

Slabost in bruhanje pri napredovalem raku

Nausea and vomiting in advanced cancer

Sanjo Finderle*, Gašper Boltežar
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 88–95

Ključne besede: slabost, bruhanje, rak trebušne slinavke, paliativna oskrba

Key words: nausea, vomiting, pancreatic cancer, palliative care

POVZETEK

Slabost in bruhanje sta pogosta simptoma, ki se pojavljata v paliativni oskrbi napredovalega raka. Lahko sta povezana z boleznijo ali pa z zdravljenjem le te. Pri napredovalem raku se lahko pojavijo različni zapleti kot so gastropareza, obstrukcija prebavil, metabolne motnje, obstipacija in insuficienca nadledvičnice. Težje je obvladovati slabost, ki ni povezana z obstrukcijo. Onkološka združenja so izdala smernice za preprečevanje slabosti povezane s kemoterapijo, manj pa je raziskav o preprečevanju slabosti in bruhanja v paliativni oskrbi.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are very common symptoms in the palliative care of advanced cancer. The symptoms could be cancer related or treatment related. In the palliative setting there are many complications such as gastroparesis, gastrointestinal obstruction, metabolic disturbances and adrenal insufficiency. There is little research on management of these symptoms except the literature on chemotherapy induced nausea where guidelines exist.

*Sanjo Finderle, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

UVOD

Slabost je pogost simptom, ki se pojavlja pri napredovalem raku in vpliva na kvaliteto življenja (1). Za slabostjo trpi 20–30 % bolnikov z rakom, v zadnjem tednu življenja pa kar 70 % (2). Slabost je neprijeten občutek siljenja na bruhanje, ki se lahko pojavlja z ali brez sočasnega bruhanja. Pri bruhanju pride do ekspulzije želodčne vsebine skozi usta navzven zaradi kontrakcije trebušnih mišic in diafragme. Pri bljuvanju pa ne pride do ekspulzije želodčne vsebine.

Smernice za preprečevanje slabosti in bruhanja povezanega s kemoterapijo in radioterapijo presegajo obseg tega prispevka.

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Pri paliativni oskrbi bolnikov z napredovalim rakom je pomembno, da prepoznamo vzrok za nastanek slabosti in bruhanja, saj lahko tako izberemo najoptimalnejše zdravljenje. Uspeh zdravljenja je sicer omejen, saj gre ponavadi za multifaktorsko etiologijo. Kljub temu, da prospektivne raziskave niso potrdile superiornosti tega pristopa pred empiričnim izborom antiemetične terapije, se ga pogosto poslužujemo. Če želimo zdraviti na podlagi etiologije, pa moramo poznati patofiziološke mehanizme in živčne prenašalce, ki sodelujejo pri nastanku slabosti in bruhanja.

Kemoreceptorska sprožilna cona se nahaja na dnu četrtega ventrikla, izven krvnomožganske bariere, kar jo naredi dovzetno za metabolne in kemične sprožilce. V njej se nahaja več vrst receptorjev za acetilholin, dopamin, serotonin, kanabinoide in opioide. Center za bruhanje se nahaja znotraj krvnomožganske pregrade v podaljšani hrbtenjači. Vsebuje receptorje za acetilholin, dopamin, -aminobutirno kislino (GABA) in serotonin (3). Tu se srečajo tudi aferentna živčna vlakna iz kemoreceptorske sprožilne cone, glosofaringealnega in vagalnega živca ter iz splahnhičnih živcev. Znotraj gastrointestinalnega trakta se nahajajo dopaminski receptorji, ki vplivajo na motiliteto. Zra-

ven teh se nahajajo tudi mehanoreceptorji, ki so občutljivi na razteg in preko vagalnega živca signalizirajo o raztegu organa (1).

Zdravila

Enainpetdeset odstotkov reverzibilnih vzrokov za slabost in bruhanje je povezano z zdravili. Od tega jih je 83 % posledica uporabe opioidnih analgetikov. Razlogi so multifaktorski in so posledica gastropareze, stimulacije kemoreceptorske sprožilne cone in senzitivacije labirinta (4). Pri lajšanju simptomov se ponavadi poslužujemo rotacije opioidov oz. zmanjšanja odmerkov. Slabost lahko povzročajo tudi številna druga zdravila, ki jih, če je le to mogoče, ukinemo. Zdravila sprožijo slabost in bruhanje preko delovanja na serotoninске (5-HT₃) in dopaminske receptorje v kemoreceptorski sprožilni coni.

Centralni vzroki

Povišan intrakranialni tlak

Slabost in bruhanje se pojavljata pri do 40 % bolnikov s primarnimi ali sekundarnimi možganskimi tumorji (5). Ponavadi je slabosti manj pri počasi rastočih tumorjih. Tumorji možganskega debla lahko povzročajo slabost tudi preko direktne stimulacije centra za bruhanje.

Vestibularne motnje

Tumorji v področju vestibularnega aparata lahko povzročijo slabost in vrtoglavico (6). Vestibularni sistem vpliva na center za bruhanje preko holinergičnih muskarinskih receptorjev (7).

Čustva

Pri bolnikih se lahko pred kemoterapijo pojavlja anticipatorna slabost, pred preiskavami pa slabost zaradi anksioznosti (8). Anksioznost lahko povzroči slabost, kot jo lahko povzročita tudi depresija in bolečina (9). Čustva lahko povzročijo slabost preko GABA receptorjev.

Gastrointestinalni vzroki

Motiliteta

Do okrnjene želodčne motilitete lahko pride zaradi uporabe zdravil (opioidi, zaviralci protonske črpalke, triciklični antidepresivi) in disfunkcije avtonomnega živčevja. Peristaltika je lahko oslajljena zaradi direktne infiltracije črevesne stene s tumorskimi celicami. Organomegalija lahko povzroči slabost preko raztega visceralne kapsule (npr. hepatomegalija), ki stimulira vagalni živec in povzroči upočasnenje praznjenja želodca (6).

Zaprte

Zaprte lahko pripelje do občutka polnosti in slabosti (10). Ponavadi ta simptom rešimo brez večjih težav, zato je potrebno vedno izključiti to diagnozo.

Obstrukcija

Do maligne črevesne obstrukcije pride pri 3–15 % rakavih bolnikov (11). Pogostejša je pri raku jajčnikov (20–50 %) in črevesnem raku (10–29 %). Obstrukcija je lahko funkcionalna ali mehanična zaradi direktnega vraščanja tumorja oz. peritonealnih zasevkov. Lahko je delna ali popolna. Delna obstrukcija se kaže s bolečino v obliki kolik in prisotno peristaltiko. Pri popolni obstrukciji je peristaltika ponavadi odsotna.

Metabolne motnje

Pri napredovalem raku lahko pride do multiorganske odpovedi, kar pripelje do različnih metabolnih motenj. Uremija lahko povzroči perzistentno slabost in anoreksijo (12). Hiperkalcemija ponavadi povzroča slabost in zaprtje preko kemoreceptorske sprožilne cone. Slabost lahko povzročijo tudi hiponatriemija, hipertiroidizem, acidemija in insuficienca nadledvičnice (6).

ZDRAVLJENJE

Nefarmakološki ukrepi

Številni okoljski in psihološki dejavniki vplivajo na slabost pri napredovalem raku. Včasih so učinkoviti preventivni ukrepi kot je izogibanje prizorom, zvoku in vonju, ki sprožijo slabost. Velikokrat se priporoča izogibanje mastni, začinjeni in zelo slani hrani, čeprav ni objavljenih raziskav, ki bi potrjevale učinkovitost teh ukrepov pri preprečevanju slabosti (13).

Obstaja nekaj dokazov za uporabo komplementarne oz. integrativne medicine (akupunktura, ingver, mišična relaksacija, glasbena terapija) pri preprečevanju slabosti in bruhanja. Večina teh raziskav je bila narejena na bolnikih s slabostjo in bruhanjem, ki sta bila povezana s kemoterapijo (14), nekaj pa je tudi raziskav, ki so jih naredil pri bolnikih z napredovalim rakom (15). Nekatere raziskave kažejo na učinkovitost ingverja ter olja mete (16, 17). Akupunktura je bila učinkovita v več raziskavah (18).

Posegi

Večina bolnikov z napredovalim rakom je inoperabilnih, njihovo preživetje je kratko. Obravnava obstrukcije zahteva izrazito specifičen in individualen pristop. Pri razrešitvi obstrukcije zgornjih, kot tudi spodnjih prebavil, se lahko poslužujemo endoskopske ali kirurške razrešitve obstrukcije (19, 20). Pri odločitvi tehtamo med koristmi in tveganji izbranega pristopa, upoštevamo pričakovano življenjsko dobo, bolnikove želje in cilje. Lahko se odločimo tudi za lajšanje težav z zdravili, naredimo dekompresijo z nazogastrično sondo ali vstavitvijo ventilne perkutane endoskopske gastrostome. Učinkovitost te metode je pokazala raziskava pri bolnicah z maligno obstrukcijo zaradi raka jajčnikov. Do olajšanja bruhanja je prišlo pri do 84 % bolnic (21).

Zdravila

Serotoninski antagonisti

5-HT₃ je eden izmed podtipov serotoninskih receptorjev, ki se nahajajo v vagalnem živcu, možganih in enterokromafinih celicah črevesja. Serotonin nastaja v tankem črevesu kot odgovor na kemoterapevtsko zdravljenje, zato so ta zdravila zelo učinkovita pri kemoterapiji (22). Uporabimo jih lahko tudi pri drugih razlogih za slabost. Bolniki jih ponavadi dobro prenašajo, kot stranski učinek se lahko pojavi podaljšanje QT dobe in pa zaprtje. Zaprtje samo lahko pripelje do slabosti.

Dopaminski antagonisti

Fenotiazini kot so klorpromazin, prokloperazin in tietilperazin so učinkoviti antiemetiki pri slabosti, ki ni povezana z rakom. Uporabljamo pa jih tudi pri bolnikih z rakom. Delujejo na kemoreceptorско sprožilno cono, učinkoviti so tudi na periferiji. Pojavijo se lahko antiholinergični in ekstrapiramidni stranski učinki.

Haloperidol

Haloperidol spada med butriofenone in je nevroleptik. Deluje na dopaminske (D₂) receptorje v kemoreceptivni sprožilni coni (23). Zaradi proaritmogenega učinka (podaljšanje QT dobe) ga načeloma ne dajemo intravenozno, čeprav je to verjetno manj relevantno ob napredovali maligni bolezni. Raziskava na 42 bolnikih z rakom je pokazala 74 % učinkovitost ob peroralni oz. subkutani uporabi (23). Ponavadi začnemo z odmerkom 0,5 mg na 4–8 ur intravenozno ali subkutano (možna je tudi intramuskularna aplikacija). Lahko se ga uporablja tudi kot kontinuirna infuzija 5–20 mg v 24 urah (24). Pri višjih odmerkih lahko pride do ekstrapiramidnih stranskih učinkov.

Metoklopramid

Metoklopramid je kompetitivni antagonist dopaminergičnih (D₂) receptorjev in šibek kompetitivni antagonist 5-HT₃ receptorjev. Z delovanjem preko acetilholina ima tudi prokinetični učinek, ki ga lahko izničijo antiholinergična zdravila (3). Lahko ga uporabljamo pred obroki in pred spanjem (10 mg PO), intravenozno (10 mg q 4–6 ur po potrebi) ali kot kontinuirano infuzijo 40–120 mg/24 h (25). Ekstrapiramidni učinki (predvsem tardivna diskinezija) se pojavijo predvsem pri višjih odmerkih in dolgotrajnejši uporabi.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi so zdravilo izbora pri slabosti povezani s povišanim intrakranialnim pritiskom, saj zmanjšajo intracerebralni edem. Njihov centralni antiemetogeni učinek ni jasen. Uporabljajo se tudi v kombinaciji z drugimi antiemetiki. Raziskave kažejo tudi, da so lahko učinkoviti pri gastrointestinalni obstrukciji v kombinaciji z metoklopramidom (26, 27).

Antihistaminiki

H₁ receptorji se nahajajo v centru za bruhanje, ravnotežnih jedrih in v kemoreceptorski sprožilni coni. Antihistaminiki so učinkoviti pri kemičnih in vestibularnih vzrokih za slabost (3). Kot stranski učinek se pojavlja zaspanost, retenca urina in zmedenost.

Antiholinergiki

Antiholinergiki kot je skopolamin, so učinkoviti pri slabosti in bruhanju, ki je povezano z vestibularnimi motnjami. Raziskava je pokazala, da so učinkoviti tudi v kombinaciji z drugimi zdravili pri obstrukciji prebavil (28).

Atipični antipsihotiki

Olanzapin je atipični antipsihotik, ki se uporablja pri zdravljenju shizofrenije in manije. Učinkuje na številne živčne prenašalce kot so 5-HT₃, dopamin, histamin in kateholamini. Učinkovit je pri slabosti povezani s kemoterapijo (29), raziskave kažejo tudi, da je učinkovit kot antiemetik pri slabosti zaradi drugih vzrokov (30,31). Običajen odmerek je 5–10 mg dnevno PO.

Oktreotid

Oktreotid je somatostatinski analog, ki zmanjša želodčno sekrecijo preko inhibicije aktivnosti vazoaktivnega intestinalnega polipeptida. Raziskava je pokazala učinkovitost pri obstrukciji prebavil (27). Ponavadi pričnemo z odmerkom 100 mcg dvakrat dnevno SC. Titracija odmerka je hitra, saj nekateri bolniki potrebujejo visoke odmerke. Stranski učinki so redki, slabost pa je visoka cena zdravila. V kolikor so učinki ugodni, imamo na voljo dolgo delujočo obliko zdravila.

Kanabinoidi

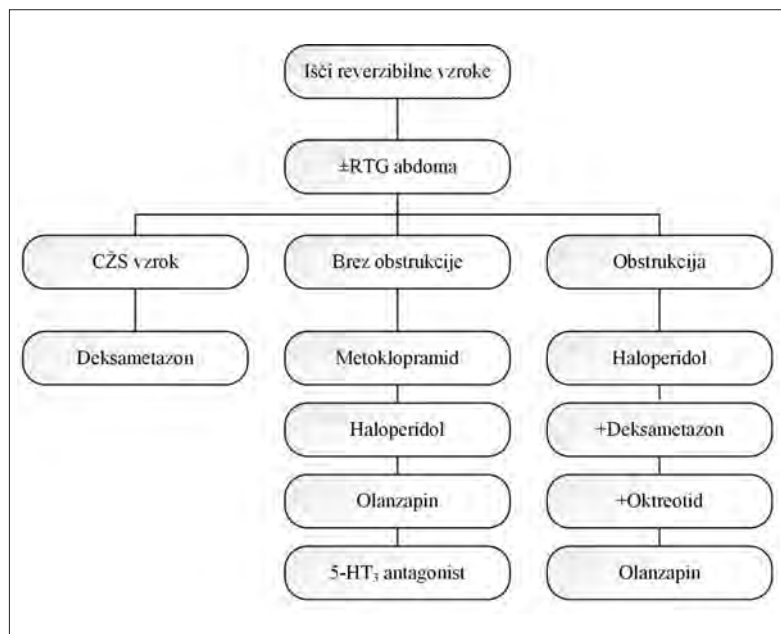
Konoplja vsebuje številne kanabinoide, obstajajo pa tudi sintetični kanabinoidi, ki se lahko predpišejo na recept. Uporabljajo se predvsem pri slabosti povezani s kemoterapijo, manj je znanega o njihovi učinkovitosti pri drugih oblikah slabosti (32).

OBRAVNAVA BOLNIKA S SLABOSTJO IN BRUHANJEM

Pri bolnikih je potrebno poiskati in odpraviti reverzibilne vzroke za slabost in bruhanje. Velikokrat bodo vzroki jasni iz anamneze in kliničnega pregleda. Ponavadi gre za multifaktorsko prepletanje vzrokov (zdravila, metabolne motnje, itd) (tabela 1). Dodatne laboratorijske preiskave opravimo glede na klinično sliko in prognozo bolnika. Pri bolnikih lahko naredimo tudi RTG slikanje trebuha, za dodatne slikovne preiskave (CT trebuha) se odločamo samo, če bodo najdbe vplivale na zdravljenje. Zavedati se moramo, da lahko pri napredovali boleznih preiskave bolj škodijo kot koristijo.

Tabela 1: Pogosti vzroki za slabost in bruhanje v paliativni oskrbi (34)

Toksični/metabolni	Bolezni notranjih organov	CŽS vzroki
Zdravila Citotoksična kemoterapija Opioidi, tramadol NSAR, acetilsalicilna kislina Digoksin Železo Antibiotiki Teofilin SSRI in bupropion Antikonvulzivi Druga zdravila	Obstrukcija Želodec Tanko črevo Bilarni/pankreatični sistem Hepatomegalija Hudo zaprtje Gastropareza Vnetje/draženje NSAR Kemoterapija (učinek na GI trakt) Obsevanje Gastritis Gastroenteritis Hepatitis Holecistitis Pankreatitis Tumorji GI trakta in toraksa Ascites	Povišan intrakranialni tlak Tumorji Krvavitev Obsevanje glave Abscesi Meningealna infiltracija Vestibularni Zdravila Labirintitis Anksioznost Anticipatorna slabost in bruhanje Bolečina
Odpoved organov Jetra, ledvica		
Metabolni Hiperkalcemija Hiponatriemija Ketoacidoza		
Zastrupitev, zloraba zdravil		



Slika 1: Protokol klinike v Clevelandu za bolnišnično obravnavo bolnikov s slabostjo in bruhanjem.

Zaprte rešujemo s pomočjo klizem in laksativov, občasno pri zaprtju zaradi opioidov uporabljamo metilnaltrekson. Zdravilo je potrebno uporabljati previdno, saj lahko pride do poslabšanja simptomatike in predrtja črevesja.

Zgodnja sitost in bruhanje nekaj ur po obroku nam kaže na gastroparezo. Prvi izbor med antiemetiki je metoklopramid.

Pri slabosti in bruhanju zaradi opioidov opravimo rotacijo opioida. V kolikor to ni dovolj, uporabljamo metoklopramid ali tietilperazin. V refraktranih primerih lahko dodamo olanzapin ali risperidon. 5-HT₃ antagonisti lahko poslabšajo zaprtje.

Nenadno prenehanje z jemanjem kortikosteroidov ali megestrola lahko pripelje do slabosti zaradi insuficience nadledvičnice. Bolnike zdravimo z hidrokortizonom.

Slabost in bruhanje se pojavi pri do 40 % bolnikov z lezijami v možganih (5).

Zdravilo izbora so kortikosteroidi, ki zmanjšajo intracerebralni edem.

Metoklopramid je zdravilo izbora pri slabosti in bruhanju v paliativni oskrbi, v kolikor ne najdemo

Tabela 2: Izbor antiemetika pri napredovalem raku glede na klinično sliko (34)

Klinična slika	Živčni prenašalci	Antiemetik
Etiologija ni jasna	Dopamin, serotonin (5-HT ₃ in 5-HT ₄ receptorji), acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: Metoklopramid 10 mg na 4 ure PO/IV, nato prilagoditev odmerka. Možna je tudi infuzija 5 mg/h (120 mg dnevno). 2. izbor: dodatek 5-HT ₃ antagonista ali menjava za drug antagonist dopaminski receptorjev (tietilperazin 6,5 mg na 8 ur PO/IV/PR; haloperidol 0,5 do 2 mg na 6–8 ur PO/IM/IV/SC) ali olanzapin 2,5–5 mg na 12 ur PO
Gastropareza	Dopamin, 5-HT ₃ , 5-HT ₄ , acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: metoklopramid 5–10 mg štirikrat dnevno PO/IV/SC 2. izbor: domperidon, eritromicin
Obstrukcija črevesa	Dopamin, somatostatin, acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: haloperidol 0,5–2 mg na 6–8 ur PO/IM/IV/SC, odmerek titriraš do max. odmerka 20 mg dnevno; dodaj še deksametazon 4 mg na 12 ur IV/SC; in oktreotid 0,1 mg na 8 ur IV/SC do odmerka 0,3 mg na 8 ur 2. izbor: tietilperazin IV/SC/PR
Slabost zaradi intrakranialnega malignoma	Ni znano	1. izbor: Deksametazon 10 mg, nato 4 mg na 6 ur ali 8 mg na 12 ur PO/IV

vzroka za težave (33). V kombinaciji s kortikosteroidom ga uporabljamo pri delni obstrukciji prebavil. V primeru popolne obstrukcije uporabimo haloperidol, da se izognemo prokinetičnim učinkom metoklopramida. Ne smemo pozabiti na endoskopske interventne metode ter kirurške posege pri izbranih bolnikih. V primeru, da ne gre za obstrukcijo oz. ne ugotovimo vzroka za slabost, pričnemo z metoklopramidom in stopenjsko dodajamo druge antiemetike. Manj dokazov je za 5-HT₃ antagoniste.

Protokol iz klinike v Clevelandu (slika 1) je zasnovan na etiologijo slabosti in bruhanja pri bolnikih z rakom, ki ne prejemajo kemoterapije (25).

V tabeli 2 so prikazni antiemetiki, ki jih izberemo glede na klinično sliko.

Umirajoči bolniki

Pri umirajočih bolnikih se odločimo za empirično zdravljenje z zdravili (haloperidol, metoklopramid, tietilperazin) brez da iščemo vzrok za slabost in bruhanje (25). Ponavadi uporabimo haloperidol v odmerku 1 mg PO oz. 0,5 mg SC/IM/IV na 4–8 ur po potrebi. Pri starejših bolnikih od 65 let lahko odmerek zmanjšamo. Obvladovanje slabosti ponavadi zahteva nižje odmerke kot obvladovanje delirija. V kolikor ne uspemo obvladati slabosti, dodamo antiemetik iz druge skupine. Tietilperazin lahko apliciramo tudi rektalno v obliki svečke. Pri anksioznem bolniku pomagajo benzodiazepini. V pomoč so nam tudi kortikosteroidi, ki imajo nespecifičen vpliv na kemoreptorsko sprožilno cono. Občasno uporabljamo tudi 5-HT₃ antagoniste.

ZAKLJUČEK

Obravnava slabosti in bruhanja pri bolnikih z napredovalim rakom trebušne slinavke je kompleksna in včasih predstavlja izziv. Jasnih smernic za obravnavno ni, pomembno je izključiti reverzibilne razloge za slabost in bruhanje. Zdravila uporabimo glede na etiologijo, včasih jih je potrebno tudi kombinirati med seboj.

Literatura

1. Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br Med Bull.* 2010.;96:175–85.
2. Conill C, Verger E, Henríquez I, Saiz N, Espier M, Lugo F, idr. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage.* 1997.;14(6):328–31.
3. Davis MP, Walsh D. Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2000.;8(6):444–52.
4. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med.* 2011.;25(5):442–53.
5. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology.* 1993.;43(9):1678–83.
6. Abraham JL, Fowler B. Nausea, vomiting and early satiety. V: *Palliative medicine.* Elsevier; 2008. str. 921–30.
7. Takeda N, Morita M, Hasegawa S, Horii A, Kubo T, Matsunaga T. Neuropharmacology of motion sickness and emesis. A review. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993.;501:10–5.
8. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2011.;19(10):1533–8.
9. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2001.;120(1):261–3.
10. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, idr. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008.;22(7):796–807.
11. Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res.* 2012.;4:159–69.
12. Friend DG, Cummins JF. Use of chlorpromazine in the treatment of nausea and vomiting of uremia. *N Engl J Med.* 1954.;250(23):997–9.
13. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, idr. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. *Drugs.* 2008.;68(18):2575–90.
14. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin.* 2001.;51(4):232–48; quiz 249–52.
15. Pan CX, Morrison RS, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2000.;20(5):374–87.
16. Lee J, Oh H. Ginger as an antiemetic modality for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum.* 2013.;40(2):163–70.
17. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience.* 2013.;7:290.

18. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, idr. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013.;31(7):952–60.
19. Caglar E, Dobrucali A. Self-expandable metallic stent placement in the palliative treatment of malignant obstruction of gastric outlet and duodenum. *Clin Endosc*. 2013.;46(1):59–64.
20. Jung MK, Park SY, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, idr. Factors associated with the long-term outcome of a self-expandable colon stent used for palliation of malignant colorectal obstruction. *Surg Endosc*. 2010.;24(3):525–30.
21. Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, Zarrelli A, Valentini M, De Cicco M, idr. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy: the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol*. 1996.;62(1):103–5.
22. Schwartzberg LS, Grunberg SM, Kris MG. Recent advances and updated guidelines in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011.;9(11 Suppl 27):1–14; quiz 15–6.
23. Hardy JR, O'Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010.;40(1):111–6.
24. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012.;29(4):295–301.
25. Gupta M, Davis M, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol*. 2013.;11(1):8–13.
26. Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: do they remove the obstruction? *Palliat Med*. 2000.;14(1):3–10.
27. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer*. 2000.;8(3):188–91.
28. Davis MP, Hallerberg G, Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage*. 2010.;39(4):756–67.
29. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011.;9(5):188–95.
30. Licup N. Olanzapine for nausea and vomiting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010.;27(6):432–4.
31. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, idr. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002.;23(6):526–32.
32. Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012.;10(4):487–92.
33. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, idr. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016.;27(suppl 5):v119–33.
34. Palliative care: Assessment and management of nausea and vomiting [Internet]. [citirano 5. marec 2017.]. Dostopno: https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-assessment-and-management-of-nausea-and-vomiting?source=search_result&search=palliative%20care%20nausea&selectedTitle=1~150