Diarrhea is a common complication of specific oncological treatment with chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy. It can also appear as a symptom of cancer or have an infectious cause. It is important to quickly recognize severe diarrhea with appropriate diagnostic procedures and treat it as soon as possible. The case of a patient with metastatic melanoma and immune-related colitis is presented.

**Keywords:** cancer, diarrhea, diarrhea systemic treatment, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

## **1. Uvod**

Diareja pomeni odvajanje blata spremenjene konsistence več kot trikrat dnevno. Akutna je najpogostejše infektivne etiologije, kronična pa neinfektivne (kronična vnetna črevesna bolezen, sindrom razdražljivega črevesja, malabsorpcija, kronične okužbe pri imunokompromitiranih). Po mehanizmu nastanka jo delimo na osmotsko, sekretorno, eksudativno in motilitetno. Onkološki pacienti se s simptomom diareje srečujejo na vseh ravneh zdravljenja – pri sistemskega zdravljenju, radioterapiji in po-operativno.

## **2. Sistemsko zdravljenje kot vzrok diareje**

Med najpogostejšimi kemoterapevtiki, ki povzročajo diarejo, je 5-fluorouracil. Ta s porušenjem integritete sluznice povzroči vodeno ali krvava diarejo, z okvaro sluznične bariere pa predstavlja večje tveganje za pojav sepse, sploh pri nevtropeničnih bolnikih. Več diareje se pojavi po bolusni infuziji 5-fluorouracila in pri večjih dozah sočasnega Leukovorina. S testiranjem na pomanjkanje encima dihidropirimidin-dehidrogenaze je pojavnost diareje po infuzijah 5-fluorouracila manjša. Visoko tveganje za pojav diareje je prisotno tudi ob jemanju oralnega prekursorja 5-fluorouracila Kapecitabinu. Irinotekan lahko povzroči akutno diarejo v sklopu holinergičnega sindroma ali zakasnjeno, ki je ne-kumulativna in se redkeje pojavlja po manjši tedenski dozi. Drugi citostatiki, ki znano povečajo tveganje za pojav diareje so taksani, antraciklini in derivati platine.

Tarčna zdravila z različnimi, večinoma nepojasnjenimi mehanizmi vplivajo na nastanek diareje. To so multitarčni tirozin-kinazni inhibitorji, anti-EGFR, anti-VEGF, anti-BRAF/MEK, anti-HER2, anti-ALK, anti –mTOR, anti CDK4/6 in anti-PARP. Inhibitorji mTOR povzročajo disrupcijo mikrobioma in malabsorpcijo, anti-EGFR vplivajo na prenos ionov preko kloridnih kanalčkov, anti-VEGFR okvarjajo sluznico mukoze, Bortezomib povzroča disfunkcijo avtonomnega živčevja, Imatinib pa spremembo Cajalovih celic.

Imunoterapija povzroča številne imunsko pogojene stranske učinke, med njimi se kolitis z diarejo pojavlja v 25%. Inhibitorji CTLA4 in kombinirana imunoterapija povzročajo več stranskih učinkov. V mehanizmu nastanka le teh je vključena aktivacija imunskega odziva s CD<sup>8</sup> pomagalkami, aktivacijo TNF in IFN $\gamma$ .

### 3. Drugi vzroki diareje pri onkoloških pacientih

Diareja se lahko pojavi kot simptom rakave bolezni. Nevroendokrini tumorji gastrointestinalnega trakta in pljuč sproščajo bioaktivni amin serotonin, kar vodi v karcinoidni sindrom. Različne oblike kolorektalnega raka lahko povzročajo lokalno obstukcijo z »overflow« diarejo. Rak pankreasa lahko vodi v malabsorpcijo žolčnih kislin in steatorejo. V manjši meri lahko diarejo povzročajo limfomi in medularni ščitnični karcinom. Pri onkoloških pacientih je pogosta okužba z bakterijo *Clostridium difficile*, predvsem pri tistih, ki redno uporabljajo klizme, imajo vstavljeno nazogastrično sondo, po operacijah v abdomnu in tistih, ki prejemajo antibiotično ali citotoksično zdravljenje. Dejavniki tveganja za pojav diareje je tudi enteralno hranjenje preko nazogastrične sonde, gastrostome ali jejunostome. Na to vplivajo predvsem osmolalnost enteralne formule, hitrost dodajanja ter morebitna kontaminacija pripravkov.

### 4. Diagnostični postopki

S kliničnim pregledom ocenjujemo vitalne funkcije, turgor kože, vlažnost sluznic, indeks telesne mase, posebno pozornost posvetimo avskultaciji in palpaciji trebuha. V laboratorijskih izvidih odvezamemo hemogram, diferencialno krvno sliko, elektrolite, dušične retente, vnetne parametre ter v primeru suma na hujši potek bolezni plinsko analizo krvi z laktatom. TSH nam je v pomoč pri sumu na hipertirozo, ACTH pri sumu na insuficienco nadledvičnic. Kalprotektin v blatu je diagnostična metoda za dokaz vnetnega dogajanja v črevesni sluznici. Pri sumu na okužbo odvezamemo ustrezne kužnine, v primeru febrilnega stanja ali nevtropenije je obvezen odvzem hemokultur. Pomagamo si lahko s slikovno diagnostiko: UZ trebuha oceni peristaltiko in edem sluznice, RTG/CT perforacijo, maligno obstukcijo in enterokolitis, z endoskopskimi preiskavami pa si pomagamo predvsem pri diagnozi kronične diareje in za potrditev imunsko-pogojenega kolitisa.

### 5. Zdravljenje

#### Tekočine in elektroliti

- Enteralno: Gradus 1 ali 2; oralne rehidracijske raztopine z elektroliti in glukozo, cilj 2200 - 4000 ml/dan.
- Parenteralno: Gradus 3 ali 4 ali klinično huda dehidracija; izotonične raztopine, korigiranje elektrolitov, če sepsa bolus 20 ml/kg; vodenje bilance tekočin in ustrezne urne diureze > 0,5 ml/kg/h.

#### Opioidi

- Loperamid: zmanjša količino, frekvenco, urgenco. 4 mg + 2mg/2-4 ure do maksimalno 16 mg/dan (paralitični ileus!).
- Opijeva tinktura: 10 – 15 gtt/3 - 4h.

#### Analogi somatostatina (oktreotid)

- Perzistentna diareja, zmanjša motiliteto in gastrointestinalno sekrecijo, 100 – 150 mcg/sc.,iv.

#### Steroidi (budezonid)

- Diareja povzročena s KT, neodzivna na opiate. Titracija do 3 x 3 mg/dan.

#### Antibiotiki

#### Vežalci žolčnih kislin

### 6. Zdravljenje imunsko pogojenega kolitisa

#### Gradus 1

- Oralna rehidracija, opioidi.

## Gradus 2

- Prekinitev zdravljenja z imunoterapijo.
- Hidracija, opiodi, budezonid, če endoskopsko ulceracije/krvavitve ali simptomi >3 dni dodaj oralni kortikosteroid. (prednizolon 0.5 - 1 mg/kg/dan).
- Brez izboljšanja po 3. – 5. dneh: ukrepi za G3/4.

## Gradus 3 in 4

- Trajna prekinitev zdravljenja z imunoterapijo.
- Metil-prednizolon 1 - 2 mg/kg/dan, najprej i.v.
- Brez izboljšanja po 3. – 5. dneh: infliximab 5 mg/kg/2T do izboljšanja.
- Empirični ATB ob vročini ali evkocitozi.
- Prolongirana imunosupresija: profilaksa s trimetoprim/sulfametoksazol 400 mg/dan.

## **7. Klinični primer**

54-letna bolnica brez pridruženih boleznih z diagnozo metastatski melanom z metastazami v jetrih, pljučih, skeletu, ingvinalnih bezgavkah, BRAF nemutiran tumor. V prvem redu zdravljenja je prejela pembrolizumab, po petih aplikacijah smo opravili prvi kontrolni CT, ki je pokazal progres bolezni. Pričeli smo z drugim redom sisteskega zdravljenja s kombinirano imunoterapijo z ipilimumabom in nivolumabom. Po tretji aplikaciji se je pri bolnici pojavila huda diareja (odvajanje tekočega blata več kot 10x/dan) s pridruženimi trebušnimi krči, oslabeledostjo in glavobolom. V kliničnem statusu smo ugotavljali izgubo telesne teže, zmanjšan turgor kože, izsušene sluznice ter palpatorno difuzno občutljiv trebuh. V laboratorijskih izvidih so bili prisotni hemokoncentracija, porast dušičnih retentov, hipokaliemija, hiponatriemija, vnetni parametri so bili negativni. Odvzete kužnine (urinokultura, blato na patogene bakterije in *C. difficile*, testiranje na HIV, HBV, HCV in CMV) so bile negativne, kalprotektin v blatu pa pozitiven. Bolnico smo hospitalizirali, spremljali smo vitalne funkcije, bolnico intenzivno hidrirali, nadomeščali smo elektrolite, prejela je opioide. Ob kliničnem sumu na imunsko pogojen kolitis smo v terapijo uvedli parenteralno maksimalne odmerke kortikosterida - Solu-Medrol 2mg/kg/TT. Klinično je prišlo do izboljšanja že po 24. urah. Opravili smo kolonoskopijo, ki je histološko potrdila kolitis. Zdravljenje z imunoterapijo je bilo trajno prekinjeno.

## **Literatura**

- Bossi, P et al. "Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 29,Suppl 4 (2018): iv126-iv142. doi:10.1093/annonc/mdy145
- Lu, Dongxue et al. "Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis." *Asia Pacific journal of clinical nutrition* vol. 28,4 (2019): 701-710. doi:10.6133/apjcn.201912\_28(4).0005
- Leucht, Katharina et al. "Management of Immune-Related Adverse Events from Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Cancers* vol. 14,18 4369. 8 Sep. 2022, doi:10.3390/cancers14184369
- Arai, Toru, and Yoshikazu Inoue. "Two cases of nintedanib-induced diarrhoea treated using a 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist." *ERJ open research* vol. 8,3 00242-2022. 26 Sep. 2022, doi:10.1183/23120541.00242-2022