

Symptomy pokročilých nádorů jater a pankreatu a možnosti jejich řešení

Alžbeta Švančarová

Symptomy pokročilých nádorů

- Nádorová bolest
- Maligní ascites
- Obstrukční ikterus
- Akutní cholangitida

Nádorová bolest

- jedna z nejčastějších příčin návštěvy lékaře
 - * levé epigastrium s vyzařováním do zad, horšení s jídlem- typicky tumory pankreatu
 - * pravé epigastrium, tlaková bolest- tumory žlučníku, žlučových cest, jater

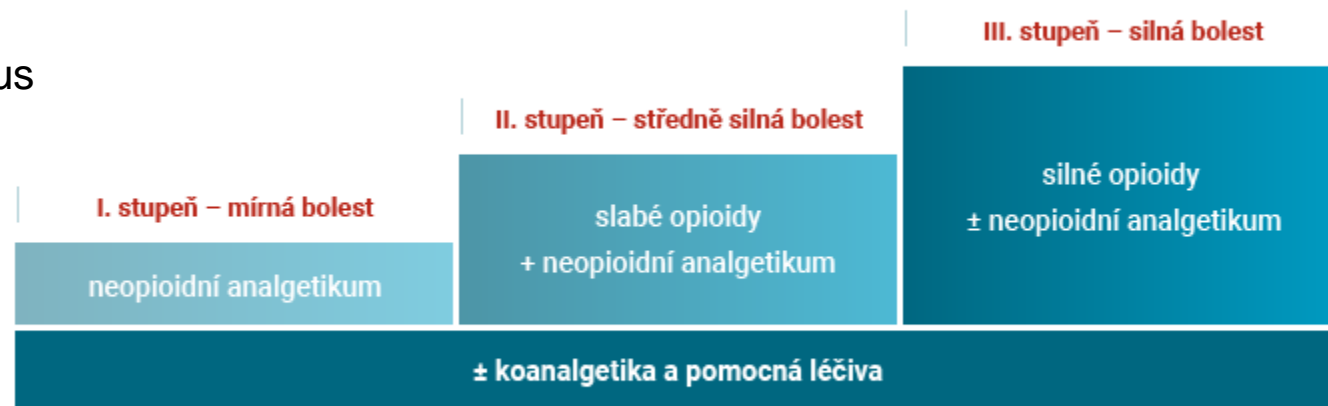
CHARAKTER:

- různorodý- období klidu s exacerbacemi, kontinuální bolest
- vysiluje pacienta, snižuje kvalitu života

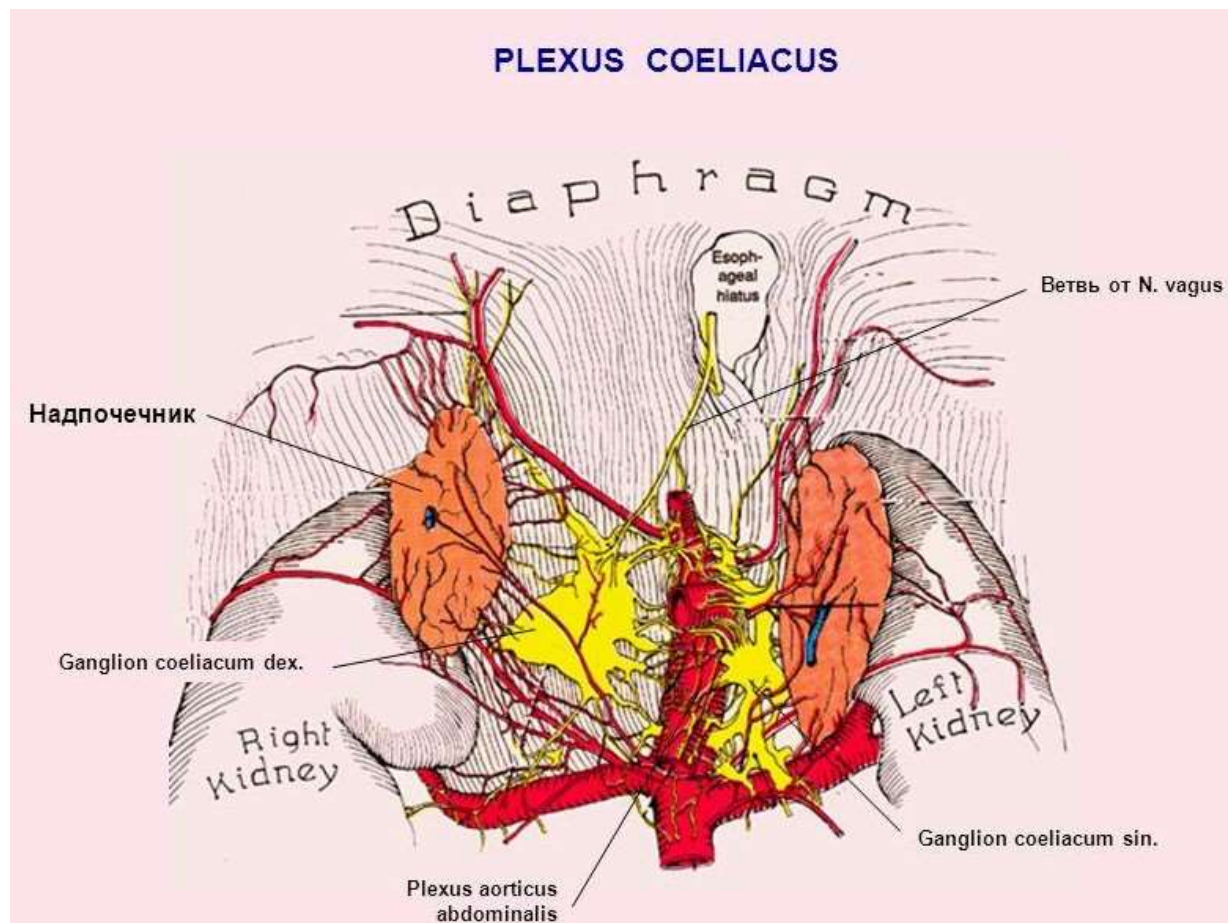
Nádorová bolest

TERAPIE:

- Určit příčinu bolesti
- Komplikující stavy (obstrukce duodena, obstrukce žlučových cest...)
- Farmakoterapie
- Spazmolytika
- Chirurgická terapie
- Nervová blokáda, neurolyza plexus coeliacus



Nádorová bolest



- distální část jícnu, žaludek, pankreas, slezina, játra, žlučník, tenké střevo
- vede viscerální vzruchy do CNS, žlázo­vá sekrece, sympatická aktivita

Nádorová bolest

PALIATIVNÍ CHIRURGICKÉ VÝKONY

- obvykle u pacientů s perioperačně zjištěným inkurabilním tumorem

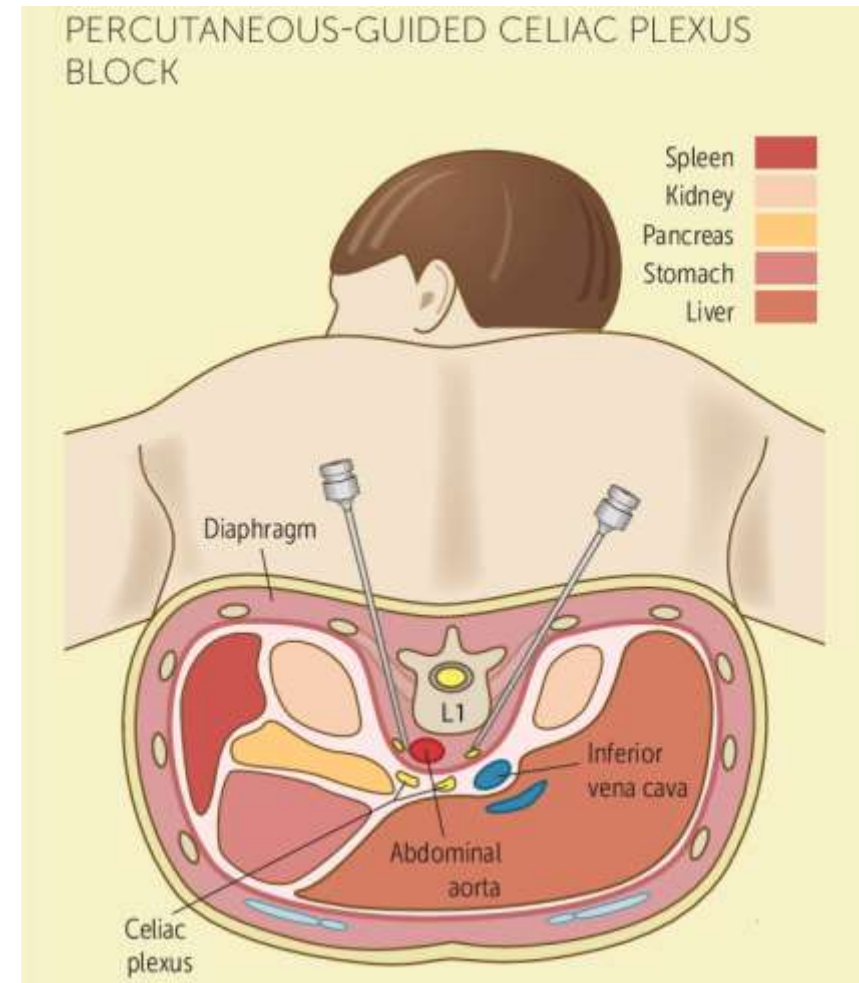
SPLANCHNIKEKTOMIE- přerušení nervového vedení z plexus coeliacus

- chirurgická- resekce ganglion coeliacum
 - zpravidla jen pravé, k levému obtížný přístup
- chemická- aplikace 20ml 50% alkoholu po obou stranách aorty v úrovni truncus coeliacus
- thorakoskopická splanchnikektomie- moc se nepoužívá, riziko komplikací

Nádorová bolest

NERVOVÁ BLOKÁDA A NEUROLÝZA PLEXUS COELIACUS

- u pacientů s nedostatečnou medikamentózní kontrolou bolesti, snižuje spotřebu analgetik
- nervová blokáda- aplikace anestetika často v kombinaci s kortikosteroidy do oblasti plexus coeliacus pod CT nebo EUS kontrolou
 - efekt jen přechodný na několik týdnů
- neurolyza- obdobný přístup, aplikace alkoholu



<https://www.semanticscholar.org/paper/Celiac-Plexus-Block:-Management-of-abdominal-pain-Ashlock/d9b51d60a2b3f28c33339e5343186af633fdefbb/figure/0>

- Koncept „TOTAL PAIN“: interakce fyzických, psychických, spirituálních a behaviorálních komponentů
- Hypersenzitivita/ senzibilizace u chronické bolesti- dané plasticitou CNS= CENTRÁLNÍ BOLEST

Maligní ascites

- Nahromadení tekutiny v peritoneální dutině v důsledku nádorového onemocnění. Příčina často multifaktoriální (hypoalbuminemie, portální hypertenze, porucha odtoku lymfy, hormonální změny- hyperaldosteronizmus, zvýšená koncentrace ADH a reninu)
- 10% příčin ascitu onkologické

DĚLENÍ:

- „PERIFERNÍ“- 50%, peritoneální karcinomatóza, ascites charakteru exsudátu
- „CENTRÁLNÍ“- 15%, portální hypertenze, ascites charakteru transudátu
- SMÍŠENÁ FORMA- 15%
- CHYLÓZNÍ FORMA- obstrukce lymfatik

Podle SAAG- sérum-ascites-albumin gradient

- SAAG < 11g/l- periferní ascites
- SAAG > 11g/l- centrální ascites

Maligní ascites

DIAGNOSTIKA:

- Klinika - tlaková bolest břicha, vzedmutí břicha, nauzea, zvracení, dušnost, reaktivní fluidothorax
 - palpačně fluktuace
- UZ/CT
- Diagnostická paracentéza- biochemie (glukóza, LDH, amyláza, triacylglyceroly, bilirubin, SAAG)
 - cytologie (maligní buňky, lymfocyty, neutrofily, erytrocyty)
 - mikrobiologie

Maligní ascites

TERAPIE:

1. Protinádorová- paliativní přístup

2. Symptomatická
 - Režimová opatření- restrikce tekutin, neslaná dieta (obtížné v paliaci)
 - zhodnotit rutinní hydrataci
 - Diuretika - u centrální a smíšené formy, léčebný efekt posoudit po 7 dnech (pozdní nástup spironolaktonu)
 - NÚ- hypovolemie, hypotenze, vertigo, ortostatický kolaps
 - spironolakton- 50-200-400mg/den
 - riziko hyperkalemie, u mužů gynekomastie
 - furosemid- 20-120mg/den
 - kontrola hydratace, renálních funkcí, elektrolytové rovnováhy

Maligní ascites

TERAPIE:

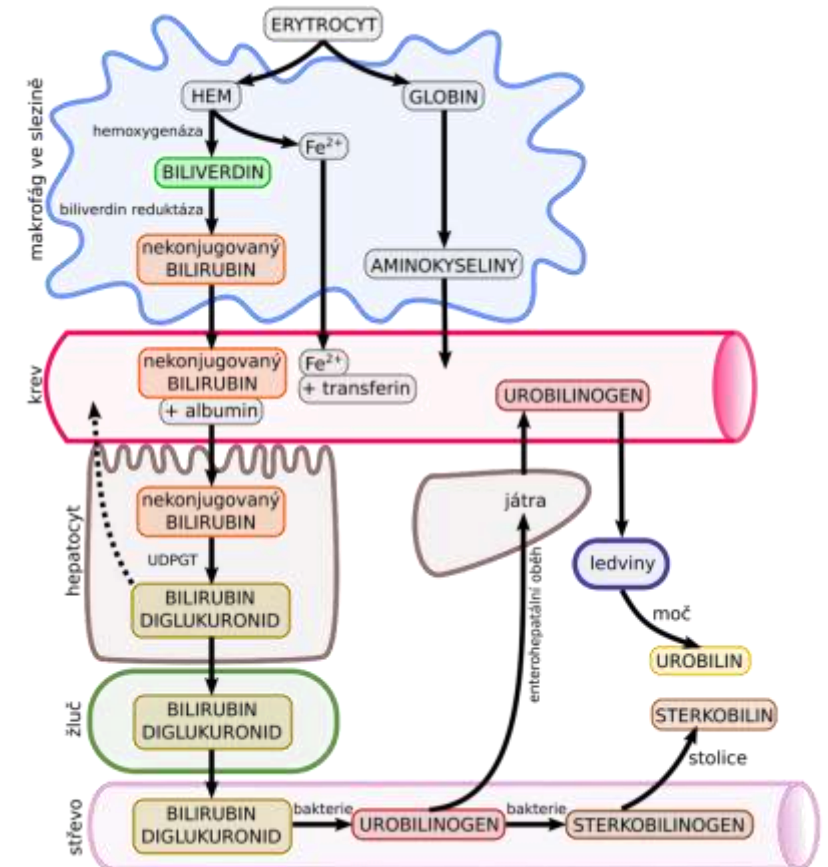
- Paracentéza- indikace: bolest, břišní dyskomfort, nauzea, zvracení, GER, dušnost
 - KI: (relativní)- infekce, trombocyty < 40 (a krvácivé projevy), INR $> 1,6$, kreatinin > 250 mmol/l, hypoalbuminemie < 20 g/l, natremie < 125 mmol/l
 - provedení lepší za UZ kontroly
 - max. 5 litrů na jedno sezení (není potřeba podávat plazmaexpandéry)
 - při punkci > 6 litrů 2 dny předem vysadit diuretika
- Peritoneální drén- u refrakterního ascitu, nutnost opakované punkce ($>$ než 1x týdně)
 - zavádí chirurg/intervenční radiolog, životnost drénu několik měsíců
 - možnost evakuace ascitu ambulantně nebo v domácím prostředí
- Peritoneovenózní shunt- obvykle nebývá indikován u maligního ascitu
 - katetr zaveden z peritoneální dutiny do v. cava superior- návrat proteinů a tekutiny do oběhu
 - pacienti s dlouhodobou prognózou

Obstrukční ikterus

- žluté zbarvení tkání při nahromadení bilirubinu, kdy se vyčerpá vazebná kapacita albuminu ($>35 \mu\text{mol/l}$)
- symptom

JAK VZNIKÁ BILIRUBIN:

- hem \rightarrow biliverdin \rightarrow nekonjugovaný bilirubin \rightarrow konjugace v játrech \rightarrow konjugovaný bilirubin \rightarrow žluč \rightarrow stolice \rightarrow vyloučení z organismu/vstřebání (enterohepatální oběh) a přeměna na urobilinogen



Obstrukční ikterus

TYPY IKTERU:

- Podle typu elevovaného bilirubinu- nekongugovaný, smíšený a konjugovaný
- Podle příčiny a kliniky- prehepatální, hepatální a posthepatální

	BILIRUBIN		MOČ		STOLICE
	NEPŘÍMÝ	PŘÍMÝ	BILIRUBIN	UROBILINOGEN	
Prehepatální	+	normální	-	+	Hypercholická
Hepatální	+	+	+	+	Hypochoická
Posthepatální	Mírně +	+	+	-	Acholická

Obstrukční ikterus

POSTHEPATÁLNÍ OBSTRUKČNÍ IKTERUS

- Porucha odtoku žluči
- acholická stolice, tmavá moč, pruritus, steatorhea, deficit vitamínů rozpustných v tucích, cholestáza- riziko vzniku cholangitidy

PŘÍČINY:

- nádorové: tumory pankreatu, žlučníku a žlučových cest, duodena, metastázy, lymfadenopatie v oblasti hilu
- nenádorové: cholelithiasis, vrozené atrézie, poranění žlučových cest, imunologické, infekce, polékové, zánět

DIAGNOSTIKA:

- anamnéza, předchorobí, životní styl (prodělané operace, infekce, abusus alkoholu...)
- doprovodné příznaky (bolest, nechutenství, hubnutí, pruritus, barva stolice a moči...)
- laboratorní testy (jaterní soubor, bilirubin, onkomarkery, zánětlivé parametry...)
- fyzikální vyšetření (palpace!- citlivost, hmatný tumor)
- zobrazovací metody (UZ, CT, MRI, EUS, ERCP...)

! cholangitis!- indikace k akutní drenáži

Obstrukční ikerus

TERAPIE:

DRENÁŽ ŽLUČOVÝCH CEST – cílem je drénovat 50 a víc procent jater

- výběr metody závisí do celkového stavu pacienta, lokalizace striktury, pokročilosti maligního onemocnění
- přání pacienta- intervence vs. kvalita prodlouženého života

- **Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie-** metoda volby, 90% úspěšnost

- * plastové stenty- 10-12 F

- průchodnost teoreticky 3-4 měsíce, lze endoskopicky vyměnit

- * metalické stenty- v současnosti většina samoexpandibilních

- potažené, nepotažené, částečně potažené

- průchodnost teoreticky 6-8 měsíců

- výběr stentu závisí od celkového stavu a prognózy pacienta- metalické u předpokládané doby přežití >4 měsíce

- Kontraindikace: kardiopulmonální nestabilita, záněty DÚ, HCD, ileus

Obstrukční ikterus

TERAPIE:

- **Perkutánní transhepatická drenáž** – vhodné při KI ERCP, hilové tumory, cholangiokarcinomy
 - předchází ji PTC
 - * zevní drenáž- katétr typu pig-tail nad obstrukci, drenáž na sběrní sáček
 - ztráta tekutin, absence žlučových kyselin ve střevě
 - * zevně-vnitřní drenáž- vývod katetru zevně od těla, drenáž do duodena, nad stenózou boční otvory
 - denně proplachy, neaspirovat, riziko ascendentní infekce!
 - * vnitřní drenáž- při funkční zevně- vnitřní drenáži lze převést na vnitřní
 - v onkologii se moc nepoužívá
- Komplikace: krvácení, sepse, perforace žlučovodů, pneumothorax, chylothorax
- Kontraindikace: koagulopatie (INR >2), mechanicky neproveditelné ERCP (operace, tumory...)
- Obstrukce stentu: inkrustace (infekce), drť, usazeniny, ingrowth a overgrowth tumor, hyperplázie sliznice

Obstrukční ikterus

- **Cholestatický pruritus**- na podkladě pruritogenních látek vylučovaných játry při cholestáze do plazmy



- terapie: - cholestyramin, ursodeoxycholová kyselina
- antagonisti opioidních receptorů- naloxon
- antihistaminika- lepší s sedativním efektem
- tricyklická antidepresiva

Akutní cholangitida

- akutní bakteriální infekce žlučových cest vzniklá v terénu stagnující žluči při obstrukci žlučových cest

ETIOLOGIE- tumory (tumor hlavy pankreatu, ampulární tumory, cholangiokarcinom žlučových cest, tumory duodena, metastázy)

- nemaligní (lithiasis, autoimunity, chronické záněty, parazity, pooperační změny)

BAKTERIE- E-coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Pseudomonas

DIAGNOSTIKA- „Charcotova trias“- febrilie, ikterus, bolest v pravém epigastriu

- nauzea, zvracení, pruritus, zimnice

Akutní cholangitida

TG18 / TG13 Diagnostic Criteria for Acute Cholangitis

A. Systemic Inflammation

A-1. **Fever** and/or shaking chills

A-2. **Laboratory data: Evidence of inflammatory response**

B. Cholestasis

B-1. **Jaundice**

B-2. **Laboratory data: Abnormal liver function tests**

C. Imaging

C-1. Biliary dilatation

C-2. Evidence of the etiology on imaging (stricture, stone, stent etc)

Suspected diagnosis:

One item in A + one item in either B or C

Definite diagnosis:

One item in A, one item in B and one item in C

Grade III (Severe) acute cholangitis

'Grade III' acute cholangitis is defined as acute cholangitis that is associated with the onset of dysfunction at least in any one of the following organs/systems

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Cardiovascular dysfunction | Hypotension requiring dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine |
| 2. Neurological dysfunction | Disturbance of consciousness |
| 3. Respiratory dysfunction | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 |
| 4. Renal dysfunction | Oliguria, serum creatinine > 2.0 mg/dL |
| 5. Hepatic dysfunction | PT-INR > 1.5 |
| 6. Hematological dysfunction | Platelet count $< 1,00,000/\text{mm}^3$ |

Grade II (moderate) acute cholangitis

'Grade II' acute cholangitis is associated with any two of the following conditions:

1. Abnormal WBC count ($> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4,000/\text{mm}^3$)
2. High fever (≥ 39 °C)
3. Age (≥ 75 years)
4. Hyperbilirubinemia (total bilirubin ≥ 5 mg/dL)
5. Hypoalbuminemia ($< \text{STD} \times 0.7$)

Grade I (mild) acute cholangitis

'Grade I' acute cholangitis does not meet the criteria of 'Grade III (severe)' or 'Grade II (moderate)' acute cholangitis at initial diagnosis

Early diagnosis, early biliary drainage and/or treatment for etiology, and antimicrobial administration are fundamental treatment for acute cholangitis classified not only 'Grade III (severe)' and 'Grade II (moderate)' but also Grade I (mild)

Akutní cholangitida

TERAPIE:

- ANTIBIOTICKÁ TERAPIE:

* empiricky- ampicilin/sulbaktam → cefalosporiny 3. generace (cefotaxim, cefoperazon) → meropenem

Good penetration efficiency (ABSCR > =1)	Low penetration efficiency (ABSCR <1)
Piperacillin/tazobactam (4.8)	Ceftriaxone (0.75)
Tigecycline (> 10)	Cefotaxime (0.23)
Amoxicillin/clavulanate (1.1)	Meropenem (0.38)
Ciprofloxacin (> 5)	Ceftazidime (0.18)
Ampicillin/Sulbactam (2.4)	Vancomycin (0.41)
Cefepime (2.04)	Amikacin (0.54)
Levofloxacin (1.6)	Gentamicin (0.30)
Penicillin "G" (>5)	
Imipenem (1.01)	

ABSCR Antibiotics Bile/Serum Concentration Ratio

- úprava ATB terapie podle kultivace

Akutní cholangitida

TERAPIE:

- **ERCP**- terapeutická/diagnostická metoda, zlatý standard
 - extrakce kamenů, zavedení stentu
 - výkon bezpečný u starších pacientů, pacientů v kritickém stavu
 - riziko pankreatitidy, perforace žlučových cest
- **Chirurgické metody**- pokud nelze endoskopovat
 - resekabilní tumory

Zdroje

- Aboelsoud M. et al. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Gastroenterology Review* 2018. 13(1)
- Alizadeh A.H.M. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017. Vol.5: 404-413
- Bojková M. et al. Bolest u chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu- možnosti léčby. *Vnitřní lékařství* 2014. 60(3): 205-211
- Čečka F. et al. Paliativní chirurgická léčba nádorů pankreatu a periampulární oblasti. *Klinická onkologie* 2012. 25(2): 117-123
- Hakl M., Michálek P. Sympatikové blokády v léčbě bolesti. *Zdravi.euro.cz* 2013
- Kiriyama S. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. *Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatitis Science* 2018. 25: 17-30
- Macášek J. Pruritus. *Interní Med.* 2001. 13 (6): 247-249
- Nomura Y. Shira, Hatakeyama K. Cholangitis in malignant biliary obstruction. *British Journal of Surgery* 1998. 407
- Pánková R. Diferenciální diagnostika pruritu. *Čes-slov Derm* 2012. 87 (4): 130-135
- Slováček L. et al. Obstrukční ikterus- jeden z časných příznaků karcinomu hlavy pankreatu. *Vojenské zdravotní listy* 2004. roč. LXXIII (3)
- Sochor M., Zavadová I., Sláma O., et al. Paliativní péče v onkologii. Praha: Mladá fronta 2019, 446s
- Tenora J. Patologie žlučových cest a možnosti léčby (intervenční radiologie). Olomouc 2018. 47s
- Wyse M. J. et al. Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how?. *World Journal of Gastroenterology* 2014. 20(9): 2186-2192
- <https://www.wikiskripta.eu/w/Ikterus>

Děkují za pozornost

