

Možnosti intervence vybraných gastrointestinálních potíží provázejících onkologická onemocnění

Petra Holečková

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK Praha

Gastrointestinální trakt (GIT) je tvořen jícnem, žaludkem a duodenem, tenkým střevem, tlustým střevem, játry, žlučníkem, žlučovými cestami a pankreatem. Mnoho nádorových onemocnění je doprovázeno gastrointestinálními potížemi, které jsou způsobeny vlastním nádorem nebo onkologickou léčbou – chirurgickou, radioterapií, cytostatickou léčbou, cílenou biologickou léčbou nebo imunoterapií. Intervence musí být zvolena podle typu potíží, jejich závažnosti a podle stavu pacienta.

Klíčová slova: gastrointestinální trakt, gastrointestinální potíže, onkologická léčba.

Possibilities of interventions of selected gastrointestinal disorders accompanying malignant diseases

Gastrointestinal tract is a system which includes oesophagus, stomach, small and large intestine, pancreas and hepatobiliary tract. Many gastrointestinal disorders accompany malignant diseases. Many of these disorders are caused directly by malignant diseases many of them occur like toxicity of treatment – surgery, radiotherapy, cytostatic therapy, targeted biology treatment or immunotherapy. Intervention must be selected according to type of disorder, its severity and status of a patient.

Key words: gastrointestinal tract, gastrointestinal disorders, oncology treatment.

Úvod

Gastrointestinální trakt (GIT) je tvořen jícnem, žaludkem a duodenem, tenkým střevem, tlustým střevem, játry, žlučníkem a žlučovými cestami a pankreatem. Základní funkce trávicího ústrojí, kterými jsou digesce a absorpce živin i exkrece ne strávených zbytků potravy, jsou zajištěny vzájemným anatomickým, funkčním, neurohumorálním a hormonálním propojením těchto orgánů. Kromě trávení má GIT významné postavení v imunitním a neuroendokrinním systému (1).

Onkologická onemocnění jsou provázena řadou gastrointestinálních potíží. Mnohé z nich způsobují vlastní nádorová onemocnění, a to nejen ta, která mají původ přímo v trávicím traktu, ale i ta, která ho postihují zevně a způsobují jeho útlak či do něj prorůstají nebo ho jinak vzdáleně ovlivňují. Nádorová onemocnění mohou způsobit

bit zvracení, průjemy, zácpy, obstrukce či perforace trávicí trubice či poškození funkce jater nebo pankreatu. Pokud je možné nabídnout pacientovi onkologickou léčbu za použití podpůrné léčby, dochází často k mírnění potíží, které jsou nádorovým onemocněním způsobeny.

Velké množství komplikací v GIT však způsobuje vlastní onkologická léčba – chirurgická, cytostatická nebo cílená biologická léčba, radioterapie či v dnešní době také léčba imunologická. Mezi nejčastější komplikace onkologické léčby patří mukozitidy, nauzea, zvracení, průjemy, zácpy, poškození jater či pankreatu. Ve své podstatě neexistuje onkologická léčba, která by gastrointestinální obtíže nezpůsobovala.

Závažnost nežádoucích účinků onkologické léčby hodnotíme podle různých škál např. Světové zdravotnické organizace (WHO),

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Radiation Therapy Oncology Group/ the European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) a dalších. K hodnocení radiační toxicity je často používána klasifikace podle RTOG/ EORTC (2). Nežádoucí účinky systémové léčby jsou často hodnoceny pomocí CTCAE v jejich čtvrté verzi.

Komplexní přístup k onkologickým onemocněním a kombinace léčebných modalit přináší zlepšení výsledků léčby, ale také zvýšení toxicity. Všechny komplikace ovlivňující činnost gastrointestinálního traktu mohou snižovat příjem i utilizaci důležitých živin, zapříčinit hubnutí a vést k malnutrii, která pak dále komplikuje léčbu onkologických onemocnění i život pacienta.

Tento článek se zabývá pouze vybranými gastrointestinálními potížemi, které provázejí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA, petra.holeckova@bulovka.cz

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK Praha, Budínova 67/ 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(4): 196–199

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2017

onkologická onemocnění. Postižení jater, žlučových cest a pankreatu způsobená ať už nádorovými onemocněními či jejich léčbou a infekční komplikace v oblasti GIT přesahují rozsah tohoto sdělení a budou publikovány v některém z následujících vydání. Analgetika používaná v podpůrné terapii však mohou způsobit také řadu gastrointestinálních obtíží – od nauzey a zvracení po zácpu, což vyžaduje použití antiemetik a laxativ.

Gastrointestinální potíže způsobené vlastním nádorovým onemocněním

Potíže, které nádorová onemocnění způsobují v GIT jsou často vedoucím příznakem k jejich diagnostice. Časté jsou **obstrukce** v GIT, jejichž projevy závisejí na místě uložení nádoru. Obstrukce jícnu se projevují poruchami polykání, v žaludku tlakem v epigastriu, pocitem časných sytosti, nauzeou či zvracením, obstrukce tenkého či tlustého střeva ileosním stavem, rekta tenesmy či ileosním stavem, obstrukce žlučových kterem. Průvodním znakem bývá bolest, anémie, nechutenství a hubnutí.

Obstrukce jsou řešeny buď chirurgicky nebo radioterapií či kombinací radioterapie a chemoterapie. Vodítkem při rozhodování o volbě výkonu je závažnost obtíží pacienta, uložení a velikost nádoru, fyzický, výkonnostní a nutriční stav pacienta. Podrobný popis jednotlivých výkonů přesahuje rozsah tohoto sdělení, proto jsou uvedeny pouze velmi stručně.

Poruchy polykání způsobené **obstrukcí jícnu** je možné řešit zavedením stentu. Je možné využít samoexpandibilní plastové či metalické **stenty**. Zavedení je problematické v horní a dolní části jícnu a oblasti gastroesofageální junkce (3). Řešení potíží může přinést onkologická léčba. Možné je provést buď předoperační konkomitantní chemoradioterapii s následným chirurgickým výkonem nebo definitivní chemoradioterapií či paliativní radioterapií. V případě špatného výkonnostního stavu pacienta není onkologická intervence indikována a bývá ponechán pouze stent. Není-li možné zavedení stentu a není-li plánován operační výkon, je nutné řešit příjem stravy zavedením některého z typů gastrostomie či jejunostomie.

V případě **nádorů vycházejících ze žaludku** volíme parciální či totální resekční výkony podle uložení nádoru, jeho velikosti a typu nádoru. Řada autorů propaguje v případě difuzního

nádoru gastrektomie bez ohledu na lokalizaci nádoru (4). V případě, že nádor není možné odoperovat, lze přistoupit k provedení by-passu.

Nádory střeva, které způsobují obstrukci, jsou řešeny též resekčními výkony, někdy je nutné založit odlehčovací stomii, kterou lze podle stavu pacienta a podle typu provedeného výkonu opět zanořit.

Gastrointestinální potíže způsobené léčbou nádorového onemocnění

Každá onkologická léčba může způsobit komplikace, které mohou následně ovlivnit kvalitu života pacienta. Podpůrná léčba, která sice není namířena přímo proti nádorovému onemocnění, ale řeší nežádoucí účinky léčby, proto musí být nedílnou součástí onkologické léčby.

Gastrointestinální potíže po chirurgické léčbě

Mnohá z onkologických onemocnění jsou vyléčitelná pouze za použití chirurgické léčby. Závažnými stavy, které komplikují výživu pacienta, a tím kvalitu jeho života ev. další onkologickou léčbu a mohou zhoršovat celkové přežití, jsou tak zvané **postoperační syndromy**, které vznikají v důsledku provedeného chirurgického zákroku, který změnil základní anatomické uspořádání trávicího ústrojí, a tím i jeho kontinuitu a funkci. V závislosti na typu, rozsahu a lokalizaci provedeného chirurgického výkonu se setkáváme s řadou funkčních postoperačních syndromů, mezi něž řadíme dumping syndrom a syndrom krátkého střeva.

Dumpingový (dumping) syndrom

Syndrom, který vzniká po resekci žaludku či jeho části popřípadě po bypassových operacích se nazývá dumpingový (dumping) syndrom. Tzv. **časný dumpingový syndrom** vzniká překotným vyprázdňením hyperosmolárního žaludečního obsahu do odvodné kličky jejunu. Náhlým rozjetím jejunu hyperosmolárním roztokem dojde k redistribuci tekutiny z intravaskulárního prostoru do tenkého střeva. Průvodními symptomy, které se objevují ihned po jídle, jsou bolesti v nadbřišku, pocit slabosti, pocení, tachykardie. Těmto projevům lze předcházet zpomalováním vyprázdňování žaludku, např. ulehnutím po jídle a úpravou diety – jíst malé porce častěji za den, omezit množství cukrů a solí v potravě a zvýšení množství bílkovin a tuků. **Pozdní dumpingo-**

vý syndrom se objevuje zhruba za hodinu až za tři hodiny po jídle a je způsoben reaktivní hypoglykemií, poté co je uvolněn inzulin v důsledku náhlého plnění tenkého střeva. Projevuje se pocením, bušením srdce, únavou, slabostí, nauzeou, sklony ke kolapsu (5, 6).

Syndrom krátkého střeva je dalším postresekčním syndromem, který vzniká při anatomické nebo funkční ztrátě podstatné části absorpčního povrchu střevní sliznice, při kterém je zbylé tenké střevo kratší než 200 cm při kompletním odstranění střeva tlustého, či 50–70 cm tenkého střeva, pokud je zachována jeho kontinuita s tlustým střevem. V těchto případech vznikají nutriční komplikace, jejich závažnost je ovlivněna délkou resekovaného střeva, přítomností ileocékální chlopně, funkčním stavem zbylé části střeva a jeho adaptací (7). Syndrom krátkého střeva je charakterizován hubnutím, malabsorpcí, průjmy a malabsorpcí a následnou deplecí vody, makro a mikronutrientů. Proto péče o tyto pacienty patří do rukou nutricionistů, gastroenterologů i chirurgů. Velmi důležitá je péče o výživu těchto pacientů, která se skládá jak z enterální, tak parenterální výživy.

Radioterapie

Radioterapie způsobuje toxicitu, kterou můžeme dělit podle místa vzniku na lokální a systémovou, podle doby, kdy vzniká na akutní či pozdní toxicitu. Toxicita se zvyšuje při současném podávání systémové léčby. Akutní toxicita vzniká se zahájením záření a trvá zhruba tři měsíce po jeho ukončení. Pozdní se objevuje zhruba po třech měsících od ukončení léčby zářením kdykoli mnoho let po léčbě. **Akutní toxicita** se vyskytuje v GIT často na sliznicích – **mukozitida**, vykazuje známky zánětu – edém, překrvení, v ozářených tkáních nacházíme buňky zánětu. Způsobuje bolestivé postižení v oblasti trávicí trubice. **Orální mukozitida** je komplikací velmi nepříjemnou a často bolestivou, která může způsobit potíže s příjmem potravy. Její kauzální terapie neexistuje, pokusy ovlivnit ji profylakticky selhávají. Jako účelná se jeví sanace chrupu před zahájením radioterapie a péče o hygienu dutiny ústní. Důležité jsou pravidelné časté výplachy dutiny ústní. O preparátu, který je nejlépe využitelný se stále diskutuje, proto se jejich užití řídí často zvyklostmi pracoviště. Použit lze antibiotické roztoky (např. chlorhexidin 0,1 %), analgetické roztoky (např. morfin) či pouze vodu. Důležitá je technika výpachu, který by měl trvat kolem dvou minut.

Velmi důležitá je také další podpurná péče – systémová analgetika, v případě potřeby antimykotika či antibiotika. K léčbě orální mukozitidy lze ev. použít i nízkoeenergetických laserů (LLLT, low-level laser therapy). **Ezofagitida** způsobuje polykací potíže, někdy polykání zcela znemožní. Nutná je analgetická terapie, terapie zamezující refluxu, který sliznici jícnu dále dráždí – tedy inhibitory protonové pumpy (PPI) ev. antibiotická či antimykotická terapie. **Gastritida** se projevuje nauzeou, zvracením, někdy hematemézou. Důležité je zvládnout tyto potíže aplikací spasmolytik, PPI, ev. jiné antiemetické medikace jako je haloperidol, levomepromazin či benzodiazepiny či jejich kombinacemi. Při krvácení lze podat acidum tranexamicum či terlipressin. **Enteritidy a kolitidy** se projevují kolikovitými bolestmi a průjmy, které mohou být velmi frekventní. K jejich terapii používáme antidiarhoika, loperamid či difenoxylát. **Proktitidy** se velmi často projevují tenesmy, které jsou špatně ovlivnitelné. Pomoci mohou spasmolytika či jiná analgetika, sukralfátová klyzmata či mesalazin ve formě čípků či rektální suspenze. Ve všech těchto případech je nutné dbát na dostatečnou výživu a hydrataci. Pokud je postižena horní část GIT a funkční střevo, lze použít enterální výživu. Někdy je nutné použití sond např. gastrostomie či jejunostomie. Je-li postižena dolní část trávicího traktu, je nutné podání parenterální výživy.

Podání toxicita se projevuje fibrózou či nekrotizací, postihuje celou stěnu GIT a může být progresivní a obtížně řešitelná. Může dojít k fibróze stěny jícnu a tím k dysfagiím, střevo bývá bledé a může se zkracovat, mesenterium může být zesíleno a zkráceno, mohou vznikat ulcerace, fistuly a perforace, gangliové buňky v rektu mohou degenerovat, dochází k defektu sfinkteru, rektálními komplikacím s kontraktilitou a kontinencí, mezi kličkami střeva mohou vznikat obliterující fibrózní adheze, které vytvářejí tzv. 'frozen pelvis' nebo 'frozen abdomen'. Léčba těchto komplikací je buď chirurgická např. resekce stenózující nebo perforované části střeva. Někdy není napojení anastomózy end to end možné a je nutné založit stomii. V některých případech jsou chirurgické výkony nemožné díky rozsáhlé fibrotizaci, vznikají chronické subileosní a ileosní stavy. Ve všech případech je opět nutné dbát na stav výživy. Při postižení horního GIT, v případě že je funkční střevo, lze využít výživu enterální, podle závažnosti potíží např. s použitím sond. V případě střeva afunkčního používáme výživu parenterální. Tu je

často nutné podávat dlouhodobě, což je možné díky možnostem domácích aplikací. Krvácení z **teleangiektázií v rektu**, díky němuž dochází k anemizaci, lze ošetřit sukralfátovým klyzmatem, endoskopickými výkony či ošetřit technikou APC (Argon Plasma Coagulation).

Chemoterapie a cílená biologická léčba

Systémová onkologická léčba také způsobuje postižení sliznic GIT – mukozitidy. Ezofagitidy způsobují bolest za sternem při polykání, dysfagie až afagie. Gastritidy se projevují nauzeou a zvracením, enteritidy a kolitidy křečemi v břiše až kolikovitého charakteru a průjmy. Některá cytostatika či preparáty cílené biologické léčby mají větší potenciál mukozitidy způsobovat např. 5-FU, kapecitabin, taxany, m-TOR inhibitory či EGFR blokátory (10). Farmakologická terapie je stejná jako u výše popsaných mukozitid. Opět nesmíme zapomínat na nutriční podporu těchto pacientů. Vzhledem k tomu, že středně a vysoce emetogenní cytostatické režimy vyvolávají ve vysokém procentu zvracení je před podáním těchto režimů nutná důsledná antiemetická profylaxe. Po aplikaci některých cytostatik např. taxanů či vinkristinu je popisován výskyt paralytického ileu. Jeho diagnostika a terapie je standardní, nicméně v kazuistikách je při výskytu paralytického ileu po vinkristinu popisováno úspěšné intravenózní použití prostaglandinu F2α (PGF2α) (11).

Imunologická léčba

Dnes velmi skloňovaná a velmi slibná imunoterapie využívá k boji se zhoubným onemocněním vlastní imunitu pacienta. V klinické praxi jsou využívány a v množství klinických studií (maligní melanom, renální karcinom, karcinom plicní, nádory hlavy a krku, nádory žaludku, močového měchýře atd.) testovány protilátky proti PD-1 či PD-L1 nebo proti CTLA-4 s velmi dobrými efekty. Nicméně také imunoterapie může způsobit řadu závažných nežádoucích účinků, které mají podklad právě v imunologické reakci organismu.

Mezi poměrně časté nežádoucí účinky patří **kolitidy**, které se projevují průjmy v různé intenzitě. Jejich mírné formy, tj. méně než čtyři stolice denně, lze zvládnout úpravou diety, zvýšením množstvím tekutin, tabletami loperamidu či difenoxylátu. Nicméně těžší formy vyžadují podání kortikoidů a ev. trvalé přerušení podávání preparátu. Dalším nežádoucím účinkem v GIT je

hepatotoxicita – **hepatitida**, která se projevuje zvýšenými jaterními testy AST a ALT. Vždy je nutné vyloučit virovou hepatitidu. Je-li vyloučena, pak je nutné aplikovat kortikosteroidy, pozdržet podání imunologické léčby a při vyšších stupních jaterního postižení podávání preparátu zastavit (12).

Management gastrointestinálních potíží v paliativní péči v onkologii

Pacienti, u nichž byla vyčerpána onkologická léčba nebo kvůli jejich špatnému fyzickému, výkonnostnímu a nutričnímu stavu není možná, jsou léčeni paliativně. V těchto fázích života nemocného se snažíme tlumit příznaky, které způsobuje onemocnění. U pacientů s obstrukcemi v horní části GIT, které vyvolávají zvracení, je možné zavést po dohodě s pacientem nasogastrickou sondu, aby odlehčila pacientovi a odváděla gastrický obsah. Z medikamentů lze použít spasmolytika, prokinetika, PPI, benzodiazepiny, haloperidol, levomepromazin či olanzapin. Lékovou formu volíme podle obtíží a stavu pacienta. Diskomfort pacientovi způsobují zácpy i průjmy. Jejich managementu je nutné věnovat také pozornost a k jejich léčbě užít dostupné prostředky a podle jejich příčiny a stavu pacienta i režimová opatření. Podle stavu pacienta a očekávaného přežití je zajišťována i nutriční péče, protože některé intervence mohou kvalitu života zhoršovat (13). V paliativní medicíně se uplatňuje koncept „comfort feeding/ hydration“, což znamená, že pacient jí a pije, jen jemu komfortní množství stravy a tekutin, v úpravě kterou zvládne, a která mu vyhovuje (14). V terminálních fázích je pak uplatňována hydratace např. 500 ml glukózy intravenózně, má-li pacient zaveden žilní vstup či subkutánně (15).

Závěr

Gastrointestinální potíže, které provázejí onkologická onemocnění, ať už jsou způsobeny vlastním nádorovým onemocněním či jejich léčbou, vyžadují pozornost. Vždy je nutné odlišit je od možných infekčních komplikací např. **Clostridium difficile**, která vzniká po podání antibiotik či cytostatik, ale můžeme ji nalézt i u pacientů při nebo po radioterapii a která vyžaduje léčbu metronidazolem či vankomycinem ev. fidaxomicinem, transplantaci stolice indikujeme při jejím opakovaném výskytu.

Gastrointestinální obtíže zhoršují nutriční stav pacientů, proto nutriční podpora včetně hydratace je velmi důležitou součástí jejich řešení.

LITERATURA

- Lukáš M, Novotný A, Adamec S. Syndromy v klinické gastroenterologii. Lékařské listy [online]. 1999, 1999(36), – [cit. 2017–01–27]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/syndromy-v-klinicke-gastroenterologii-121383>.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31(5): 1341–1346.
- Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, et al. A Comprehensive Review of Esophageal Stents, Gastroenterol Hepatol, 2012; 8(8): 526–534.
- Hoskovec D. Léčba karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce. Postgraduální medicína [online]. 2012, -(4/2012), – [cit. 2017–01–27]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lecba-karcinomu-zaludku-a-gastroezofagealni-junkce-464248>.
- Kasper H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada, 2015: 4533–4536.
- Becker HD. Chirurgická onkologie. Praha: Grada, 2005, 880 s.
- Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. 2., rozš. a aktualiz. vyd. Praha: Grada, 2008: 542 s.
- Bureš J, Kopáčová M, Rajchrt S. Syndrom krátkého střeva u dospělých. Postgraduální medicína [online]. 2007, 8/2007, – [cit. 2017–01–25]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/syndrom-kratkeho-streva-u-dospelych-323595>.
- Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al. Gut. BMJ Journals [online]. 2011, Dostupné z <http://gut.bmj.com/content/early/2011/11/04/gutjnl-2011-300563.full.pdf+html>.
- Vokurka S. Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů. Praha: Current Media, 2016: 228 s.
- Ikehara O. Vincristine-induced paralytic ileus: role of fiberoptic colonoscopy and prostaglandin F2 alpha. Am J Gastroenterol. 1992; 87(2): 207–210.
- Postow M, Wolchow J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. UpToDate [online]. 2017, Jan 2017 [cit. 2017–02–01]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy#H645932>.
- Šachlová M, Tomiška M, Sláma O. Nutriční péče u pacientů v onkologické paliativní péči Stanovisko pracovní skupiny pro výživu České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP, Praha, Ambit Media, 1. vydání, Praha 2012.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition [online]. V tisku, 2016, 1–38 [cit.2017–01–31]. Dostupné z: <http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf>.
- Preedy VR. Diet and nutrition in palliative care. Boca Raton, FL: CRC Press, c2011.