

Zbigniew Zylicz

Palliativzentrum Hildegard, Bazylea, Szwajcaria

Opieka paliatywna nad chorym z rakiem trzustki

Palliative care for the patients with pancreatic cancer

Streszczenie

Rak trzustki jest jednym z częściej występujących nowotworów przewodu pokarmowego. Jego rozpoznanie poprzedzone może być objawami bólowymi, świądem, zakrzepicą, a niekiedy depresją. Leczenie bólu w przebiegu raka trzustki polega nie tylko na blokadzie splotu trzewnego. Ważne są odpowiednio dobrane opioidy i leki wspomagające. Świąd, który czasem komplikuje przebieg choroby, można leczyć udrożnieniem przewodów żółciowych, a także lekami antydepresyjnymi hamującymi zwrotny wychwyt serotoniny. W artykule omawiane są nie tylko mechanizmy powstawania objawów towarzyszących rakowi trzustki, ale i ich leczenie.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4: 145–151

Słowa kluczowe: rak trzustki, ból, świąd, cholestaza, analgetyki, opioidy, zakrzepica żył, depresja psychiczna, objawy paraneoplastyczne

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most common cancers of gastrointestinal tract. Diagnosis of this cancer is sometimes preceded by pain, pruritus, thrombosis and depression. Treatment of pain does not depend only on the coeliac plexus block. In the treatment most important are well chosen opioids and co-analgesics. Pruritus, which sometimes complicates the course of disease, is being treated by stenting of the common bile duct but also drugs inhibiting serotonin uptake. In this article management of different symptoms based on their specific mechanisms has been discussed.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4: 145–151

Key words: pancreatic cancer, pain, pruritus, itch, analgesics, opioids, venous thrombosis, psychological depression, paraneoplastic symptoms

Wstęp

Rak trzustki jest jednym z częstszych raków przewodu pokarmowego i jest odpowiedzialny za 5–10% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Rak trzustki wywodzi się niemal zawsze z nabłonka przewodów trzustkowych, a nie z komórek gruczołów trzustkowych. Wyróżniamy gruczolakoraki i wyspiaki. Tych ostatnich jest tylko kilka procent, więc rozważania w tym artykule ogranicza się do gruczolakoraków.

Raka trzustki rozpoznaje się wyjątkowo późno. Jeżeli dotyczy on głowy trzustki (60–70% wszystkich raków trzustki), to pierwszym objawem jest często bezbolesna żółtaczka. W przypadku raków trzonu i ogona trzustki pierwszymi objawami może być ból. Poza tym nowotworom trzustki towarzyszy szereg trudnych do leczenia objawów, które nasilają się w miarę postępu choroby: bardzo nasilone wyniszczenie nowotworowe, brak łaknienia, świąd, nudności i wymioty, zakrzepica żył, a także depresja psychiczna.

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Zylicz

Palliativzentrum Hildegard, Basel 4020, Szwajcaria

e-mail: ben.zylicz@pzh.ch



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 4, 145–151

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Objawy te, a także ich leczenie będą przedmiotem poniższego omówienia.

Rokowanie

Rozpoznanie raka trzustki we wczesnej fazie choroby pozwala na usunięcie guza trzustki i całej dwunastnicy. Rzadko jednak dochodzi do wczesnego wykrycia tego nowotworu. W ostatnich latach nastąpił duży postęp wiedzy i doświadczenia w zakresie raka trzustki i chociaż przeżycie chorych wydłużyło się o kilka miesięcy [1], choroba ta nadal jest w wielu przypadkach niewyleczalna. Tylko 4% chorych po rozpoznaniu przeżywa 5 lat [1]. W literaturze onkologicznej najwięcej jest materiałów dotyczących leczenia paliatywnego (najczęściej chemio- i immunoterapii). Leczenie objawów, w tym bólu, traktowane jest w literaturze zdawkowo.

Wczesne objawy raka trzustki

Rozpoznanie raka trzustki najczęściej dokonuje się na podstawie jednego z dwóch objawów: niebolesnej żółtaczki lub bólu w nadbrzuszu. Dotychczas uważano, że ból pojawia się dopiero wtedy, kiedy dojdzie do niedrożności przewodów trzustkowych i żółciowych. Wczesna obecność makrofagów, a także okołonerkowe naciekanie guza [2–4] sugerują co innego. Wydaje się, że we wczesnych stadiach choroby, z niewiadomych przyczyn, aktywowane jest centralne/endogenne łagodzenie bólu poprzez endogenne opioidy. U myszy z rozwijającym się rakiem trzustki i niewykazującej znamion bólu trzewnego podanie naloksonu powoduje silne objawy bólowe [5]. Prawdopodobnie w wielu przypadkach klinicznych objawy bólowe spowodowane rakiem trzustki występują dopiero, kiedy efektywność endogennej analgezji zostanie wyczerpana.

Inne wczesne objawy towarzyszące rakowi trzustki to utrata apetytu, świąd, zaburzenia psychiczne, zaburzenia czynności jelit, a także wstręt do palenia czy picia kawy. W badaniu na 305 chorych z rakiem trzustki porównano występowanie tych wczesnych objawów z 305 chorymi na nienowotworowe choroby [6]. Tylko świąd, utrata łaknienia i wstręt do palenia papierosów znacząco częściej występowały u chorych na raka trzustki. Objawy te można więc uznać za wskazania do dalszych badań i ewentualnego wcześniejszego rozpoznania.

Ból

Od lat leczenie bólu w przebiegu raka trzustki jest niemal synonimem blokady splotu trzewnego

i w opracowaniach nie wymienia się prawie zupełnie innych metod leczenia. Inwazyjnych metod zwalczania bólu w przebiegu tego nowotworu jest bardzo dużo, co sugeruje, że żadna z nich nie jest doskonała i że są one zależne od poszczególnych ośrodków i terapeutów, ich zdolności i sprawności technicznej. Metody te bardzo trudno ze sobą porównywać. W tym artykule skoncentrowano się wyłącznie na leczeniu paliatywnym i objawowym chorych na raka trzustki. Autor nie omawia w szczegółach nowych i najnowszych metod inwazyjnych, ale umieszcza je w kontekście wszystkich dostępnych metod leczenia i rozważa ich wady i zalety.

Rodzaje zespołów bólowych w raku trzustki

Za typową w momencie rozpoznania raka głowy trzustki uważa się „bezbolesną żółtaczkę” [7]. W rzeczywistości w raku głowy trzustki w momencie rozpoznania ból odczuwa „tylko” 72% chorych, podczas gdy w rakach trzonu i ogona trzustki ból odczuwa 87% chorych. Rak głowy trzustki jest odczuwany po prawej stronie nadbrzusza — odpowiedzialne są za to nerwy trzewne po prawej stronie przekazujące sygnały bólowe do przykręgowych splotów współczulnych Th_{6-11} po prawej stronie. Objawia się to najczęściej hiperalgezią i/lub allodynią po prawej stronie, w dermatomach Th_{8-10} . Z kolei proces nowotworowy w trzonie trzustki odczuwany jest w środku nadbrzusza, a sygnały bólowe przekazywane są przez prawy nerw trzewny, ale do splotów współczulnych po obydwu stronach kręgosłupa. Proces w ogniu trzustki odpowiedzialny jest za ból w lewej części nadbrzusza i po lewej stronie pleców. Spowodowane jest to przekątnictwem bólowym poprzez lewy nerw trzewny przesyłający impulsy nerwowe do splotów TH_{6-L_1} a także podrażnienie nerwów podżebrowych (Th_{9-12}) po lewej stronie (tab. 1).

U myszy z rakiem trzustki zaobserwowano w trakcie rozwoju raka następujące zjawiska: zwiększenie gęstości naczyń włosowatych w trzustce, zwiększenie gęstości makrofagów, zwiększenie aktywności czynnika wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*) i zwiększenie gęstości sieci włókien sympatycznych [3]. Oznacza to, że naciekanie trzustki powoduje wczesne uaktywnienie (sensytyzację) zakończeń nerwowych w trzustce i ich proliferację.

Pod wpływem czynników naśladujących NGF produkowanych w komórkach nowotworowych, a także komórek zrębu tkanki nowotworowej dochodzi do przemodelowania sieci czuciowych i sympatycznych włókien nerwowych. Bardzo często dochodzi do powstania nerwiaków na zakończeniach nerwowych. Leczenie bólu w przebiegu choroby nowotworowej powinno być skierowane na zahamowanie procesu

Tabela 1. Zespoły bólowe spotykane w przebiegu raka trzustki (zmodyfikowane na podstawie Foley [7])

Zespoły zależne od naciekania guzem
Guz głowy trzustki z kompresją lub bez dróg żółciowych i/lub dwunastnicy
Guz w głowie lub trzonie trzustki z kompresją lub naciekaniem żołądka
Guz naciekający okolice trzustki z inwazją okolicznych struktur nerwowych włącznie z nerwami międzyżebrowymi i/lub przestrzenią nadoponową rdzenia kręgowego
Guz trzustki powodujący niedrożność naczyń wrotnych, a także kompresję nerwów
Naciekanie błony otrzewnowej z niedrożnością lub bez niedrożności jelita grubego, często przebiega razem z wodobrzuszem
Naciekanie wątroby / torebki wątrobowej

modelowania sieci włókien nerwowych i tworzenia nerwiaków [8].

Oprócz bólu spowodowanego naciekaniem guza często występują bóle spowodowane leczeniem guza — po chirurgii czy po chemioterapii. Do tych bólów należy zaliczyć neuropatie spowodowane niektórymi chemioterapeutykami. Omówienie tych objawów nie będzie ujęte w tym artykule.

Ból spowodowany rakiem trzustki jest więc niemal zawsze bólem mieszanym: somatycznym i neuropatycznym. W zaawansowanej chorobie może przeważać ból neuropatyczny spowodowany naciekaniem okolicznych nerwów.

Blokada splotu trzewnego

Efekt przeciwbólowy blokady splotu trzewnego na początku lat 90. był cały czas nieustalony [9].

W niewielkim badaniu porównawczym u 10 chorych z rakiem trzustki cierpiących z powodu bólu wykonano blokadę splotu trzewnego, a innych chorych (11 osób) leczono morfiną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Wielkość badanej grupy była zbyt mała, żeby wykazać, że blokada daje lepsze wyniki niż leczenie morfiną. Blokadą można jednak polepszyć jakość życia chorych przez to, że będą oni potrzebowali mniej opioidów i będą w mniejszym stopniu doświadczali działań ubocznych tych leków [10]. Podobne rezultaty uzyskał Mercadante [11].

W trzech grupach po około 20 pacjentów porównano leczenie bólu przy pomocy blokady splotów współczulnych, NLPZ i morfiny (grupa I i II) z leczeniem tylko farmakologicznym przy pomocy NLPZ i morfiny (grupa III). Różnica pomiędzy grupą I i II polegała na różnej wysokości dawki morfiny (mniej lub więcej

niż 90 mg/dzień). Po obserwacji bólu i jakości życia przez 8 tygodni wykazano, że w grupach I i II zużycie opioidów, a także wskaźniki bólu i jakości życia były znacząco lepsze niż w grupie III [12]. To badanie nie odpowiada jednak na pytanie, jak zacząć leczenie.

Aby ocenić strategię leczenia — najpierw blokada, a potem farmakologia czy odwrotnie — 60 chorych z rakiem trzustki cierpiących z powodu bólu zakwalifikowano do jednej z dwóch grup badawczych. W pierwszej grupie leczono ból najpierw farmakologicznie, a potem, jeżeli już nie można było inaczej, zastosowano blokadę splotu trzewnego. W drugiej grupie najpierw robiono blokadę, a potem leczono farmakologicznie. Okazuje się, że grupa leczona najpierw farmakologicznie w sumie odczuwała mniej bólu, używała mniej opioidów i ich jakość życia była lepsza. Obserwacje prowadzono przez długi okres czasu, aż do 12 miesięcy [13].

Często objawy bólowe w przebiegu raka trzustki nasilają się po jedzeniu, a także po podaniu enzymów trzustkowych (patrz dalej). Może to świadczyć o naciekaniu tylnej ściany żołądka, a także o owrzodzeniu żołądka spowodowanego naciekaniem. Leczeniem z wyboru jest obniżenie wydzielania kwasu żołądkowego inhibitorami pompy protonowej, a także zatrzymanie podawania enzymów trzustkowych. Dieta powinna być lekkostrawna, beztłuszczowa, podawana często i w niewielkich porcjach.

Większość pacjentów z objawami bólowymi jest zwykle leczona opioidami. Nie mamy żadnych danych pochodzących z kontrolowanych prób klinicznych świadczących o wyższości jednego opioidu nad drugim. Pragmatycznie wydaje się, że najlepszym wyborem jest zastosowanie silnych opioidów o mniejszym potencjale zapierającym, a to dlatego, że zaparcia mogą w znacznym stopniu nasilić objawy bólowe. Jeśli chory otrzymuje fentanyl lub buprenorfinę w plastrach, nie wolno zapominać o zabezpieczeniu go w krótkodziałający opioid.

Wydaje się, że w raku trzustki dużą rolę w powstawaniu objawów bólowych mają endogenne opioidy. We wczesnych stadiach mogą one powodować „endogenną analgezę” i zapobiegać wczesnemu wykrywaniu nowotworu. W zależności jednak od rodzaju produkowanych endogennych opioidów peptydy te mogą powodować świąd cholestatyczny (patrz dalej), a być może także stan „endogennej hiperalgezji opioidowej”. W tych dwóch ostatnich przypadkach zasadnym byłoby użycie buprenorfiny. Lek ten ma bardzo wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych, a przez to działa jak antagonistą wobec endogennych opioidów, nie dopuszczając ich do wiązania z receptorem. Teoria ta nie jest oparta na badaniach, a jedynie na obserwacjach

klinicznych. Buprenorfina wydaje się być skuteczna w leczeniu świądu cholestatycznego [14, 15], chociaż brak jest jeszcze na to dowodów klinicznych.

Najczęściej do leczenia analgetykami dodaje się inhibitory kanałów wapniowych: gabapentynę lub pregabalinę, zaczynając od niewielkich ich dawek. Rola antycholinergicznym środków rozkurczających w rodzaju butyl-skopolaminy nie jest potwierdzona danymi z prób klinicznych. W przypadku silnych bólów skurczowych, niedających się opanować w inny sposób, korzystne jest zastosowanie parenteralne pochodnych oktreotydu [16, 17]. Leczenie to jest szczególnie skuteczne w przypadku szybko narastającej niedrożności przewodu pokarmowego i towarzyszących jej nudności i wymiotów (patrz dalej).

Rola niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest kontrowersyjna. Przy dobrze funkcjonującym przewodzie pokarmowym, a także przy niezaburzonej czynności nerek korzystne jest stosowanie wraz z opioidami leków z grupy NLPZ. Jednak w bardziej zaawansowanych stadiach leki te należy odstawić z powodu możliwości powstania owrzodzeń żołądka, nasilania nudności i wymiotów, a także ze względu na niebezpieczeństwo niewydolności nerek. Odstawienie NLPZ może spowodować nasilenie się objawów bólowych. Prosty paracetamol i metamizol dają porównywalne efekty przy mniejszym niebezpieczeństwie działań ubocznych.

Inne objawy

Inne objawy, które wymagają leczenia paliatywnego w przebiegu raka trzustki to świąd, skłonność do zakrzepicy żył głębokich, a także depresja psychiczna (tab. 2). Te trzy objawy, choć niewystępujące tak często jak ból, są bardzo trudne do leczenia i wymagają ciągłego nadzoru lekarza medycyny paliatywnej.

Świąd w przebiegu cholestazy

Dawniej uważano, że przyczyną świądu w przebiegu cholestazy jest nagromadzenie w skórze soli

Tabela 2. Niebólowe objawy towarzyszące rakowi trzustki [19]

Nudności i wymioty, czasem krwawe
Wyniszczenie nowotworowe
Żółtaczka, najczęściej niebolesna
Zapalenie dróg żółciowych, zapalenie otrzewnej
Świąd
Zakrzepica żył i zatorowość płucna
Wodobrzusze
Niedoczynność trzustki (egzokrynną i endokrynną)
Depresja psychiczna

kwasów żółciowych [18]. Potem okazało się, że nie ma zależności liniowej pomiędzy stężeniem kwasów żółciowych w skórze a świądem. Argumentem przemawiającym za rolą kwasów żółciowych było działanie przeciwświądowe leku wiążącego kwasy żółciowe (ale także wiele innych potencjalnych pruritogenów) — cholestyraminy. Lek ten jest zwykle nieskuteczny w przypadku żółtaczki mechanicznej, dlatego że wiązanie pruritogenów odbywa się w dwunastnicy, do której nie dociera żółć (odbarwiony stolec). Inna, bardziej nowoczesna teoria mówi, że pod wpływem zatrzymania żółci w wątrobie dochodzi do syntezy różnych peptydów opioidowych, które z jednej strony mogą doprowadzić do analgezji (bezbolesna żółtaczka), z drugiej — mogą nasilić świąd i spowodować hiperalgezę. Rzeczywiście, podanie pacjentom z tą postacią świądu naloksonu zlikwiduje świąd, ale doprowadzi do zespołu odstawienia opioidów, a także do bólu, czyli tak zwanego odwrócenia analgezji [20]. Stąd w leczeniu tego rodzaju świądu u chorych bez nowotworu stosuje się nalokson i naltrekson [21]. Najnowsza teoria dotycząca mechanizmu powstawania świądu w przebiegu cholestazy dotyczy obecności enzymu autotaksyny [22]. Według tej teorii synteza endogennych opioidów jest w cholestazie tylko epifenomenem, a nie przyczyną świądu.

Nie znając dokładnie mechanizmu powstawania świądu w przebiegu cholestazy, możemy go skutecznie leczyć założeniem stentu [23]. W przypadku przerzutów guza do wątroby i wystąpienia żółtaczki założenie stentu może być nieskuteczne z powodu zatrzymania wydalania żółci wyżej, na poziomie mniejszych rozgałęzień kanalików żółciowych. Z porównań z innymi chorobami wynika, że istnienie żółtaczki (poziom bilirubiny) nie jest warunkiem koniecznym do powstania świądu. Najważniejszym wykładnikiem cholestazy i świądu jest aktywność fosfatazy alkalicznej.

Inną, skuteczną metodą leczenia świądu w przebiegu cholestazy jest zastosowanie leków hamujących zwrotny wychwyt serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Chodzi tu o leki przeciwdepresyjne z tej grupy: sertralinę, paroksetynę i fluwoksaminę. Ich skuteczność wykazano w badaniach klinicznych [24–26]. Najczęściej jednak ze względu na to wskazanie stosuje się lek nieprzebadany klinicznie — mirtazapinę [27], ponieważ nie powoduje ona na początku leczenia nudności i wymiotów, a stosowana na noc, poprawia sen. Mechanizm działania tych leków w świądzie cholestatycznym jest nieznan.

Tradycyjne stosowanie silnych leków przeciwhistaminowych jest nieskuteczne. Kontrowersyjne także

jest stosowanie innych leków o działaniu przeciwo serotoninowym, a mianowicie setronów. Pomimo wielu opublikowanych przypadków klinicznych, ich działania nie udało się ustalić w kontrolowanych badaniach klinicznych [28, 29]. Wydaje się jednak zasadne stosowanie tych leków (np. podskórnie ondansetronu) w przypadku, kiedy chory już nie potyka i cierpi z powodu silnego świądu.

W leczeniu świądu bardzo ważne jest smarowanie skóry tłustymi maściami bez dodatków zapachowych nawet 6 razy dziennie.

Nudności i wymioty

Zaburzenie czynności przewodu pokarmowego, a także stosowanie wielu leków, na przykład analgetycznych, może doprowadzić do zaburzenia motoryki żołądka, dwunastnicy i jelit. Może się do tego przyczynić także narastająca niewydolność nerek. W większości przypadków raka głowy trzustki dochodzi do niewydolności egzokrynnej tego narządu. W takiej sytuacji pacjent nie ma apetytu, nie je, a zjedzony pokarm zalega długo w żołądku. Sprzyja to nudnościom i wymiotom. U jednej z pacjentek z rakiem trzustki, która po udrożnieniu przewodów żółciowych żyła jeszcze długi czas, nudności i wymioty leczono bez skutku przez ponad rok niesamowicie drogim ondansetronem. Podanie w czasie spożywania pokarmu enzymów trzustkowych zlikwidowało nudności niemal od razu. Chora w tym czasie była już w stanie skrajnego wyniszczenia [30]. Enzymy trzustkowe należy odstawić, jeżeli po ich zastosowaniu chory będzie odczuwał ból w żołądku. Może to świadczyć o owrzodzeniu śluzówki żołądka i naciekanu żołądka przez nowotwór. Skuteczność enzymów trzustkowych w zwalczaniu objawów ze strony przewodu pokarmowego została dowiedziona klinicznie [31].

Podstawą leczenia przeciwwymiotnego jest stosowanie metoklopramidu w odpowiednich dawkach. U chorych z bardzo nasilonymi nudnościami lek należy najpierw podać parenteralnie. Jeżeli użycie metoklopramidu powoduje wymioty paradoksalne (przy niedrożności żołądka lub dwunastnicy), lek ten należy odstawić i zamienić na lewomepromazyne w niskich dawkach (np. 6,25 mg podskórnie co 4 godziny) podawaną podskórnie. Lewomepromazyne działa centralnie na kilka różnych rodzajów receptorów [32].

Zakrzepica żył

Już wiele lat temu zauważono, że u chorych, którzy cierpią z powodu zakrzepicy żył może zostać w przyszłości rozpoznany nowotwór — najczęściej spodziewano się raka trzustki. Zjawisko to nazwano objawem Trusseau dla upamiętnienia smutnego faktu, że ten znany francuski lekarz sam u siebie rozpoznał

ten objaw tuż przed rozpoznaniem raka trzustki. Zjawisko to nazwano też „wędrującą zakrzepicą żył” (*thrombosis migrans* [33]), bo rzeczą charakterystyczną jest, że zakrzepica żył pojawia się i znika tylko po to, żeby pojawić się w innym miejscu. Częstość jej występowania w przebiegu raka trzustki ocenia się na 17–57% [34]. W przebiegu raka trzustki traktowana jest jak zjawisko paraneoplastyczne. Wiadomo, że guz wydziela specjalne czynniki prozakrzepowe [35]. Leczenie zakrzepicy tego rodzaju musi być bardzo intensywne. Najczęściej stosuje się stosunkowo wysokie dawki frakcjonowanej heparyny w codziennych wstrzyknięciach podskórnych. Leczenie pochodnymi kumaryny obarczone jest częstymi krwawieniami, które trudno zatamować. Często te krwawienia odbywają się do zmartwiałych przerzutów do wątroby, co czasem powoduje objawy ostrego brzucha. Nie należy też używać nowszych leków przeciwzakrzepowych (inhibitorów czynnika Xa). Dotychczasowe doświadczenie kliniczne z tymi lekami sugeruje, że w obecności guzów nowotworowych leki te powodują potencjalnie śmiertelne krwawienia, których nie udaje się zatrzymać.

Depresja

Depresja psychiczna, podobnie jak zakrzepica, jest zjawiskiem paraneoplastycznym i została opisana już wiele dziesiątków lat temu. Dopiero od niedawna wiadomo, że jej przyczyną są substancje wydzielane przez guza, a także odpowiedź immunologiczna organizmu na obecność guza. W tym zakresie wymienia się interleukinę-6 (IL-6), która wydaje się czynnikiem sprawczym w depresji. Chorzy cierpią na depresję wiele miesięcy przed rozpoznaniem nowotworu [36]. Leczenie tej postaci depresji jest zależne od aktywności guza i jest niekiedy bardzo trudne. Tradycyjne leki przeciwdepresyjne działają słabo albo w ogóle, co zasadniczo zwiększa cierpienie chorego.

Niedrożność przewodu pokarmowego

W niektórych przypadkach raka trzustki dochodzi do niedrożności przewodu pokarmowego, najczęściej wysokiej. Zazwyczaj odbywa się to na wysokości odźwiernika i/lub dwunastnicy. Niedrożność tę charakteryzują obfite wymioty występujące jakiś czas po spożyciu pokarmów czy przyjęciu płynów. Wymioty mogą być czasem krwawe. Niedrożność może powoli narastać, a może także wystąpić w trybie ostrym. W niedrożności wysokiej może być konieczne założenie sondy żołądkowej dla odbarczenia. Jeżeli chory miał założoną wcześniej gastrostomię w celu żywienia, można jej także użyć dla odbarczenia. Choremu w takiej sytuacji można pozwolić na przyjmowanie dużych ilości płynów, które krótko potem opuszczają

żołądek poprzez sondę. Płyny te pozwalają na ciągłe nawilżanie jamy ustnej i mogą przynajmniej na jakiś okres czasu ulżyć choremu w jego cierpieniu. Leki „wysuszające” z grupy antycholinergików są najczęściej nieskuteczne i powodują tylko zwiększenie suchości w jamie ustnej. Podawanie płynów parenteralnie może spowodować zwiększenie wydzielania żołądkowego i zwiększone wymioty. Oktreotyd działa przeciwsekrecyjnie — warunkiem jest dostępność co najmniej 50 cm jelita cienkiego. Używanie oktreotydu, który jest bardzo drogim lekiem, ogranicza się najczęściej do szybko narastającej niedrożności, gdzie może on przeciwdziałać obrzękowi wokół guza, a przez to zapobiegać dopełnieniu się niedrożności.

Podsumowanie

Tylko niewielu chorych z rakiem trzustki przeżywa pierwszy rok choroby. Większość chorych przez cały okres trwania choroby odczuwa dolegliwości i to nie tylko bólowe. Opieka paliatywna nad tymi chorymi jest bardzo ważna i powinna zostać rozpoczęta wcześniej. Zrozumienie mechanizmów powstawania bólu, a także świądu czy nudności i wymiotów pozwala na bardziej specyficzne leczenie. Wielu chorym udaje się ulżyć w ten sposób w cierpieniu. Bardzo często leczenie paliatywne może być stosowane wraz z leczeniem przyczynowym. Leczenie paliatywne uległo w ostatnich latach dużym zmianom. Przybyło kilka ważnych leków i otrzymano więcej informacji o nich na drodze prób klinicznych. Cały czas stosowanie wielu leków oparte jest bardziej na tradycji niż na dowodach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Vincent A., Herman J., Schulick R., Hruban R.H., Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607–620.
2. Ceyhan G.O., Michalski C.W., Demir I.E., Muller M.W., Friess H. Pancreatic pain. Best practice & research. *Clinical Gastroenterology* 2008; 22: 31–44.
3. Lindsay T.H., Jonas B.M., Sevcik M.A. i wsp. Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression. *Pain* 2005; 119: 233–246.
4. Demir I.E., Schorn S., Schremmer-Danninger E. i wsp. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *PLoS ONE* 2013; 8: e60529.
5. Sevcik M.A., Jonas B.M., Lindsay T.H. i wsp. Endogenous opioids inhibit early-stage pancreatic pain in a mouse model of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2006; 131: 900–910.
6. Gullo L., Tomassetti P., Migliori M., Casadei R., Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas* 2001; 22: 210–213.
7. Foley K.M. Pain syndromes and pharmacologic management of pancreatic cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1988; 3: 176–187.
8. Mantyh W.G., Jimenez-Andrade J.M., Stake J.I. i wsp. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience* 2010; 171: 588–598.
9. Sharfman W.H., Walsh T.D. Has the analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block been demonstrated in pancreatic cancer pain? *Pain* 1990; 41: 267–271.
10. Kawamata M., Ishitani K., Ishikawa K. i wsp. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 1996; 64: 597–602.
11. Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 1993; 52: 187–192.
12. de Oliveira R., dos Reis M.P., Prado W.A. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004; 110: 400–408.
13. Amr Y.M., Makharita M.Y. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic cancer: one-year follow-up. *The Clinical Journal of Pain* 2013; 29: 807–813.
14. Reddy L., Krajnik M., Zylicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 34: 455–456.
15. Krajnik M., Adamczyk A., Zylicz Z. Transdermal buprenorphine ameliorated pruritus complicating advanced hepatocellular cancer. *Adv. Palliative Medicine* 2007; 6: 83–86.
16. Ripamonti C., Panzeri C., Groff L., Galeazzi G., Boffi R. The role of somatostatin and octreotide in bowel obstruction: pre-clinical and clinical results. *Tumori* 2001; 87: 1–9.
17. De Conno F., Saita L., Ripamonti C., Ventafridda V. Subcutaneous octreotide in the treatment of pain in advanced cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1994; 9: 34–38.
18. Kremer A.E., Oude Elferink R.P., Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35: 89–97.
19. Horton J. Pain in pancreatic cancer: a medical oncologist's view. *Journal of Pain and Symptom Management* 1988; 3: 168–170.
20. Bergasa N.V., Alling D.W., Talbot T.L. i wsp. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123: 161–167.
21. Bergasa N.V. Treatment of the Pruritus of Cholestasis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2004; 7: 501–508.
22. Kremer A.E., van Dijk R., Leckie P. i wsp. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012; 56: 1391–1400.
23. Barkay O., Mosler P., Schmitt C.M. i wsp. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47: 526–531.
24. Mayo M.J., Handem I., Saldana S., Jacobe H., Getachew Y., Rush A.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674.
25. Zylicz Z., Krajnik M., Sorge A.A., Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 26: 1105–1112.
26. Stander S., Bockenholt B., Schurmeyer-Horst F. i wsp. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Dermato-Venereologica* 2009; 89: 45–51.
27. Davis M.P., Frandsen J.L., Walsh D., Andresen S., Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25: 288–291.
28. Jones E.A., Molenaar H.A., Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepato-Gastroenterology* 2007; 54: 1196–1199.

29. O'Donohue J.W., Pereira S.P., Ashdown A.C., Haigh C.G., Wilkinson J.R., Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1041–1045.
30. Zylicz Z., Krajnik M. Treatment of Nausea and Vomiting in Long Term Survivors of Pancreatic Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 21: 366–367.
31. Bruno M.J., Haverkort E.B., Tijssen G.P., Tytgat G.N., van Leeuwen D.J. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998; 42: 92–96.
32. O'Neill J., Fountain A. Levomepromazine (methotrimeprazine) and the last 48 hours. *Hosp. Med.* 1999; 60: 564–567.
33. Nusbacher J. Migratory venous thrombosis and cancer: mechanisms and clinical manifestations. *Progress in clinical cancer* 1967; 3: 151–156.
34. Shah M.M., Saif M.W. Pancreatic cancer and thrombosis. Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4–8, 2010. *Journal of the Pancreas* 2010; 11: 331–333.
35. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor -positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood* 2013; 122: 1873–1880.
36. Sebti J., Desseigne F., Saltel P. Prodromal depression in pancreatic cancer: Retrospective evaluation on ten patients. *Palliative & Supportive Care* 2014: 1–7.