

Wodobrzusze u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową: rozpoznawanie i leczenie

Ascites in patients with advanced carcinoma: diagnosis and treatment

Feliks Błaszczyk

Hospicjum Domowe i Poradnia Medycyny Paliatywnej przy Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu

Streszczenie

Wodobrzusze pojawiające się w chorobie nowotworowej stanowi ok. 10% wszystkich przypadków wodobrzusza i jest stwierdzane prawie w 50% wszystkich przypadków raka. Przyczyną wodobrzusza jest płyn wysiękowy bogaty w białko, będący doskonałym podłożem hodowlanym dla komórek nowotworowych i bakterii. W jamie otrzewnowej odkładają się komórki nowotworzenia, co skutkuje zablokowaniem naczyń limfatycznych i zaburzeniami reabsorpcji płynu. Wodobrzusze często jest prognostykiem terminalnego etapu rozwoju procesu nowotworowego. Średnia przeżycia po zdiagnozowaniu wodobrzusza waha się w zakresie od 7 do 13 tygodni.

Słowa kluczowe: wodobrzusze.

Abstract

Ascites in neoplastic diseases demonstrates in 10% of all ascites cases and in 50% in patients with cancer. Ascites is caused by exsudative liquid, rich in proteins, substrate for neoplastic cells and bacterias. Cancer cells appear in pleural space and obstruct lymphatics and disturb fluid reabsorption. The presence of ascites in a patient with malignancy often portends end-stage disease. The median survival after the diagnosis of malignant ascites ranges from 7 to 13 weeks.

Key words: ascites.

Adres do korespondencji:

Feliks Błaszczyk, Hospicjum Domowe i Poradnia Medycyny Paliatywnej przy Dolnośląskim Centrum Onkologii, pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

WSTĘP – PATOMECHANIZM WODOBRZUSZA

Gromadzenie się płynu w przestrzeni pozanaczyniowej skutkuje spadkiem nerkowego przepływu krwi i w konsekwencji doprowadza do retencji sodu i wody przez nerkę. Zjawisko to powoduje narastanie gromadzenia płynu w przestrzeniach pozanaczyniowych [1, 2]. Postępowanie w puchlinie może być dwutorowe: ograniczenie podaży płynów oraz sodu lub podawanie leków diuretycznych. Zalecenia dietetyczne zmierzają do ograniczenia dziennego spożycia sodu do poziomu poniżej 2 g/dobę oraz zmniejszenia spożycia płynów [3–5]. Sytuacja może się skomplikować, kiedy pacjent jednocześnie przechodzi chemioterapię, co powoduje dożylną zwiększoną podaż płynów. Postępowanie medyczne powinno więc zmierzać do pogodzenia ograniczenia

podażą płynów (puchlina) ze stosowanym leczeniem systemowym nowotworu (chemioterapia).

Kolejnym krokiem jest zastosowanie diuretyków. Leki te są łatwe w podawaniu, ponadto pacjent może je brać sam wg wskazań lekarza. Doustna droga podania jest również wygodna. Diuretyki dalszego odcinka pętli nefronu typu spironolakton z reguły są lekami pierwszego rzutu. Dawkowanie zwykle rozpoczyna się od 25–50 mg dziennie do nawet 200 mg na dobę. Spironolakton jednak często jest niewystarczający lub też nie działa zbyt szybko. W takiej sytuacji pomocny okazuje się furosemid w dawkach ok. 20 mg na dobę [6–8].

Maksymalny poziom reabsorpcji płynu puchlinowego wynosi ok. 930 ml dziennie, w związku z czym pacjenci powinni zostać poinformowani o stałej, codziennej kontroli swojej wagi. Dobowe

spadki nie powinny być większe niż 0,5–1 kg. Zbyt wysoki poziom diurezy może skutkować obniżeniem ciśnienia (hipotensją), obniżeniem objętości płynu krążącego w układzie, azotemią i zaburzeniami elektrolitowymi (zwłaszcza hiperkalemia w wypadku stosowania spironolaktonu i hipokalemia w wypadku stosowania furosemidu).

Chociaż diuretyki są podawane przez wielu lekarzy w celu kontroli poziomu płynu puchlinowego ze względu na łatwość stosowania, to niestety nie są zbyt skuteczne [9, 10]. Puchlina na tle nowotworowym słabo reaguje na te leki.

Płyn w jamie otrzewnowej często jest objawem nowotworu złośliwego w obrębie jamy brzusznej i świadczy o krótkim przewidywanym czasie przeżycia (10% jednorocznych przeżyć). Zahamowanie gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej może poprawić komfort życia, a nawet je przedłużyć.

W warunkach fizjologicznych ilość płynu w jamie otrzewnowej stanowi wynik różnicy między procesem wytwarzania i wchłaniania płynu. Fizjologicznie stan ten jest w równowadze. Do akumulacji płynu w jamach ciała dochodzi w wyniku nadprodukcji lub upośledzenia jego drenażu. Produkcja płynu zależy od wielu czynników, m.in. od ciśnienia onkotycznego, ciśnienia wrotnego, dystrybucji sodu i wody w organizmie. Badania *in vivo* wykazały, że naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), który jest czynnikiem angiogenezy obecnym w większości guzów, przyczynia się do wzrostu produkcji płynu i wpływa na rozwój puchliny [11–13]. Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu jest pojedynczym największym czynnikiem tworzenia się wodobrzusza. Naczyniowy czynnik przepuszczalności (*vascular permeability factor* – VPF) jest mediatorem współodpowiedzialnym za szybkość gromadzenia się płynu w jamie brzusznej. Metaloproteinazy macierzy (*matrix metalloproteinases* – MMPs) służą komórkom guza do niszczenia i przebudowywania zrębu tkankowego w procesie szerzenia się przerzutów. Wysokie wartości metaloproteinazy sugerują większą zdolność do przerzutowania raka. Inną istotną przyczyną gromadzenia się płynów może być niedrożność małych naczyń limfatycznych i/lub przewodu piersiowego spowodowana naciekiem lub zatorami nowotworowymi. Również ucisk guza na żyły wątrobowe upośledzający ich drożność może być niezależną przyczyną wodobrzusza (zespół Budda i Chiariego). Inne mediatory, takie jak interleukina 2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF), interferon α , mają mniejsze znaczenie. Gromadzenie się białek w jamie otrzewnowej zmniejsza różnice między ciśnieniem onkotycznym w surowicy a ciśnieniem jamy otrzewnowej, co w konsekwencji zmniejsza filtracje do naczyń limfatycznych. Najczęstszymi

nowotworami będącymi przyczyną wodobrzusza są nowotwory żołądka i jelit oraz narządów miednicy małej, pojedynczym najczęstszym typem nowotworu odpowiedzialnym za wodobrzusze jest rak jajnika.

ROZPOZNIANIE WODOBRZUSZA

Wodobrzusze najłatwiej wykryć podczas badania fizykalnego i często jest ono objawem patologii w jamie brzusznej. Z badań obrazowych przydatne są rentgenogram (RTG) jamy brzusznej na stojąco, ultrasonografia (USG) i tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej. W celu rozpoznania przyczyny puchliny wodnej należy nakłuć jamę brzuszną i pobrać płyn do badania cytologicznego, biochemicznego i mikrobiologicznego. Tło infekcyjne należy wziąć pod uwagę, jeśli badanie wykaże obecność ponad 250 granulocytów obojętnochłonnych w 1 ml. Obecność amylazy w płynie wskazuje na pochodzenie trzustkowe lub perforację jelita. Obecność kwasu sialowego, telomerazy i ludzkiej gonadotropiny β świadczą o toczącym się procesie nowotworowym w obrębie jamy brzusznej. Biorąc pod uwagę przyczynę nowotworową wodobrzusza, przydatną metodą potwierdzającą proces nowotworowy jest oznaczenie markerów nowotworowych. Najczęściej oznacza się antygen rakowo-płodowy (*carcinoembryonic antigen* – CEA), antygen raka jajnika 125 (*carbohydrate antigen 125* – CA 125) i α -feto-proteinę (AFP), jednocześnie pamiętając o badaniu cytologicznym płynu. Przed podjęciem decyzji odnośnie do terapii powinno się uzyskać materiał histologiczny potwierdzający rodzaj i typ nowotworu. W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać badanie laparoskopowe, biopsję pod kontrolą TK lub USG.

Większość pacjentów z wodobrzuszem z uwagi na zaawansowanie choroby nowotworowej i zły stan ogólny kwalifikuje się do leczenia objawowego i paliatywnego. Najstarszą metodą terapeutyczną jest punkcja otrzewnej i ewakuacja płynu. Nie wszyscy pacjenci wymagają nakłucia jamy otrzewnowej. Jest to zabieg stosowany paliatywnie u pacjentów, u których wodobrzusze pogarsza jakość życia i ogranicza sprawność fizyczną. Punkcja jest stosunkowo prostym zabiegiem, podczas którego zwykle usuwa się 2–4 litrów płynu. W przypadku znacznego obrzęku jamy brzusznej ilość płynu może wynieść nawet 12 litrów. Przy ewakuacji 4–6 litrów następuje szybka i znacząca ulga. Ewakuacja ponad 6 litrów płynu może zwiększyć ryzyko wystąpienia hipowolemii, ale – z drugiej strony – wydłuża się wówczas czas do ponownej punkcji, co wiąże się z dłuższym czasem lepszego samopoczucia. U pacjentów starszych zaleca się częstsze punkcje, ale usuwanie mniejszej ilości płynów [14].

LECZENIE WODOBRZUSZA

Wskazaniami do przeprowadzenia punkcji są: ból, uczucie dyskomfortu, uczucie napięcia spowodowane rozciągnięciem powłok brzusznych, ponadto: duszność, mdłości i dyspepsja. Punkcja i ewakuacja płynu mogą doprowadzić do hipowolemii, a w ostrych przypadkach do zapaści i zaburzenia pracy nerek, co stanowi zagrożenie dla pacjenta. Usunięcie płynu spowoduje również obniżenie poziomu albumin i sodu. W miejscu po usunięciu kaniuli może dojść do przesączania się płynu przez pozostawiony otwór. To zjawisko jest przyczyną dyskomfortu pacjenta i może trwać od kilku dni do kilku tygodni. Rozwiązaniem problemu może być zastosowanie worka stomijnego. W każdym wypadku pacjent powinien zostać poinformowany i mieć świadomość ryzyka. W rzadkich przypadkach dochodzi do perforacji jelita, co stanowi dodatkową komplikację. Punkcja powinna być poprzedzona badaniem USG jamy brzusznej, zwłaszcza jeśli wodobrzusze nie zostało potwierdzone w badaniu klinicznym i niewykluczone jest, że objawy są skutkiem obstrukcji. W wypadku odwodnienia lub hipowolemii oraz gdy planuje się ewakuację większej ilości płynu (6 i więcej litrów), należy wykonać badania laboratoryjne w celu ustalenia poziomu albumin, mocznika i elektrolitów [15, 16].

Przeciwwskazaniami do przeprowadzenia nakłucia jamy brzusznej są lokalna lub uogólniona infekcja oraz istnienie podejrzenia koagulopatii (wskaźnik INR < 1,4 i ilość trombocytów < $40 \times 10^9/l$). Ewakuację płynu należy ograniczyć do nie więcej niż 4 litrów, gdy stężenie kreatyniny wynosi > 250 mmol/l, albumin < 30 g/l lub sodu < 125 mmol/l [17].

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM PO PUNKCJI

Puchlina z reguły pojawia się ponownie po pewnym czasie, zwykle po jednym do kilku tygodni. Diuretyki mogą zahamować lub opóźnić ponowne narastanie płynu w jamie otrzewnowej lub zmniejszą jego intensywność. Powtarzanie punkcji jest właściwym postępowaniem u osób z zaawansowaną chorobą. Przed wykonaniem punkcji pacjent powinien oddać mocz, należy mu zmierzyć ciśnienie krwi i zapisać jego wartość oraz przyjąć pozycję półleżącą. Jamę otrzewnową nakłuwamy w okolicy lewego dołu biodrowego. Po potwierdzeniu wcześniej miejsca nakłucia wypukłym tępym, znieczulamy je miejscowo. Ze względu na wysoką zawartość białka w płynie należy sprawdzać, czy kateter nie został zablokowany. W wypadku ewakuacji dużej ilości płynu (powyżej 6 litrów) należy wstrzymać podawanie diuretyków na 48 godzin przed zabiegiem, kontrolować ciśnienie krwi i puls co 30 minut

w trakcie zabiegu i co godzinę przez 6 godzin po zabiegu. Niekiedy podaje się dożylnie dekstran 70 w ilości 150 ml na każdy ewakuowany litr płynu w trakcie lub zaraz po zabiegu. Przetoka otrzewnowo-żylna może być w pewnych szczególnych warunkach alternatywą dla częstego usuwania płynu puchlinowego metodą drenażu [18–20].

Przetoka otrzewnowo-żylna, technika wprowadzona do terapii osób z chorobą alkoholową z zaburzeniami pracy wątroby, okazała się skuteczna u chorych z płynem puchlinowym. Technika została opracowana przez LeVeena. Osoby z zaawansowaną chorobą nowotworową objawiającą się nawracającym gromadzeniem się płynu mają z reguły krótki przewidywany średni czas przeżycia, wynoszący od kilku do kilkunastu tygodni, i mogą być leczeni regularnymi punkcjami. Natomiast kryterium zastosowania przetoki otrzewnowo-żylnej jest średni przewidywany czas przeżycia wynoszący minimum kilka miesięcy oraz nawracający szybko po ewakuacji płyn w jamie otrzewnowej [21–23]. Urządzenie LeVeena składa się z lejka z perforacją, który umieszcza się w jamie otrzewnowej. Kolejnymi elementami są lejek, który wprowadza się do żyły czczej górnej (*superior vena cava*), oraz zawór jednokierunkowy łączący oba elementy. Istnieją dwa typy przetok: przetoka LeVeena i typu Denver. Ten drugi typ charakteryzuje się obecnością jednokierunkowej pompy, której może użyć pacjent lub lekarz do przeczyszczenia zaworu bądź elementów przetoki. Zasada działania przetoki opiera się na wykorzystaniu zjawiska różnicy ciśnień między klatką piersiową a przestrzenią podoponową. W momencie wdechu ciśnienie w klatce piersiowej jest niższe, otwiera się jednokierunkowy zawór, pozwalając na zmianę gradientu ciśnienia między klatką piersiową a jamą brzuszną z 3–5 cm H₂O do 5–15 cm H₂O, co powoduje przepływ płynu z jamy do żyły czczej górnej i jego drenaż. Założenie przetoki wymaga zastosowania znieczulenia miejscowego oraz 3 nacięć umożliwiających umiejscowienie urządzenia [24, 25]. Według niektórych badań porównujących częste paracentezy do przetoki otrzewnowo-żylnej nie ma między nimi różnicy odnośnie do czasu przeżycia czy też znacznej poprawy jakości życia [9]. Efektywność kontroli wodobrzusza przy zastosowaniu przetoki określa się na ok. 62–88% czasu. Zawór wymaga przepłukiwania w celu zapobieżenia jego zablokowania. Dodatkowo można zastosować leki trombolityczne. Bezpośrednio po umieszczeniu zestawu LeVeena może dojść do zaburzeń pracy serca w wyniku gwałtownego obciążenia układu naczyniowo-sercowego znaczną ilością płynu pochodzącego z drenażu. Zaburzeń tego typu można uniknąć, przeprowadzając wcześniej zabieg paracentezy w powiązaniu z ewakuacją znacznej ilości płynu [10, 26].

Biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem komplikacji, opracowano kryteria, po spełnieniu których można rozważyć u pacjenta zastosowanie przetoki otrzewnowo-żylnej. Należą do nich: sytuacja, gdy celem zabiegu jest opieka paliatywna, przewidywany czas przeżycia dłuższy niż 3 miesiące, szybki proces gromadzenia się płynu puchlinowego nawet po ewakuacji znacznych ilości płynu, zbierający się płyn nie jest krwisty. Stany zapalenia otrzewnej, zaburzenia pracy nerek czy też serca są przeciwwskazaniami do założenia przetoki otrzewnowo-żylnej.

ZASADY POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU ZDIAGNOZOWANEGO WODOBRZUSZA

W wypadku gdy u pacjenta z nowotworem można przypuszczać puchlinę jako skutek np. raka jajnika lub raka żołądka, zawsze powinno się rozważyć leczenie zasadnicze chemioterapią. W wypadku symptomatycznej puchliny możliwości postępowania są ograniczone, np. można zmniejszyć nawadnianie pacjenta. Dodatkowo zastosowanie znajdujących diuretyki, takie jak spironolakton i furosemid. Przez cały czas pacjent musi być monitorowany. Pomocne jest również regularne kontrolowanie masy ciała pacjenta. Brak lub znikoma reakcja na terapię diuretykami przy występowaniu objawów pogarszających jakość życia, takich jak duszność, mdłości, dyspepsja oraz ból czy uczucie dyskomfortu, jest wskazaniem do zastosowania punkcji powłok brzusznych. Jeżeli dochodzi do częstego odtwarzania płynu puchlinowego, również należy rozważyć zastosowanie mechanicznej metody ewakuacji płynu. Użyta metoda będzie zależać od przewidywanego czasu przeżycia (*life expectancy*) pacjenta: przy czasie dłuższym niż 4 tygodnie można się posłużyć kateterem, natomiast u pacjentów, u których czas przeżycia wynosi ponad 3 miesiące i jednocześnie płyn puchlinowy nie jest krwisty, a także stan pacjenta na to pozwoli (nie ma zaburzeń pracy nerek czy też układu sercowo-naczyniowego), można wziąć pod uwagę założenie przetoki otrzewnowo-żylnej [27, 28].

PODSUMOWANIE

W postępowaniu mającym na celu usunięcie płynu (klasycznym przykładem jest rak jajnika, który ma silną predylekcję do tworzenia puchliny, a jednocześnie reaguje na leczenie cisplatyną) działania podejmowane przez lekarza powinny być poprzedzone oceną stanu zdrowia pacjenta i jego kondycją. Chociaż leki diuretyczne nie są bardzo skuteczne, to jednak zaleca się je, przynajmniej we

wczesnym stadium postępowania z puchliną. Zaletą diuretyków jest łatwość, z jaką można kontrolować ich działanie i modyfikować w czasie. W wypadku pacjentów, u których przewidywany czas życia jest stosunkowo krótki i jednocześnie ilość płynu puchlinowego jest znaczna, należy zastosować paracentezę. Zabieg taki powinno się powtarzać w miarę konieczności do czasu podjęcia innych niezbędnych kroków.

Dootrzewnowa terapia może być zastosowana tam, gdzie jest to możliwe, zwłaszcza w wypadku raka jajnika. U pacjentów ze stosunkowo długim przewidywanym czasem przeżycia, u których nowotwór słabo reaguje na chemioterapię, w leczeniu wodobrzusza można zastosować przetokę lub taki rodzaj kateteru, który umożliwia drenaż nadmiaru płynu.

PIŚMIENNICTWO

- Green T.H. Jr. Hemisulfur mustard in the palliation of patients with metastatic ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1959; 13: 383-393.
- Berkowitz R.S., Lahey S.J., Rodrick M.L. i wsp. Circulating immune complex levels in patients with molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 165-168.
- Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Ann Med* 1996; 28: 293-296.
- Almadrones L., Yerys C. Problems associated with the administration of intraperitoneal therapy using the Port-A-Cath system. *Oncol Nurs Forum* 1990; 17: 75-80.
- Davidson S.A., Rubin S.C., Markman M. i wsp. Intraperitoneal chemotherapy: analysis of complications with an implanted subcutaneous port and catheter system. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 101-106.
- Braly P., Doroshov J., Hoff S. Technical aspects of intraperitoneal chemotherapy in abdominal carcinomatosis. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 319-333.
- Markman M., Cleary S., Howell S.B., Lucas W.E. Complications of extensive adhesion formation after intraperitoneal chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 445-448.
- Piccart M.J., Speyer J.L., Markman M. i wsp. Intraperitoneal chemotherapy: technical experience at five institutions. *Semin Oncol* 1985; 12 (3 Suppl 4): 90-96.
- Lee C.W., Bociek G., Faught W. A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 96-101.
- Pockros P.J., Esrason K.T., Nguyen C. i wsp. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1302-1306.
- Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22.
- Senger D.R., Perruzzi C.A., Feder J., Dvorak H.F. A highly conserved vascular permeability factor secreted by variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 5629-5632.
- Zebrowski B.K., Liu W., Ramirez K. i wsp. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 373-378.
- Watson M., Lucas C., Hoy A., Back I. *Oxford Handbook of Palliative Care* 2005. Chapter 6: 269-271.
- Ostrowski M.J. An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions using intracavity bleomycin. *Cancer* 1986; 57: 721-727.

16. Casper E.S., Kelsen D.P., Alcock N.W., Lewis J.L. Jr. Ip cisplatin in patients with malignant ascites: pharmacokinetic evaluation and comparison with the IV route. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 235-238.
17. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy as treatment of ovarian carcinoma: why, how, and when? *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 533-539.
18. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy for malignant diseases of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 89-93.
19. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma. *Biomed Pharmacother* 1987; 41: 420-424.
20. Ozols R.F., Young R.C., Speyer J.L. i wsp. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 4265-4269.
21. Reinhold R.B., Lokich J.J., Tomaszefski J., Costello P. Management of malignant ascites with peritoneovenous shunting. *Am J Surg* 1983; 145: 455-457.
22. Roussel J.G., Kroon B.B., Hart G.A. The Denver type for peritoneovenous shunting of malignant ascites. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 235-240.
23. Edney J.A., Hill A., Armstrong D. Peritoneovenous shunts palliate malignant ascites. *Am J Surg* 1989; 158: 598-601.
24. Oosterlee J. Peritoneovenous shunting for ascites in cancer patients. *Br J Surg* 1980; 67: 663-666.
25. Greenway B., Johnson P.J., Williams R. Control of malignant ascites with spironolactone. *Br J Surg* 1982; 69: 441-442.
26. Parsons S.L., Lang M.W., Steele R.J. Malignant ascites: a 2-year review from a teaching hospital. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 237-239.
27. Ginès P., Titó L., Arroyo V. i wsp. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493-1502.
28. Runyon B.A. Patient selection is important in studying the impact of large-volume paracentesis on intravascular volume. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 371-373.