

NEVROLOŠKA URGENTNA STANJA V ONKOLOGIJI

Tanja Roš-Opaškar

Urgentna stanja v onkologiji nasploh so zapleti pri rakasti bolezni ali njenem zdravljenju, ki lahko povzročijo bolnikovo smrt ali nekatere nepopravljive okvare, če jih obravnavamo neustrezno ali nepravočasno. Slednja zelo zmanjšujejo kakovost bolnikovega življenja.

Najpogostejša nujna stanja v nevroonkologiji so **kompresija hrbtenjače, zvišan intrakranialni pritisk, ponavljajoči se krči ozir. epileptični status**, nekateri navajajo tudi dvojne slike in motnjo ozir. izgubo vida. Ker spada kompresija hrbtenjače med najpogostejša urgentna stanja in ker pozno prepoznana slabo vpliva na kakovost bolnikovega življenja, bo tudi podrobneje predstavljena.

Kompresija hrbtenjače

Kompresija hrbtenjače zaradi metastatskega raka ostaja pomemben vzrok za obolelost bolnikov kljub dejstvu, da je ob zgodnji diagnozi zdravljenje uspešno kar pri 90 % bolnikov. Tehnične izboljšave pri slikovnih preiskavah, obsevanju in v kirurgiji so prispevale k bolj natančnemu zdravljenju, večje zavedanje o možnosti kompresije hrbtenjače pa k hitrejšemu prepoznavanju in ukrepanju.

Priporočila za zdravljenje večinoma temeljijo na izkustvih retrospektivnih študij. Kljub relativni pogostosti tega zapleta obstaja le nekaj prospektivnih študij, randomizirane študije pa so še redkejše. Dobro znani pa so patofiziologija kompresije in dejavniki, ki napovedujejo izid zdravljenja.

Optimalno zdravljenje kompresije temelji na upoštevanju histološkega tipa tumorja ter obsežnosti, težavnosti in načinu nastanka kompresije.

Stopnja nevrološke okvare je najmočnejši napovedovalec uspeha zdravljenja. Več kot 80% bolnikov, ki so se pred začetkom zdravljenja lahko gibali, ostane gibljivih. Paraplegija, tetraplegija in izguba kontrole mikcije in defekacije so posledica pozno ugotovljene ali nezdravljene kompresije hrbtenjače. Ko bolnik izgubi nevrološko funkcijo, se ta večinoma več ne povrne. **Zgodnja diagnoza in zdravljenje kompresije hrbtenjače sta pogoj za dober izid zdravljenja.**

Epidemiologija

Metastatska kompresija hrbtenjače nastane pri 3 do 7 % primerov odraslih bolnikov z rakom pljuč, prostate in dojke, pogostost vseh malignih kompresij hrbtenjače pa je, kot poročajo, okrog 5 %. Pri 10 % bolnikov z maligno kompresijo hrbtenjače se ta pojavi kot prvi znak maligne bolezni ali brez znanega primarnega tumorja, kar pogosteje videvajo v drugih bolnišnicah kot v centrih za zdravljenje raka. Intramedularne metastaze, torej tiste, ki so v sami hrbtenjači, predstavljajo le od 0,8 do 3,8 % vseh metastatskih kompresij hrbtenjače. Pri 7 do 16 % bolnikov s kompresijo hrbtenjače pa pride do vnovične kompresije.

Asist. mag. Tanja Roš-Opaškar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Patofiziologija

V večini primerov nastanejo metastaze v vretencih zaradi **hematogenega širjenja** raka predvsem v dobro prekrvljene predele zadajšnjih delov teles vretenc in povzročajo kompresijo hrbtenjače na dva načina:

- s stalno rastjo in širjenjem v epiduralni prostor, pritiskom na prednjo tekalno vrečo in okoliški venski pletež;
- kolaps telesa vretenca zaradi tumorske destrukcije kortikalne kosti, s prednjo angulacijo vretenca in zadajšnjim premikom kostnih delcev znova v epiduralni prostor proti tekalni vreči in venskemu pletežu.

Kompresija hrbtenjače pa lahko nastane zaradi rasti iz **paraspinalnih tumorjev** ali **paraaortnih bezgavčnih metastaz** skozi medvretenčne odprtine.

Študije na živalskih modelih in ugotovitve avtopsij so pokazale, da je kompresija hrbtenjače predvsem **vaskularne narave**. Kompresija venskega pleteža namreč povzroči vensko stazo, nato relativno hipoksijo, povečano žilno prepustnost in **intersticijski edem** predvsem bele substance, kar vpliva na funkcijo hrbtenjače. Ob napredovanju tega edema in rasti tumorja pride do pritiska na arteriole in kapilare v hrbtenjači, do prekinitve krvnega pretoka in ishemije bele substance hrbtenjače. Če kompresija ni zdravljena, pride do infarkta ishemičnega področja in dokončne nevrološke okvare.

Študije tudi kažejo, da je po zdravljenju popraviljanje nevrološke okvare uspešnejše, če je kompresija nastajala postopno in ne nenadno.

Klinična slika

Večina bolnikov s kompresijo hrbtenjače ima že znanega raka. V 8 do 34 % primerov pa predstavlja prvo manifestacijo maligne bolezni. Najpogosteje prizadet predel je prsna hrbtenica (59 do 78 %), sledi ledvena (16 do 33 %) in vratna (4 do 15 %). Multiple kompresije hrbtenjače so navzoče v 26 do 49 % primerov.

Tumorji, ki najpogosteje povzročajo kompresijo hrbtenjače, so: rak dojke, pljuč, prostate, limfom, rak ledvic, multipli mielom, preostali tumorji pa jo povzročajo redkeje.

Bolečina spremlja maligno kompresijo hrbtenjače v 70 do 96 % primerov. Navadno se prične več dni do več mesecev pred diagnozo kompresije. Bolečina je lahko lokalna, radikularna ali kombinacija obeh. Najpogostejša je lokalna bolečina na mestu prizadetega vretenca in kompresije hrbtenjače. Navadno je topa, stalna, napredujoča, okrepijo pa jo lahko gibi, kašelj ali fleksija v vratu. S previdnim perkutiranjem lahko določimo prizadeto vretence. Radikularna bolečina nastane zaradi kompresije živčne korenine ali caudae equinae, to je kompresije več ledveno-križnih korenin. Po značilnostih je ostra, sunkovita. Kompresija prsne hrbtenjače povzroča boleč občutek oklepa.

Oslablost okončin je drugi najpogostejši znak kompresije, ki navadno sledi bolečini. Lahko je povezana z mravljinčenjem, spremenjenim zaznavanjem občutkov po okončinah, motnjami mikcije in defekacije. Popolna izguba motorične in senzorične funkcije pod ravnijo kompresije (spinalni šok) lahko nastane nenadno zaradi ishemije. Okončine so ohlapne, miotatičnih refleksov ni. Kompresije conus medularis ali caudae equinae povzročijo ohlapno parezo nog, z oslABLjenimi ali ugaslimi refleksi, sedlastimi motnjami občutkov, retenco urina, nato inkontinenco in impotenco pri moških.

Preiskave

Kadar sumimo, da gre za kompresijo hrbtenjače, je nujna hitra obravnava, ki vključuje skrbno anamnezo, fizikalni in nevrološki pregled, magnetnoresonančno preiskavo hrbtenjače (MRI) in nujno takojšnje posvetovanje med nevrologom, nevrokirurgom, radioterapevtom in internistom onkologom.

Anamneza takšnega bolnika naj vključuje podatke o nastanku, lokaciji in kakovosti bolečine, o značilnostih glede časovnega pojavljanja, ali se bolečina stopnjuje pri gibih, kašlju ali pokončnem položaju. **Nevrološki pregled** z ugotovljeno ravniyo občutljivosti pripomore k določitvi višine kompresije in usmeritvi preiskav.

Izmed **radioloških preiskav** še vedno najprej opravimo **rtg hrbtenice**; z njo odkrijemo nepravilnosti vretenec pri 72 % bolnikov z epiduralno kompresijo hrbtenjače, najpogosteje kot kolaps telesa vretenca, destrukcijo pedikla, osteolitične ali osteoplastne spremembe vretenec.

Mielografija z računalniško tomografijo (CT) prikaže raven kompresije z blokado širjenja kontrasta, vendar ne prikaže možne dodatne kompresije. Hkrati lahko v 16 do 24 % primerov poslabša nevrološko simptomatiko; zaradi omenjenih razlogov, svoje neinvazivnosti in natančnega prikaza mehko tkivnih procesov tudi v sami hrbtenjači priporočamo, če je le mogoče, **MRI** preiskavo ob kliničnih znakih kompresije hrbtenjače.

Scintigrafija kosti je občutljivejša od rentgenskega pri odkrivanju in razširjenosti metastatske prizadetosti kosti, vendar osteolitičnih metastaz multiplega mieloma, limfoma in drugih vrst raka ne odkrije, tako da v urgentni obravnavi kompresije hrbtenjače večinoma ni potrebna.

Zdravljenje

Postavitev diagnoze kompresije hrbtenjače zahteva **takojšnje zdravljenje**. Če odlašamo s terapijo, se nevrološke okvare slabše popravijo. Na živalskih modelih in s kliničnimi študijami so ugotovili tudi, da se funkcije bolje popravljajo, kadar je kompresija nastajala postopno in ne na hitro. Nezdavljena ali neuspešno zdavljena kompresija hrbtenjače vpliva na slabšo kakovost bolnikovega življenja in na krajše preživetje bolnikov, ki se ne morejo več gibati.

Zdravljenje je torej takojšnje in individualno. Že v diagnostičnem postopku kompresije uvedemo kortikosteroide. Indikacije za operacijo so nestabilnost hrbtenice, kompresija povzročena s kostnimi fragmenti, poprejšnje obsevanje mesta kompresije in neznana narava procesa, ki povzroča kompresijo. Navadno je potrebno kooperativno obsevanje. Za vse druge bolnike pa svetujejo zgolj obsevanje. Kemoterapija je indicirana kot prva v primeru dobro kemosenzitivnih tumorjev pri bolnikih, pri katerih ni mogoča kirurška odstranitev tumorja ali radioterapija. Uspešnost zdravljenja se zadnja leta popravlja zaradi zgodnejše diagnoze in večjega zavedanja o nujnosti obravnave tovrstnih zapletov. Stopnja nevrološke okvare pred zdravljenjem je najmočnejši napovedovalec izida zdravljenja. 80 do 100 % bolnikov, ki so se pred zdravljenjem lahko dobro ali z malo težavami gibali, ostane gibljivih. Parapareza se po zdravljenju popravi v 34 do 63 % primerov, paraplegija pa do 10%.

Kirurška obravnava kompresije vključuje laminektomijo za odstranitev zadajšnjih tumorjev, medtem ko pri prednji kompresiji nima zelenih učinkov, delno zaradi neodstranjenega tumorja, delno pa zaradi poslabšanja nestabilnosti, ki nastane zaradi odstranitve preostalih zadajšnjih opornih delov ob osteolitičnem ali sesedenem telesu vretenca.

Ob prednjih kompresijah hrbtenjače, ki so pogostejše, je ustrežnejša prednja dekompresija in novejša, endoskopsko vodena, s stabilizacijo hrbtenice.

Priporočilo kirurški obravnavi kompresije, obsevanju ali kombinaciji obeh metod temeljijo v glavnem na izkušnjah, ker ni randomiziranih študij z zadostnim številom bolnikov v posamezni skupini.

Kortikosteroidi

Deksametazon in metilprednisolon učinkovito zmanjšata edem ob kompresiji hrbtenjače, čeprav natančen način delovanja še ni popolnoma znan. Tudi optimalna doza in shema kortikosteroidov nista dorečeni v prospektivnih študijah, prav tako ni bila nikoli dokazana prednost visokih odmerkov proti nižjim. Pri nas prejmejo bolniki 8 mg deksametazona v bolusu i.v., hkrati z 8 mg deksametazona / 12 ur i.m. ali s.c. s spremljanjem učinka na parezo, po končanem obsevanju pa sledi postopno nižanje doze ob kontroli nevrološkega stanja.

Kirurgija

Čeprav je danes za večino metastaz v hrbtenici radioterapija ena izmed najpogosteje izbranih oblik zdravljenja, pa ostajajo pri radiorezistentnih oblikah raka in ponovitvah kompresije nerešena vprašanja glede izbire zdravljenja. Sprejete indikacije za operacijo so: neznana diagnoza raka, nestabilnost hrbtenice ali kompresija s strani kosti, hitro slabšanje nevroloških znakov (?), neodzivnost na obsevanje ali slabšanje med obsevanjem ter že polno obsevanje prizadetega dela hrbtenice.

Namesto odprte operacije v primeru neznane diagnoze lahko opravimo perkutano biopsijo vretenca. Večino kompresij hrbtenjače povzročijo metastaze v telesih vretence, zato je pri bolnikih potrebna prednja dekompresija, navadno s stabilizacijo; laminektomija v takšnih primerih nima učinka in lahko celo povzroči nestabilnost hrbtenice.

Seveda morajo imeti bolniki kar dobro fizično zmogljivost s pričakovanim preživetjem, ki je daljše kot 2 meseca, njihova bolezen mora biti lokalna, sosednja vretenca pa morajo biti zdrava in primerna za stabilizacijo.

Navajajo, da ima 51 % bolnikov s kompresijo hrbtenjače kolaps vretenca, torej znižanje vretenca za več kot polovico, pri četrtini bolnikov, zdravljenih z laminektomijo, pride do nevrološkega poslabšanja v zvezi z operacijo. Zadajšnja dekompresija z laminektomijo naj bi bila primerna predvsem za zadajšnje procese.

Pregled postopkov pri bolnikih s kompresijo večinoma ni pokazal značilnih razlik v učinku med le obsevanimi bolniki in laminaktomiranimi z obsevanjem.

Radioterapija

Obsevanje predstavlja najpomembnejši del zdravljenja na novo nastale epiduralne kompresije hrbtenjače. Uporabljamo ga, da bi zmanjšali tumor in s tem pritisk na hrbtenjačo in korenine, da bi preprečili slabšanje nevroloških znakov, zmanjšali bolečino, preprečili nadaljnje strukturne okvare hrbtenice in dosegli daljše lokalne kontrole. Po navedbah v literaturi

obsevanje zmanjša bolečino pri približno 70 % bolnikov, izboljša gibljivost v 45 do 60 % bolnikov, paraplegijo pa v 11 do 21 %.

Po ugotovitvah večje prospektivne študije je 94 % bolnikov z majhnim nevrološkim primanjkljajem **po obsevanju** ohranilo hojo, 60 % paretičnih in nepremičnih in le 11 % paraplegičnih se je spet lahko gibalo. Sfinkterske motnje so se popravile pri 44 % bolnikov. Obsevalna doza je bila večinoma 30 Gy v 10 frakcijah ob kortikosteroidih. Pogosteje je prišlo do izboljšanja hoje in funkcije mehurja pri radiosenzibilnejših tumorjih (dojka, prostata, limfom, mielom, seminom, drobnocelični karcinom). Skupno mediano preživetje je bilo 6 mesecev, pokretnih nasproti nepokretnih pred zdravljenjem pa 8 in 4 mesece; 28 % bolnikov je bilo po 1 letu še živih. Preživetje pri histološko ugodnih tumorjih je bilo 10 mesecev, pri neugodnih tumorjih pa 3 mesece. Pokazalo se je, da je zgodnja ugotovitev kompresije najbolj odločilna za uspeh zdravljenja, pri začetni slabi nevrološki sliki pa je odločilna histologija tumorja.

Popravljanje parez je mogoče tudi do 15 mesecev, če ni novega dejavnika za okvaro hrbtnjače. Obsevalne doze so različne, navadno od 30 do 40 Gy v frakciji po 2 do 3 Gy v obdobju od 2 do 4 tednov.

Kemoterapija

Kot edina terapija je indicirana pri kemosenzibilnih tumorjih (limfom, drobnocelični karcinom, mielom ali germinalni tumorji), ter takrat, kadar operacija ali obsevanje nista mogoča. Sicer jo lahko uporabimo v kombinaciji z obsevanjem zlasti pri tumorjih, ki so občutljivi na kemoterapijo, kot je npr. rak dojke. Pri raku prostate je ob sevanju smiselno še hormonsko zdravljenje.

Zvišan intrakranialni pritisk

Primarni ali metastatski možganski tumorji lahko zaradi t.i. "mass" učinka povzročajo znake zvišanega znotrajlobanjskega pritiska. Bolniki imajo poleg žariščnih znakov zaradi umestitve tumorja lahko še splošne znake zaradi zvišanega pritiska, kot so glavobol, slabost, bruhanje, spremenjeno psihično stanje in papila. Navadno je potek po prvih simptomih in znakih dovolj počasen, da lahko opravimo nujno računalniško tomografijo (CT) in se glede na izvid odločamo o ustreznih terapijah: proti edemu izberemo kirurški poseg (npr.:solitarne lezije na operabilnih mestih) ali obsevanje. Včasih pa lahko hitra rast tumorja, krvavitev v metastazo ali intrakranialna krvavitev povzročijo zadostno zvišanje intrakranialnega pritiska, da pride do pomikov možganskih mas s **herniacijo** skozi foramen magnum (lezije v zadnji možganski kotanji) ali prek tentorija (lezije v možganskih hemisferah).

V klinični sliki je opazno hitro nevrološko poslabšanje z **izgubo zavesti**. Kljub slabi prognozi v takšnih primerih še pred slikovnimi preiskavami pričnemo izvajati antiedematozno terapijo, in sicer dajemo bolniku 20 % manitol i.v. v dozi do 1-2 g /kg , ki deluje v nekaj minutah, in deksametazon i.v., to pa po potrebi ponovimo na 4-6 ur. Pritisk hitro znižamo tudi z intubacijo in mehansko hiperventilacijo, s čimer vzdržujemo nizek p CO₂ in posledično vazokonstrikcijo možganskega žilja.

Z omenjenimi nujnimi ukrepi lahko toliko izboljšamo bolnikovo stanje, da opravimo nujne slikovne preiskave in se odločamo za terapijo, kadar je le mogoča in smiselna (npr.: drenaža subduralnega hematoma, vstavev likvorskega šanta v primeru notranjega obstruktivnega hidrocefalusa).

Krči

Približno 15 do 30 % bolnikov z intrakranialnimi metastazami ima krče. Krče lahko povzročijo tudi znotrajmožganske krvavitve, okužbe, metabolne motnje, kot je hiponatremija, in druge. Predvsem je pomembno takojšnje ukrepanje pri ponavljajočih se krčih ali **epileptičnem statusu**, med katerimi bolnik ne pride k zavesti. Običajno bolnik dobi i.v. hitro delujoči antikonvulziv **diazepam**. Ko umirimo krče, pa so potrebne preiskave krvi in nevroradiološke preiskave, da ugotovimo vzrok krčev in bolezen ustrezno zdravimo. Popravimo metabolne motnje, pri ugotovljenih strukturnih lezijah in edemu pa uvedemo antiedematozno terapijo in antikonvulzivna zdravila peroralno, hkrati pa načrtujemo ustrezno zdravljenje lezij s kirurgijo ali z obsevanjem.

Orbitalne in intraokularne metastaze

Metastaze v očesni votlini ali zrklu so lahko eno- ali obojestranske in že zaradi same umestitve ogrožajo vid. Poročajo, da se najpogosteje pojavljajo pri karcinomu dojke. Metastaze na žilnici poškodujejo tudi mrežnico in lahko povzročijo krvavitev v očesu in motnje vida. Metastaze v očesni votlini pa povzročijo propulzijo zrkla, ptozo veke ali pareze gibov očesa z diplopijo in lahko ogrozijo vidni živec. V takih primerih so potrebni: takojšen pregled zunanega očesa, očesnega ozadja oziroma mrežnice, slikovna preiskava orbite ter urgentno obsevanje (obsevalna doza je 30 Gy v 10 frakcijah), da se izognemo trajni okvari vida ali parezi gibljivosti zrkla in posledičnim dvojnimi slikami. Vse to namreč zelo zmanjšuje kakovost bolnikovega življenja ali pa bolnika nenadoma napravi odvisnega od drugih.

Literatura:

1. Fuller BG, Heiss JD, Oldfield EH. *Oncologic emergencies. Spinal cord compression*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 2617-32.
2. Price CGA, Price P. *Acute emergencies in oncology: general overview*. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1995: 1193-2201.
3. Roš Opaškar T. *Parapareza pri bolniku z rakom*. In: Marolt F, Budihna M, Lindtner J et al, eds. *Rak prostate. Parapareza onkološkega bolnika*. 12. *Onkološki vikend, Laško*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 1997: 80-7.
4. Roš Opaškar T. *Urgentna stanja v nevroonkologiji*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1996: 13 str. (neobjavljeno).
5. Willson JKV, Masaryk TJ. *Neurologic emergencies in the cancer patient*. *Semin Oncol* 1989; 16: 490-503.