

Primer bolnika z nevrološkiimi simptomi 11 let po zdravljenju karcinoma testisa

Marija Šoštarič Podlesnik, Tanja Roš in Berta Jereb

Uvod

Z uvedbo kemoterapije s cisplatinom se je preživetje bolnikov s teratokarcinomom zelo povečalo. Ozdravljenih je najmanj 65 % bolnikov (1). Med zdravljenjem s cisplatinom so opazovali periferno senzorno nevropatijo skoraj pri vseh bolnikih, jakost simptomov pa je bila odvisna od kumulativnega odmerka. Nevrotoksičnost se začne po kumulativnem odmerku cisplatina 300 mg/m², pri odmerku 500 do 600 mg/m² pa prizadene skoraj vse bolnike. Cisplatin povzroča okvaro senzornih ganglijev in aksonsko degeneracijo živcev, v redkih primerih tudi demielinizacijsko (2). Pozne spremembe kažejo na to, da zgodnji znaki nevrotoksičnosti, povzročeni s kemoterapijo PVB, niso vedno reverzibilni. Ugotavljajo jih tudi pri 50 % ozdravljenih s kemoterapijo PVB (2). Prav zaradi pogoste ozdravitve teh bolnikov so naporci raziskovalcev usmerjeni v optimalne strategije zdravljenja z ohranjanjem učinkovitosti in zmanjšanjem toksičnosti, tudi z iskanjem učinkovitih nevroprotektivnih snovi.

Nevrotoksičnost je pomemben dolgoročni neželeni učinek cisplatina. Bolniki imajo periferno senzorno nevropatijo s parestezijami, dizestezijami in lahko tudi zelo motečim tinitusom in senzorinevralno izgubo sluha. Značilna je selektivna prizadetost senzornih živcev na udih z razmeroma ohranjenimi motoričnimi enotami, kjer lahko problematika traja še po več letih (3, 4). Namen predstavitve bolnika je, da bi predvsem v okviru spremljanja poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu opredelili novo nastalo nevrološko simptomatiko. Pojavila se je 11 let po zdravljenju s kombinirano kemoterapijo, ki je vsebovala nevrotoksična citostatika cisplatin in onkocin.

Opis primera

Bolnika T. H., rojenega 25. 5. 1976, so decembra 1992, ko je bil star 16 let, pregledovali zaradi bolečin v desnih modih in vročine. V desnem testisu velikosti pesti so bile na UZ vidne strukture, sumljive za tumor. Decembra 1992 je bila narejena desnostranska ingvinalna orhiektomija. Histološki izvid je pokazal teratokarcinom in nekroze. Markerja AFP in BHCG sta bila močno povečana.

Ob prvem pregledu na Onkološkem inštitutu 22. 1. 1993 je bil brez težav, na CT in UZ so bile v retroperitoneju vidne več kot 3 cm velike bezgavke. Klinično je bil opredeljen stadij II. B, vrednosti LDH in BHCG so bile normalne, AFP še močno patološki. Narejena je bila kriokonzervacija sperme. Bolnik je prejel 3 cikle kemoterapij z vepezidom, cisplatinom, bleomicinom in onkocinom. Nato je bila narejena obojestranska retroperitonealna limfadenektomija. Histološki pregled je pokazal le fibrozo, brez ostanka bolezni v bezgavkah. Tudi vsi tumorski markerji so bili v mejah normale, zato bolnik ni prejel dodatne kemoterapije. Ob rednih ambulantnih kontrolah s klinično in laboratorijsko preiskavo niso ugotovili recidiva in novembra 2001 so se odločili, da kontrole niso več potreb-

ne. Ob težavah naj bi se bolnik oglasil pri svojem osebnem zdravniku.

Januarja 2010 je bolnik spet prišel na pregled na Onkološki inštitut in povedal, da je bil leta 2005 zaradi parestezij, dizestezij in slabše moči obravnavan pri nevrologih v Celju, vendar razloga za nevropatijo niso razjasnili. Simptomatika se je v 2 letih popravila.

Nevrolog, ki je bolnika prvič videl septembra 2005 v nevrološki ambulanti v Celju, je ugotovil naslednje.

34-letni desnični mizar je bil prvič v nevrološki ambulanti zaradi leto dni trajajočih težav z nemočjo in klecanjem nog ter bolečin v predelu trtice, zlasti pri hoji in daljšem stanju. V mirovanju je navajal pekoče občutke v golenih in stegnih. Zadnje 3 mesece je imel podobne težave tudi z rokama. Z odvajanjem vode ni imel težav, navajal je izmenjaje zaprtja in driske.

Pri nevrološkem pregledu je bila vidna hipotrofija dlanskih mišic, po levem zgornjem udu hipestezija in hipalgezija, tetivni refleksi so bili slabo izzivni, simetrični. Na spodnjih udih je bila opazna hipotrofija drobnih stopalnih mišic, s simetrično slabše izvajljivimi tetivnimi refleksi, vendar nakazano zvišanim mišičnim tonusom, zlasti levo in posebno v adduktorjih. Tetivni refleksi so bili izzivni patelarno, oba Ahilova refleksa sta bila ugasla, oba plantarna odziva neizvajljiva. Pokazal se je sumljiv senzibilitetni nivo Th7 do Th9 z dizestezijami. Hoja je bila paraparetična.

Z MRT prsnega dela hrbtenice smo želeli izključiti mielopatijo, pokazale pa so se začetne degenerativne spremembe. Sumljiva je bila ekspanzivna lezija v smislu tumorja ali žilne malformacije na nivoju Th5, zato je po predstavitvi dokumentacije nevrokirurški konzilij predlagal kontrolno preiskavo. MRT ledveno-križnega dela hrbtenice je pokazal nejasno spremenjen signal medularnega konusa, vendar brez zanesljivih znakov utenitve živčnih struktur.

Zaradi omenjenih nejasnih možnih patoloških lezij na nivoju Th in LSH so bile indicirane kontrolne MR-preiskave teh segmentov. Ponovljene so bile še dvakrat, vendar ni bilo dokazanih nobenih patoloških lezij.

V laboratorijskih testih so bili tumorski markerji negativni (CEA, AFP, CA72-4, PSA, CA19-9), ANA negativno, RF normalen ter hemogram in biokemija v mejah normale. Normalni so bili tudi serološki izvidi za borelijsko okužbo.

EMG zgornjih udov je pokazal znake radikulopatije C6 desno, na spodnjih udih ni bilo nevrofizioloških znakov za okvaro spodnjega motoričnega nevrona.

Scintigrafija skeleta je bila normalna.

V klinični sliki so se stopnjevale težave z nemočjo rok, motnjami občutenja v dermatomih C6, C7 obojestransko, na novo se je pokazal senzibilitetni nivo C4.

MRT CH ni pokazal nobenih pomembnih patoloških sprememb. Zaradi stopnjevanja simptomatike kronične utrujenosti, parestezij po zgornjih in spodnjih udih, nezmožnosti aktivno-

sti več kot 1 do 2 uri na dan, pasastih bolečin okrog prsnega koša ter na novo nastalih težav z utripanjem mišic okrog levega očesa in z jasno hipalgezijo po levi strani obraza je bila indikacija za MRT možganov, da bi izključili demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja (OŽ). MRT možganov ni pokazal znakov zanj.

Hospitalno je bil obravnavan decembra 2006, in sicer ob klinični sliki tetrapareze z bolj izraženo levostransko hemisimptomatiko, vključno s senzibilitetno motnjo levo ter senzibilitetnim nivojem C4 in Th5. Takrat je navajal tudi izrazito kronično utrujenost, splošno mišično nemoč, še vedno bolečine v ledvenem in križničnem delu hrbtenice. Moteče so bile parestezije po obeh notranjih straneh stegen in obeh rokah, ni pa več navajal sfinktrskih težav.

Likvorski izvid je bil v mejah normale, z normalnim indeksom IgG, negativnimi izvidi za borelijsko okužbo, vključno s kulturo BB, prav tako so bile negativne oligoklonalne verige IgG v likvorju. Ponovljeni EMC zgornjih in spodnjih udov ni pokazal znakov polinevropatije, pokazali pa so se nevrofiziološki znaki, ki so govorili v prid radikularni okvari S1 levo.

V letu 2007 so bile ponovljene preiskave (MR CH, MR TH, MR glave), vendar ni bilo pomembnih patoloških sprememb. Tudi anamnestično je prišlo do izboljšanja simptomatike, tako da je bil bolnik fizično zmogljivejši, bolečine so bile manjše, ostajala pa je patološka utrujenost.

Pri nevrološkem pregledu junija 2007 ni bilo žariščnih izpadov v predelu možganskih živcev, hipotrofija drobnih dlanskih in stopalnih mišic je ostajala, mišična moč je bila primerna, ni bilo več znakov latentne pareze, tetivni refleksi so bili primerno in simetrično izvajljivi, razen ugaslih Ahilovih refleksov (AR). Oba plantarna odziva sta bila fleksijska, senzibilitetnega nivoja ni bilo niti cervikalno niti torakalno. Hoja je bila normalna.

Etiologija problematike pri bolniku ostaja nepojasnjena, vendar pa po široko zastavljeni diagnostični obravnavi, s katero naj bi izključili kompresivno in vnetno etiologijo težav (spinalni kanal in možgani ter periferno živčevje), diferencialnodiagnostično ostaja velika verjetnost, da gre za znake dolgoročnih nevrotoksičnih učinkov kemoterapije, ki jo je bolnik prejemal po operaciji teratokarcinoma testisa leta 1993 (vepesid, cisplatin, bleomicin, onkovin).

Po pregledu na Onkološkem inštitutu leta 2010 je bil pregledan tudi nevrološko.

Razen diskretnih sprememb senzibilitete po polinevritičnem tipu, delno tudi dermatomskem, nekoliko nepopolne dorzi-fleksije levega stopala in nekoliko slabše moči dolgega ekstenzorja levega palca, ni bilo najti objektivnega primanjkljaja.

Diskusija

Pri 34-letnem bolniku, ki je bil v otroštvu zaradi teratokarcinoma testisa zdravljen s 3 cikli kombinirane systemske KT, ki je vsebovala za periferno živčevje nevrotoksična citostatika cisplatin in onkovin, se je po 11 letih brez znakov ponovitve maligne bolezni razvila nevrološka simptomatika. Kumulativni odmerek bolj toksičnega cisplatina, ki ga je prejel bolnik, naj ne bi povzročala okvare perifernih senzornih živcev (5). Naš bolnik je hkrati prejemal tudi onkovin, ki pa je manj nevrotoksičen in ima glede poznih učinkov na periferne živce ugodnejšo prognozo. Med KT in spremljanjem po njej bolnik ni navajal nevroloških simptomov in znakov, ki bi kazali na periferno nevropatijo. V raziskavah so poročali, da so nekaj let po zdravljenju elektro-fiziološko potrdili okvaro perifernih živcev približno pri treh četrтинah asimptomatskih bolnikov, ki so v 6 ciklih KT prejeli

večje kumulativne odmerke cisplatina in so imeli subklinično nevropatijo (5).

Pri našem bolniku z 2-krat opravljenim EMC po nastopu nevrološke simptomatike znaki periferne nevropatije niso bili ugotovljeni, tudi ne prizadetost mišic, tako da je bila oslabljena mišična moč najverjetneje posledica okvare zgornjega motoričnega nevrona. Poročali so o mielopatiji po cisplatinu, ki pa je izredno redka (6). Okvare tankih senzornih vlaken glede na navedene parestezije in dizestezije po okončinah pa s klasičnim EMC ni mogoče ocenjevati, tako da pri predstavljenem bolniku v času težav njihova okvara ni izključena.

Z EMC in tudi klinično ugotovljena radikularna okvara S1 korenine levo je najverjetneje posledica fibroze po KT in po operaciji retroperitonealnih metastatskih bezgavk.

Cisplatin lahko pri 30 % bolnikov povzroča slabšanje nevropatije še nekaj mesecev po končani KT, redko pa začetek simptomov in znakov nevropatije do 2 meseca po zadnjem odmerku cisplatina (6). Ni pa znano, da bi se to zgodilo šele po toliko letih, kot se je pri tem bolniku.

Tudi subklinična periferna nevropatija po cisplatinu, v tem primeru reverzibilna, je glede na majhen kumulativni odmerek malo verjetna.

Glede na prehodnost nevrološke simptomatike bolnika, ki je v 2 letih spontano izzvenela, ostaja možnost imunskega, metabolnega, infekcijskega ali drugega vzroka, ki pa z opravljenimi preiskavami ni bil pojasnjen.

Sklep

V zelo obsežni študiji navajajo, da so ugotovili nevrotoksične simptome pri ozdravljenih od teratokarcinoma, ki so bili zdravljeni s 6 cikli kemoterapije PVB (2). Pri našem bolniku so nevrološki simptomi nastopili 11 let po zdravljenju, med katerim je prejel 3 cikle navedene kemoterapije. Vzroki njegovih nevroloških simptomov in znakov niso pojasnjeni. Zavedati se moramo, da je ugotavljanje poznih posledic zdravljenja raka novo poglavje v medicini in ga počasi izpopolnjujemo, saj so nam ti mladi bolniki pred desetletji še umirali. Pred leti so kot vzroke teh težav prepoznali predvsem obsevanje, v zadnjem desetletju pa je vse več dokazov tudi za pozne posledice zdravljenja s kemoterapijo. Za pridobitev novih izkušenj je potrebno skrbno sledenje nekdanjih bolnikov do konca življenja, vključeni pa morajo biti zdravniki različnih medicinskih specialnosti.

Literatura

1. Stoter G et al. Ten-Year Survival and Late Sequelae in Testicular Cancer Patients Treated with Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin. *J Clin Oncol* 1989; 7 (8): 1099–104.
2. Hansen SW. Late-effects after treatment for germ-cell cancer with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Dan Med Bull* 1992; 39 (5): 391–9.
3. Efstathiou E and Logothetis CJ. Review of Late Complications of Treatment and Late Relapse in Testicular Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 (10): 1059–70.
4. Kollmannsberger C, Kuzczyk M, Mayer F, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Late Toxicity Following Curative Treatment of Testicular Cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17 (4): 275–81.
5. DeAngelis LM, Posner JB, eds. Neurologic complications of cancer. Side effects of chemotherapy. New York: Oxford University, 2009; 447–76.
6. New PZ. Neurologic complications of chemotherapeutic and biological agent. In: *Continuum. Neuro-oncology*. American Academy of Neurology 2005; 11 (5): 116–52.