

Maligna utesnitev hrbtenjače: klinični primer s pregledom področja

Malignant spinal cord compression: a case report with general review

Šešek Ana¹, Šegedin Barbara²

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 17.10.2023

Sprejeto / Accepted: 7.11.2023

doi:10.25670/oi2023-011on

IZVLEČEK

Maligna utesnitev hrbtenjače predstavlja eno izmed nujnih stanj v onkologiji. Izrazit je pomen hitrega ukrepanja znotraj 24 ur, ki pripomore k izidu zdravljenja in nadaljnji kvaliteti življenja bolnika. V večini primerov ima bolnik že znano diagnozo raka, vendar se pri nekaterih maligna utesnitev hrbtenjače pojavi kot prva klinična manifestacija. Le-ta je najpogostejše posledica utesnitve hrbtenjače in hrbteničnega kanala bodisi zaradi rasti tumorja neposredno iz vretenca v svetlino kanala redkeje pa je posledica pritiska kostnih odlomkov na hrbtenjačo, intramedularnih ali leptomeningealnih zasevkov. Najpogostejše je prizadeta prsna hrbtenica. V klinični sliki je vodilni simptom navadno bolečina v predelu hrbtenice, v statusu pa je značilen izpad senzoričnih in/ali motoričnih funkcij z nivojem, ki odraža mesto lezije. Skladno z mestom okvare so lahko pridružene sfinkterske motnje. Največji pomen v diagnostiki maligne utesnitve hrbtenjače ima slikanje z magnetno resonanco. Pomemben pristop k zdravljenju predstavlja radioterapija z ali brez predhodnega kirurškega posega. V prispevku je prikazan primer 60-letnega bolnika z rakom prostate z znanimi kostnimi zasevki in maligno utesnitvijo hrbtenjače.

Ključne besede: utesnitev hrbtenjače, radioterapija, pareza, rak prostate

ABSTRACT

Malignant spinal cord compression is one of the most serious complications of cancer and represents an oncologic emergency. Timely diagnosis and treatment within 24 hours of symptom onset affects disease outcome and patient's quality of life. Most of the patients that present with spinal cord compression have a known diagnosis of cancer, yet in some of them spinal cord compression is the first clinical manifestation of the disease. Most cases of spinal cord compression are the result of tumour growth from the vertebral body into the spinal canal, dislocation of bone fragments, intramedullary and leptomeningeal metastases are less frequent causes of spinal cord compression. The most common site of malignant spinal cord compression is the thoracic spine. Back pain is the first symptom in majority of patients, later sensory and/or motor deficits and loss of sphincter control can occur. Magnetic resonance imaging of the whole spine is the gold standard in the diagnostic of malignant spinal cord compression. Radiotherapy with or without surgery is the most common treatment approach. We present a case of a patient with prostate cancer with known bone metastases and spinal cord compression.

Keywords: spinal cord compression, radiotherapy, paresis, prostate cancer

UVOD

Med nujna stanja v onkologiji sodijo nenadna obolenja, katerih vzrok je rak neposredno ali posredno v obliki paraneoplastičnih sindromov (1). V skupini prvih ima pomembno vlogo maligna utesnitev hrbtenjače (MUH), ki je drugi najpogostejši nevrološki zaplet raka za možganskimi zasevki (2). MUH je opredeljena

kot stanje utesnitve hrbtenjače oz. kavde ekvine zaradi zasevkov ali neposredne razširitve rakavega tkiva na vretence. Vretence se zaradi posedanja ali prevelikega zunanega pritiska izboči v svetlino hrbteničnega kanala, s čimer povzroči pritisk na hrbtenjačo, kar lahko vodi v nastanek nevroloških izpadov (3, 4). Pritisk na hrbtenjačo povzroči oteklino, zastajanje venske

krvi in demielinizacijo, ki je reverzibilna, v kolikor je utesnitev razrešena hitro. V primeru daljše utesnitve, slednja privede do poškodb žilja, nekroze hrbtenjače in trajne poškodbe, kar lahko povzroči dolgotrajno bolečino, paralizo in inkontinenco. Bolniki z nevrološki izpadi, ki trajajo več kot 48 ur, imajo majhno verjetnost izboljšanja in okrevanja, zato so čim prejšnja klinična prepoznavna, temeljna diagnostika in hitro ustrezno zdravljenje ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z MUH (2, 4).

Epidemiologija

Hrbtenica je zaradi bogate prekrvavitve in obilne limfne drenaže najpogostejše mesto kostnih zasevkov. Zasevke v hrbtenici delimo glede na lokacijo na intraduralne ekstramedularne in intraduralne intramedularne (3). MUH se pojavlja pri 3 do 5 % vseh bolnikov z rakom oz. pri 10 % bolnikov z zasevki v hrbtenici (1, 4, 5). V hrbtenico lahko zasevajo vse vrste raka, najpogostejše pa rak dojke (29 %), pljuč (17 %) in prostate (14 %) (2, 3, 6). Večina bolnikov z MUH ima znano rakavo bolezen, vendar pri 8 do 34 % MUH nastopi kot prvi znak bolezni (6). 35 % takih bolnikov predstavljajo bolniki z ob MUH ugotovljenim rakom prostate (7). Najpogostejše je prizadeta prsna hrbtenica (60 do 80 % bolnikov), sledita ledveno-križnična (15 do 30 % bolnikov) in vratna hrbtenica (manj kot 10 % bolnikov) (2, 6). Pogostejša prizadetost prsne hrbtenice se pripisuje njeni kifozni obliki in posledični naravni izpostavljenosti velikim mehaničnim pritiskom, celokupno najožjem preseku hrbteničnega kanala ter številčnosti prsnih vretenc. V 8 do 37 % imajo bolniki z MUH asimptomatske zasevke v ostalih vretencih, pri 20 do 35 % bolnikov je MUH prisotna na več nivojih hrbtenice (2). Povprečna starost bolnika z diagnozo MUH je 65 let. Zaradi izboljšanja preživetja bolnikov z razširjeno rakavo boleznijo lahko v prihodnje pričakujemo tudi višjo incidenco MUH (3, 8).

Patofiziologija

MUH v 85 % primerov nastane kot posledica epiduralnega pritiska na hrbtenjačo, do katerega pride zaradi hematogenega razvoja raka v kostni mozeg vretenca (1–3, 7). V 85 do 90 % primerov je prizadeto telo vretenca, kar povzroči utesnitev hrbtenjače s sprednje strani. Utesnitev je posledica razraščanja mase znotraj vretenca in izbočenja vretenca ali tumorske mase v epiduralni prostor (2, 6).

Na mikroskopskem nivoju ima osrednjo patogenetsko vlogo v razvoju MUH nastanek otekline hrbtenjače (Slika 1), ki jo povzroči pritisk na notranji venski pletež ter zastajanje krvi s posledičnim sproščanjem vnetnih posrednikov in citokinov. Zaradi otekline se povečata pritisk v arteriolah in prepustnost žil, ki privedeta do razvoja prvih nevroloških izpadov, zmanjšan pretok krvi v hrbtenjači, predvsem v belini, pa vodi v ishemični infarkt hrbtenjače (2, 6). Otekanje beline in zatekanje aksonov vodi do demielinizacije nevronov, nekroze beline in glioze (3, 6). Vazogeni oteklini sledi citotoksična oteklini kot posledica poškodbe nevronov zaradi pomanjkanja prekrvavitve in kisika (6).

Redkeje do MUH privedejo drugi mehanizmi, ki vključujejo patološki zlom vretenca, infiltracijo paravertebralnih mehkih tkiv, leptomeningealne ali intramedularne zasevke (7). Tak način utesnitve se pojavlja predvsem pri limfomih, nevroblastomih in sarkomih (2).

Trajanje MUH in hitrost njenega razvoja pomembno vplivata na možnost okrevanja. V primeru nenadnega nastanka MUH je potrebna čim hitrejša sprostitev pritiska v 8 do 10 urah, saj je v ozkem časovnem oknu sprememba še reverzibilna (3, 6). V kolikor je zunanji pritisk na hrbtenjačo podaljšan in se razvije

ishemija hrbtenjače, je popolno okrevanje manj verjetno. Pri motoričnih izpadih, ki se razvijejo v daljšem časovnem obdobju (> 7 dni) se hrbtenjača na zmanjšano prekrvavitev postopoma prilagaja in je izid zdravljenja boljši kot pri razvoju motoričnih izpadov v krajšem času, predvsem če se razvijejo v 24–48 urah (3, 6, 7).

Klinične značilnosti

Klinična slika MUH je odvisna od hitrosti njenega nastanka. Nenaden nastop MUH se običajno kaže z mešanico naslednjih simptomov: nenadno izgubo senzorike, zastajanjem urina, zaprtostjo, perianalno otrplostjo ali nenadno nezmožnostjo hoje. Le-ti lahko predstavljajo znake ireverzibilne poškodbe žilja in infarkta hrbtenjače (1).

Počasi razvijajoča se MUH se najpogostejše prične z bolečino, ki je prisotna pri 60 do 85 % bolnikov in traja 8 tednov ali več pred postavitvijo diagnoze. Bolečina je sprva lokalizirana, njena jakost se tipično povečuje. Podobna je bolečini pri degenerativnih boleznih hrbtenice, vendar ob počitku ne mine, in se v ležečem položaju poslabša. Pri vsakem bolniku z znanim rakavim obolenjem moramo ob novonastali bolečini v hrbtenici izključiti MUH (1, 2, 9). Poslabšanje je izrazitejše in vztrajnejše pri intraduralnih lezijah. Bolečina je posledica več dejavnikov, in sicer raztezanja periosta, sproščanja vnetnih posrednikov, nestabilnosti hrbtenice in pritiska na izstopajoče korenine živcev (2, 3, 6).

Pomemben znak MUH je okvara oz. prizadetost motorične funkcije (9). Motorični izpadi se pojavijo pri do 91 % bolnikov (Tabela 1) (6). Zaradi najpogostejše prizadete prsne hrbtenice, motorični izpad najpogostejše zajame spodnje okončine in povzroča težave pri hoji (2). Pojavijo se lahko motorični izpadi po tipu zgornjega, spodnjega ali kombinacije obeh motoričnih nevronov, glede na mesto poškodbe hrbtenjače (3, 10). Motorični izpadi lahko preidejo v paraparezo ali paraplegijo (2). Nevrološki status pred zdravljenjem je najpomembnejši napovednik in kazalnik za izboljšanje nevrološkega statusa po zdravljenju (6).

Senzorični izpadi so redkejši od motoričnih (Tabela 1). Območje senzoričnega izpada sovpada z dermatomom prizadetega dela hrbtenjače, pri čemer je izpad tipično eno do pet ravni nižje od anatomske lokacije poškodbe (3, 6). Čeprav so parestezije zaradi tipičnega pritiska na sprednji del hrbtenjače redke, se ob morebitni poškodbi spinotalamične proge bolečina in občutek za temperaturo na kontralateralni strani telesa zmanjšata (3).

V kolikor konus medularis zaradi MUH ni neposredno prizadet, se pozno v poteku MUH pri polovici bolnikov pojavi še izpad avtonomnega živčevja, ki se ujema s stopnjo mišične oslabelosti (Tabela 1) (2, 6). Izpad aktivnosti simpatika se odraža z motnjami delovanja črevesja in mehurja v obliki uhajanja blata oz. urina, impotence ali zastajanja blata oz. urina, z odsotnostjo potenja pod nivojem lezije ter ortostatsko hipotenzijo (2, 3). V kolikor se izpadi avtonomnega živčevja v napredovali fazi pojavijo, so povezani z manjšo verjetnostjo izboljšanja nevrološkega stanja (9).

Ob kliničnem pregledu je značilen znak bolečina ob potrkanju vretenc, lahko tudi pri gibanju ali Valsalvinem manevru (2, 9). Ob poškodbi na nivoju vratne ali prsne hrbtenice je lahko prisoten Lhermittov znak, ki pa ni tipičen, saj se pojavlja tudi pri mielopatijah brez zunanega pritiska, npr. po kemoterapiji (KT) ali obsevanju (RT) (2, 6).

Diagnostika

V sklopu kliničnega pregleda je pomembna ocena stanja zmogljivosti (*angleško performance status oz. PS*) bolnika, nujen je tudi temeljit nevrološki pregled za določitev nivoja okvare, ki vključuje

Slika 1: Shematski prikaz mehanizma nastanka maligne utesnitve hrbtenjače (6). NSAID – nesteroidno protivnetno zdravilo (angleško non-steroidal anti-inflammatory drug), NMDA - N-metil-D-aspartat.

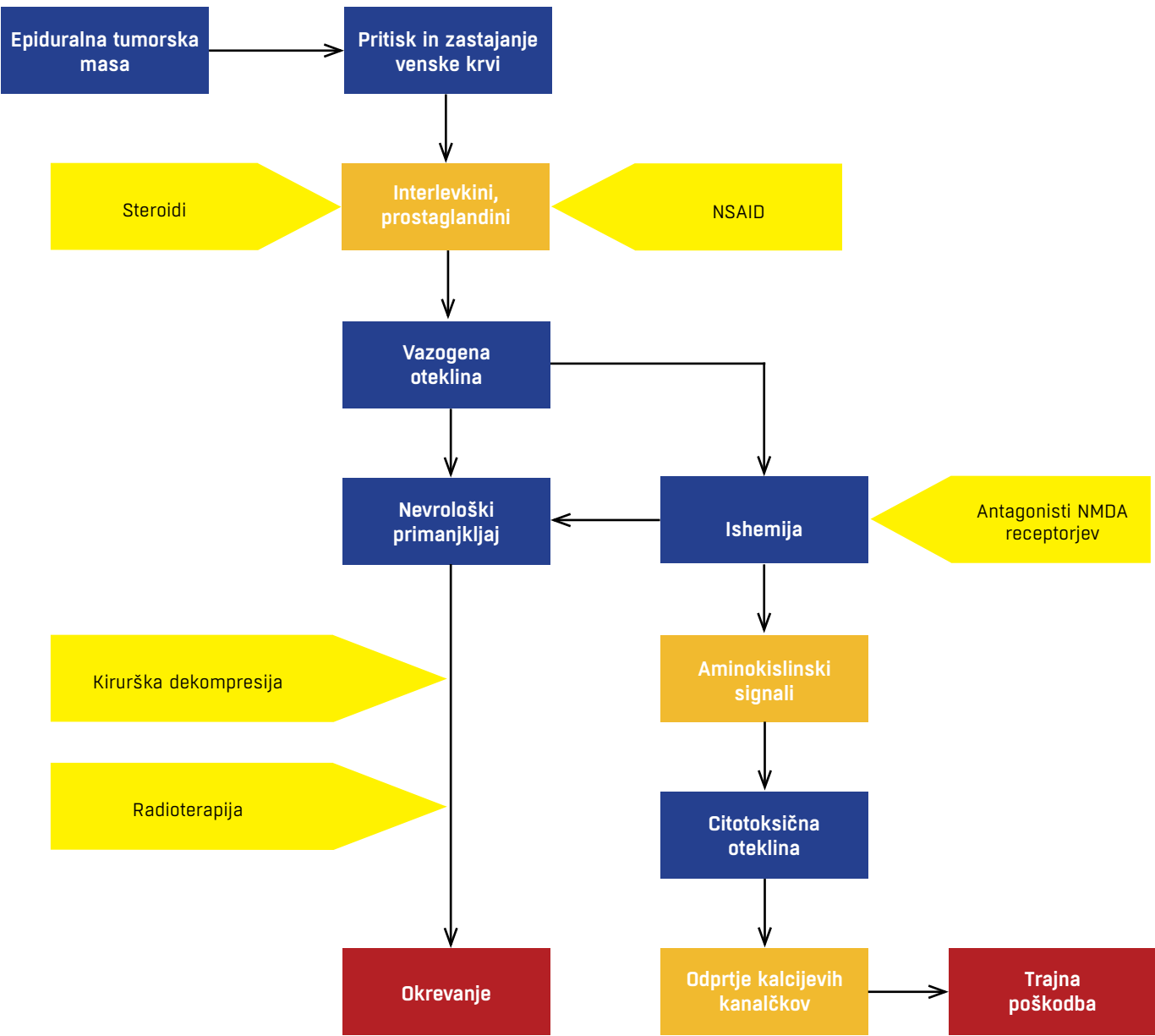


Tabela 1: Pogostost simptomov in znakov pri bolnikih z maligno utesnitvijo hrbtenjače (MUH) (6).

Simptom oz. znak MUH	Pogostost pojavljanja (%)
Bolečina	70 do 96
Mišična šibkost oz. motorični izpadi	61 do 91
Senzorični izpadi	46 do 90
Avtonomna disfunkcija	40 do 57

tudi oceno grobe mišične moči, občutka za dotik, preizkus refleksov in oceno delovanja sfinktrov (3).

Sum na MUH je potrebno potrditi s standardnim naborom slikovnih preiskav, ne le zaradi potrditve diagnoze, temveč tudi za pomoč pri odločitvi o ukrepanju oz. zdravljenju. Najpomembnejša v postopku diagnoze sta slikanje z računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MRI), saj izvid slednje spremeni potek zdravljenja pri 40 % bolnikov (6). Ob slikanju je potrebno zajetje celotne hrbtenice, saj je pri 20 – 35 % bolnikov prisotna MUH na več nivojih (7).

V preteklosti so z namenom hitre diagnostike pogosto uporabljali klasično rentgensko slikanje, scintigrafsko slikanje okostja in mielografijo. Slednje metode so z uvedbo sodobnejših CT in MRI preiskav izgubile svoje mesto v diagnostiki MUH (3, 6).

Občutljivost CT preiskave je okrog 65 %, specifičnost pa 99 %. Preglednost mehkih tkiv je na CT sicer slabša, je njegova izvedba pa je hitra in pomembna za načrtovanje zdravljenja MUH. Metoda izbire za diagnostiko MUH je MRI, ki mora biti opravljena najkasneje v 24 urah po postavljenem sumu na MUH. Preiskava je neinvazivna, omogoča odličen prikaz mehkih tkiv ter slikanje v več ravninah. (3, 6, 11). Po priporočilih je potrebno opraviti T1 in T2 obtežene MRI sekvence z in brez kontrastnega sredstva (7). Občutljivost MRI z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je 93 %, specifičnost pa 97 % (3, 6). Z MRI lahko razlikujemo med benignimi vzroki in malignimi vzroki utesnitve hrbtenjače s 97,6 % občutljivostjo in 100 % specifičnostjo (6). MRI je ključnega pomena za nadaljnjo obravnavo bolnika in načrtovanje njegovega zdravljenja. Za bolnike s kontraindikacijami za MRI, kot npr. MRI nekompatibilen srčni spodbujevalnik, kovinski tujki, polžev vsadek itd., je indicirano CT slikanje celotne hrbtenice s kontrastnim sredstvom (2, 12). Na podlagi T2 obtežene MRI sekvence ocenimo po Bilskey klasifikaciji stopnjo MUH od 0 do 3, od bolezni, omejene na kostne strukture vretenca, do utesnitve brez vidne spinalne tekočine (2, 7).

Pri bolnikih brez znane rakave bolezni je poleg kliničnega pregleda ter opisane slikovne diagnostike treba opraviti še meritev prostatično specifičnega antigena (PSA), teste za izključitev plazmocitoma ter po potrebi drugo diagnostiko glede na klinično sliko. Od slikovne diagnostike z namenom iskanja izvora bolezni opravimo CT slikanje glave, prsnega koša in trebuha ali PET CT (7). Perkutana biopsija je prav tako potrebna pri bolnikih, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in jo opravimo, kadar ni načrtovano kirurško zdravljenje MUH. Zaradi izjemnega pomena pravočasnega začetka zdravljenja ob jasni slikovni diagnostiki pogosto zdravljenje pričnemo pred pridobitvijo histopatološkega izvida biopsije (3).

Zdravljenje

MUH je nujno stanje, zato je z namenom zmanjšanja verjetnosti za napredovanje nevroloških izpadov in izboljšanja možnosti okrevanja potrebno z zdravljenjem pričeti takoj. Način zdravljenja je odvisen od številnih, z bolnikom povezanih dejavnikov, izid zdravljenja pa od funkcionalnega stanja bolnika pred zdravljenjem (13). Primarno zdravljenje še vedno predstavljajo zdravila za zmanjševanje edema, ter različne možnosti radioterapije (RT) z ali brez kirurškega zdravljenja. V primeru slabega PS bolnika in zelo slabe prognoze se lahko odločimo tudi le za blaženje simptomov MUH oz. paliativno oskrbo (2, 3, 6, 7, 14).

Prvi ukrep v sklopu zdravljenja MUH je uvedba kortikosteroidov. Slednji z zmanjšanjem vnetnega odgovora zmanjšujejo oteklino, stabilizirajo membrano žilne stene in zakasni nastop nevroloških izpadov pri utesnitvi hrbtenjače (6, 15, 16). V kombina-

ciji z RT statistično značilno pripomorejo k boljšemu izidu in okrevanju (6, 17). Bolnikom, ki prejemajo kortikosteroide, je zaradi njihovega vpliva na telesno presnovo potrebno redno preverjati raven krvnega sladkorja. Skladno s priporočili morajo vsi bolniki s kortikosteroidno terapijo prejeti tudi zaviralce protonske črpalke za zaščito želodčne sluznice (2).

V randomizirani raziskavi Patchella in sodelavcev se je za uspešno zdravljenje izkazala kombinacija kirurškega zdravljenja in RT, saj je značilno več bolnikov, zdravljenih s kombinacijo operacije in RT, pridobilo zmožnost hoje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z RT. Bolniki, zdravljeni s kirurškim posegom in RT, so ohranili sposobnost hoje bistveno dlje od bolnikov, zdravljenih samo z RT. Prav tako so kirurško obravnavani bolniki potrebovali manj kortikosteroidov in opioidnih analgetikov (18). Podobni so bili tudi zaključki meta analize, ki je primerjala rezultate bolnikov, zdravljenih z operacijo in RT s tistimi, ki so bili zdravljeni samo z RT (19).

Za pomoč pri izbiri optimalnega zdravljenja imamo na voljo več orodij, med njimi metodo NOMS, razvito v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ki upošteva (2, 12):

- N = Nevrolška opažanja (stopnja poškodbe hrbtenjače, stopnja poškodb korenin, radiološka ocena stopnje MUH),
- O = Onkološka opažanja (pričakovani odgovor na onkološko zdravljenje),
- M = Mehanično nestabilnost in
- S = Sistemsko bolezen (razširjenost bolezni, prognoza, morebitne pridružene bolezni in PS bolnika).

Vsako kategorijo ocenimo na podlagi točkovnika, nato pa se skladno z dobljenim rezultatom odločimo glede načina zdravljenja (2, 12).

Kirurški poseg je zdravljenje izbora za bolnike z dobrim PS in z dobro prognozo (pričakovano preživetje bolnika vsaj 3 mesece), z enim nivojem MUH ter v primeru paraplegije, ki traja manj kot 48 ur. Kirurško zdravljenje je indicirano tudi v primeru napredovanja novotvorbe med RT, pri predhodnem obsevanju prizadetega področja, pritisku kostnih odlomkov na hrbtenjačo ter pri nestabilnosti hrbtenice. Za oceno nestabilnosti hrbtenice uporabljamo točkovnik hrbtenične nestabilnosti zaradi neoplazije (*angleško t. i. Spine Instability Neoplastic Score oz. SINS*) ki bolnike razdeli v tri kategorije – bolniki s stabilno hrbtenico, potencialno nestabilno in nestabilno hrbtenico (7, 20). V preteklosti pogosto izvajana laminektomija pri kateri odstranijo zadnje predele hrbtenice, dosega podobne rezultate pri obvladovanju bolečine in ohranitvi mobilnosti kot radioterapija, poleg tega odstranitev zdravih delov vretenc privede do dodatne nestabilnosti hrbtenice. Sodobnejše kirurško ukrepanje upošteva dejstvo, da večina zasevkov povzroča pritisk na hrbtenjačo s sprednje strani in vključuje cirkumferentno sprostitev pritiska na hrbtenjačo s sočasno stabilizacijo hrbtenice s sprednjim pristopom (2, 21). Operativnemu zdravljenju praviloma sledi pooperativno obsevanje (7).

Veliko bolnikov zaradi slabega splošnega stanja in/ali slabe prognoze ob nastopu MUH ni kandidatov za kirurško zdravljenje. Take bolnike mora po opravljeni diagnostiki obravnavati multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi radioterapevta onkologa in spinalnega kirurga (2, 7). V obsevalno polje vključimo prizadeto vretenca z varnostnim robom ter uporabljamo sodobne obsevalne tehnike, kot je ločna radioterapija (*angleško volumetric arc therapy oz. VMAT*). V praksi so v uporabi zelo različni obsevalni režimi, od 8 Gy v enem odmerku do 40 Gy v 20

odmerkih. Za standardno odmerjanje RT je dolgo veljal skupni odmerek 30 Gy v desetih odmerkih v dveh tednih (2). V evropskih priporočilih, objavljenih v 2022, pa kot standardni odmerek priporočajo enkratno obsevanje z 8 Gy, saj 4 objavljene randomizirane raziskave niso pokazale dobrobiti daljših obsevalnih režimov pri trajanju odgovora na zdravljenje, preživetju in funkcionalnem izidu zdravljenja (7). Zdravljenje z obsevanjem je uspešno predvsem pri radiosenzitivnih tumorjih, kot npr. plazmocitom ali rak dojke, saj pri slednjih hitro pride do apoptoze tumorskih celic in posledične popustitve pritiska na hrbtenjačo (2).

Zaenkrat kvalitetnih dokazov o smiselnosti uporabe tehnike stereotaktičnega obsevanja pri MUH ni, zaradi kompleksnosti postopka je njegova uporaba v luči nujnega zdravljenja otežena. Objavljeni so rezultati raziskave faze II, v kateri so bolnike z MUH obsevali z dozo 5 x 5 Gy z VMAT tehniko ob sprejemljivi toksičnosti. V primerjavi s historično skupino, obsevano z dozo 5 x 4 Gy, je bilo doseženo boljše preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni, vendar v funkcionalnem izidu ni bilo razlik (22).

Predviden izid bolezni

Enoletno preživetje bolnikov z MUH se glede na različne raziskave giblje med 26 in 75 %, pri čemer večina bolnikov po postavitvi diagnoze MUH živi le še nekaj tednov, zaradi česar MUH uvrščamo med stanja s slabo prognozo. Boljše preživetje napoveduje manj razširjena oblika bolezni, možnost ambulantne obravnave bolnika in počasnejši razvoj MUH. Pričakovano preživetje je odvisno tudi od tipa primarnega rakavega obolenja, najslabše je preživetje pri pljučnem raku, sledita rak dojke in rak prostate, in funkcionalnega stanja bolnika po obravnavi, pri čemer večja gibljivost bolnika zmanjša verjetnost ostalih zapletov in izboljša preživetje (2, 23–25).

Verjetnost lokalne ponovitve bolezni se viša z daljšim preživetjem bolnika po MUH. Do ponovitve bolezni v prvem letu po MUH pride pri 69 % bolnikov, v roku štirih let pa pri 94 % bolnikov. Prvi simptom ponovitve je bolečina, zato moramo vsak nov nastanek bolečine v hrbtu skrbno obravnavati, hkrati pa o simptomih osveščati tudi bolnike. Ponovitve lahko zdravimo s ponovno operacijo oz. RT, v kolikor je to mogoče (2, 26).

Posebne oblike

Intramedularni zasevki (IZ) so zelo redko stanje in so prisotni pri 0,4 do 0,4 % vseh bolnikov z rakom in vzrok za 1 % vseh MUH. V več kot 50 % jih povzroča rak pljuč, sledi mu rak dojke (11 % primerov). Do razsoja rakavih celic lahko pride na tri različne načine, in sicer hematogeno prek arterij oz. Batsonovega venskega pleteža, prek možgansko-hrbtenjačne tekočine iz možganskih ovojnic ali prek neposredne širitve z okolnih struktur. V klinični sliki je bolečina prisotna le pri 38 % bolnikov, pogosteje so prisotne senzorične motnje (79 % bolnikov), motnje delovanja sfinktrov (60 % bolnikov) in motorični izpadi (91 % bolnikov). Možna je prisotnost Brown-Sequardovega sindroma z unilaterno hemiparezo in kontralateralno izgubo občutka za bolečino in temperaturo. V primerjavi z drugimi vzroki MUH so pri IZ pogostejši možganski zasevki, ki so sočasno prisotni pri okrog 40 % bolnikov. Njihova prisotnost je slab napovedni dejavnik, saj je pričakovana življenjska doba bolnika z možganskimi zasevki po njihovem odkritju med 3 in 4 meseci. V klinični praksi IZ diagnosticiramo z MRI ter zdravimo s KT ali s kortikosteroidi v kombinaciji z obsevanjem z ali brez operativnega posega (2, 16).

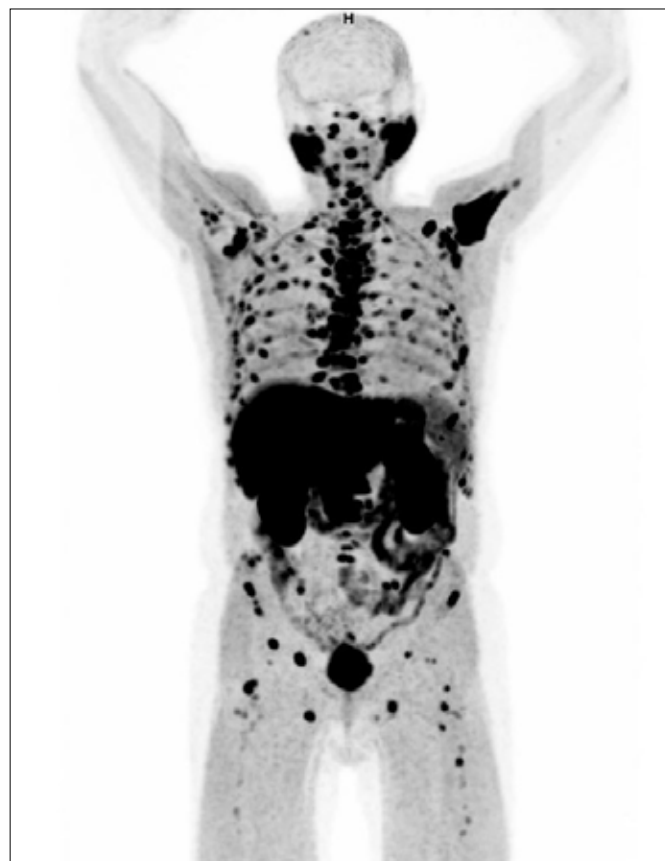
PRIKAZ PRIMERA

Šestdesetletni bolnik z znanim visokorizičnim rakom prostate (izhodiščni PSA 15, seštevek po Gleasonu 4+3=7, stadij pT3b, pNx, R1) je bil primarno zdravljen z radikalno prostatektomijo, ter reševalnim obsevanjem ležišča prostate in medeničnih bezgavčnih lož ob biokemični ponovitvi ob sočasni in naknadni hormonski terapiji.

Leto in pol po obsevanju je prišlo do ponovnega porasta PSA. V terapijo so bili uvedeni analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (LHRH). Dva meseca kasneje je bil narejen PET-CT s holinom (Slika 2), ki je prikazal patološko infiltracijo celotnega kostnega mozga brez znakov za lokoregionalno ponovitev bolezni. Ob uvedeni terapiji z analogi LHRH je PSA naraščal, testosteron pa je bil v kastracijskem območju. V terapijo je bil uveden antagonist antiandrogenskih receptorjev druge generacije (enzalutamid), ki pa ga je bolnik samovoljno prenehal jemati.

Bolnik je bil sprejet na nevrološki oddelek regionalne bolnišnice zaradi subakutno nastale parapareze. Ob sprejemu je navajal približno tri tedne prisotno mravljinčenje v desni nogi, ki se je stopnjevalo, nato je postopoma izgubil moč v nogah, zadnjih 13 dni ga noge niso več držale. Pred pojavom akutnih nevroloških težav je bil obstipiran, težav z odvajanjem vode ni imel. Ob sprejemu je bila ugotovljena ohlapna parapareza s senzibilitetnim nivojem Th8-Th10. Z UZ preiskavo je bila ugotovljena retenca urina z volumnom sečnega mehurja 600 ml. Vstavili so stalni urinski kateter (SUK). V osnovnih laboratorijskih izvidih so beležili visoke vrednosti sečnine. Na dan sprejema je bil opravljen MRI prsne in ledvenokrižnične hrbtenice (Slika 3), kjer so bili

Slika 2: Na PET CT s holinom so vidni številni kostni zasevki, predvsem v lobanji, vretencih, lopaticah, rebrih, medenici in stegnicah. Znaki za morebitno lokalno ali regionalno ponovitev bolezni niso vidni.



vidni številni zasevki in znaki utesnitve hrbtenjače, najizrazitejše v nivojih Th6 in Th10. Bolnik je bil predstavljen nevrokirurgu, ki je bil mnenja, da ni kandidat za kirurško zdravljenje. Urološki konzilij je na podlagi bolnikove dokumentacije predlagal urgentno obsevanje.

Naslednji dan je bil bolnik premeščen na Onkološki inštitut. Ob sprejemu je bil PS po WHO ocenjen s 3, bolnik je bil pripeljan na ležečem vozičku, levo nogo je minimalno dvignil od podlage, desne noge ni mogel dvigniti. Mišična moč v prstih stopal je bila izrazito zmanjšana. PSA je znašal 4 ng/mL. Ostalih posebnosti v statusu ni bilo. Izvedeno je bilo CT slikanje celotne hrbtenice (Slika 4).

Bolnik je bil obsevan na področje Th6, Th9 in L3 s skupnim odmerkom 39,50 Gy v 15-ih frakcijah v sklopu klinične raziskave. Uvedena je bila tudi terapija s kortikosteroidi.

Med bolnišnično obravnavo je bila ponovno uvedena antiandrogena terapija. Kljub obsevanju, razgibavanju in uvedeni antiedematozni terapiji se bolnikovo splošno stanje do konca bolnišnične obravnave ni izboljšalo. Ob odpustu je bil še vedno nepokreten, levo nogo je lahko malo premaknil, desna noga je bila negibna. Vstavljen je imel SUK. Po obsevanju je zavrnil bolnišnično zdravljenje z namenom rehabilitacije, saj si je želel vrniti v domače okolje. Mesec po odpustu iz bolnišnice je bil pregledan na IPP področne bolnišnice zaradi makrohemorije in mikrocitne

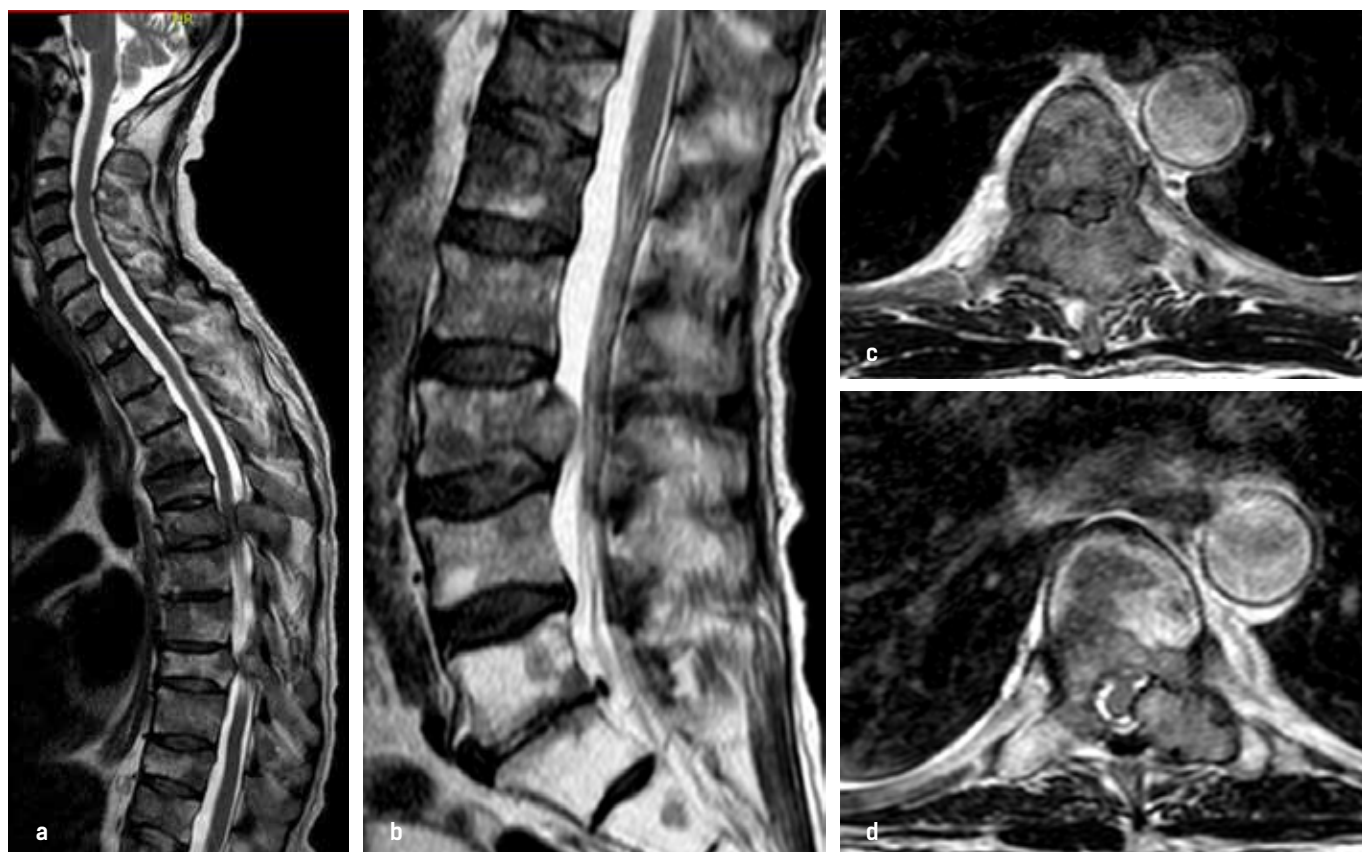
anemije. Ob pregledu bil bolnik še vedno nepokreten na ležečem vozičku. Imel je parezo leve in plegijo desne spodnje okončine.

Bolnikovo nevrološko stanje se tudi ob nadaljnjih kontrolah na Onkološkem inštitutu ni bistveno spremenilo.

RAZPRAVA

Maligna utesnitev hrbtenjače je eden najhujših zapletov rakave bolezni in sodi med nujna stanja v onkologiji. Ker začetek zdravljenja več kot 48 ur po nastopu nevroloških izpadov bistveno zmanjša možnost izboljšanja stanja, je takojšnja prepoznavna, diagnostika in napotitev v ustrezno zdravstveno ustanovo izrednega pomena. Na izboljšanje oskrbe bolnikov z MUH vpliva izdelava priporočil za obravnavo bolnikov ter ozaveščanje bolnikov in zdravstvenega osebja na primarni in sekundarni ravni o pomenu pravočasne oz. hitre prve obravnave na mestu, kjer sta možna tako RT kot kirurška oskrba bolnika. Savage s sodelavci je ugotovil, da se je obravnavo bolnikov po uvedbi priporočil angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (*angleško National Institute for Health and Care Excellence oz. NICE*) bistveno izboljšala, saj so bili hudi motorični izpadi ob postavljeni diagnozi prisotni pri 62 % bolnikov z MUH v letu 2012, v primerjavi s podatki iz leta 1999, ko je bilo tovrstnih bolnikov 80 % (27).

Slika 3: T2-poudarjene sekvence MRI pred obsevanjem. a. Prsna in ledvena hrbtenica do nivoja L2 v sagitalni ravnini. Vidne so številne mehkovtkivne osteolitične lezije v telesih in zadnjih elementih prsne in ledvene hrbtenice. Na višini Th6 je prisotna obsežna infiltracija celotnega vretenca z večjo mehkovtkivno osteolitično spremembo. Hrbtenjača je utesnjena za več kot 2/3 širine, z znaki poškodb zaradi pritiska. Pomembno so znižana telesa vretenc Th5, Th6, Th9 in Th11. b. Ledvena hrbtenica v sagitalni ravnini. Osteolitična sprememba je vidna tudi v zadnjem delu telesa L3. Heterogena infiltrirana struktura je skoraj v vseh telesih vretenc. c. Transverzalni prerez na nivoju Th6, kjer je največja utesnitev, brez vidne spinalne tekočine. Po Bilsky klasifikaciji gre za utesnitev 3. stopnje. d. Transverzalni prerez na nivoju L3 z vidno utesnitvijo stopnje 1c po Bilsky klasifikaciji.



Slika 4: CT slika v sagitalni ravnini, kostno okno. Vidno je stanje po patoloških zlomih teles vretenc Th2, Th3, Th6, Th9, Th11 in L3. V srednjem delu telesa Th3 je vidna večja osteolitična sprememba. Spremembe zajemajo tudi zadnje elemente, hrbtenični kanal v tem nivoju je izrazito zožen. Telo vretenca Th9 je znižano. Patološki zlom L3 se boči v hrbtenični kanal.



Vzroke za zakasnitev obravnave bolnikov z MUH je raziskoval že Husband leta 1998. V raziskavi je sistematično navedel zamudo pri prepoznavi MUH, ki v povprečju traja 14 dni, trajanje pa je odvisno predvsem od mesta prve obravnave bolnika ob pojavu težav. Čas od prvega pregleda v zdravstveni ustanovi do začetka zdravljenja je bil povprečno 9 dni, 6 dni in 1 dan, če je bil bolnik ob pojavu simptomov in znakov MUH najprej pregledan pri izbranem zdravniku, v regionalni bolnišnici ali v terciarni ustanovi. Zamude več kot 7 dni do začetka zdravljenja so bile prisotne pri eni tretjini bolnikov, obravnavanih na primarni ali sekundarni ravni in le pri 6 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni. Do dodatne zakasnitve obravnave pride, ker bolniki v povprečju poiščejo pomoč 3 dni po pojavu motoričnih izpadov. Skladno z zakasnitvijo začetka zdravljenja je bil slabši tudi funkcionalen izid zdravljenja, motorična funkcija in/ali retenca urina sta se poslabšali pri 28 % oz. 18 % bolnikov, najprej obravnavanih na primarni ravni, 36 % oz. 29 % pri bolnikih, najprej obravnavanih na sekundarni ravni, in le pri 6 % oz. 5 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni (28).

Poseben diagnostični izziv so bolniki, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in predstavljajo do 25 % vseh bolnikov z MUH. Pri njih je potrebna obsežnejša, a ravno tako hitra diagnostika. Ti bolniki so skoraj brez izjeme obravnavani na primarni

in sekundarni ravni, zato je seznanjanje družinskih zdravnikov ter zdravnikov v regionalnih bolnišnicah z ravnanjem v primeru pojava MUH še bolj pomembno (3, 27, 29).

V prikazanem kliničnem primeru zaradi kasnega začetka zdravljenja ni prišlo do izboljšanja nevroloških izpadov. Kljub temu, da je bila obravnava bolnika hitra, je MUH za potencialno ugoden izid pri njem zaradi poznega prihoda trajala predolgo, saj je zdravljenje najuspešnejše v 24 urah po nastopu simptomov in znakov. Parestezije in slabša mišična moč v spodnjih okončinah ob bolečinah v področju hrbtenice morajo biti za bolnika z rakom alarmanten znak, saj je bolečina najpogostejši prvi simptom pri bolnikih z nastajajočim MUH. Nastop motoričnih izpadov in mišične oslabelosti nakazuje na napredovalo stopnjo MUH, ki je redkeje reverzibilna (3, 6). Bolnike z rakom, predvsem pa z znanim razsejanim rakom pljuč, prostate ali dojke, ki predstavljajo glavnino bolnikov z MUH, bi bilo potrebno z možnostjo MUH seznaniti ter jih izobraziti za zgodnje opazovanje in prepoznavanje urgentnih nevroloških stanj, ki se kažejo z različnimi simptomi. Tako na možnost MUH kažeta bolečina v hrbtenici in nevrološki izpadi posameznih področij, navadno spodnjih okončin oz. sfinkterske motnje. Prav tako je potrebno ozaveščanje zdravnikov na primarni ravni in zdravnikov različnih kliničnih strok na sekundarni ravni, da so pri bolnikih z znanim razsejanim rakom pozorni na morebitna nujna stanja v onkologiji.

V literaturi je opisanih nekaj primerov bolnikov z MUH, ki so bili zdravljeni z različnimi pristopi, večinoma z ugodnim izidom. Redko je prikazan primer neuspešnega zdravljenja, predvsem v primeru raka s slabo prognozo, npr. rakom želodca (30). Opisani so posamezni primeri MUH pri nekaterih redkejših vrstah raka ali takih, ki so redko vzrok MUH, kot npr. fibrozni histiocitom, Hodgkinov limfom, hepatocelularni karcinom itd. (31–34). Avtorici sva se prikaz primera neuspešnega zdravljenja odločili, da poudariva pomen pravočasnega prihoda bolnika, hitre diagnostike in začetka zdravljenja. V angleških priporočilih NICE, objavljenih v letu 2008, je časovno okno za MRI ob sumu na kostne zasevke v hrbtenici 1 teden, v nizozemskih priporočilih iz 2018 pa 2 tedna. V Sloveniji zaradi čakalnih dob na slikovne preiskave, MRI v tako kratkem času pogosto ni mogoče opraviti. Po angleških priporočilih je ob sumu na MUH MRI potrebno opraviti najkasneje v 24, po nizozemskih priporočilih v 12 urah (35–37).

Raziskave so dokazale prednost operativnega zdravljenja v kombinaciji z RT v primerjavi s samostojno RT, vendar zaradi slabega splošnega stanja veliko bolnikov ni kandidatov za operativno zdravljenje (2, 18, 21, 27). V raziskavi Savagea s sodelavci je bilo z RT zdravljenih 62 % bolnikov, kirurško 24 %, s KT 2 % in simptomatsko 7 % bolnikov. Pri tem je bilo v skupini bolnikov, ki je najbolje okrevala (skupaj pet bolnikov), torej so imeli po zaključenem zdravljenju popolno motorično funkcijo, 80 % zdravljenih kirurško v kombinaciji z RT in 20 % s samostojno RT. Tako je pomembno poudariti, da je bolnikom z MUH z dobrim PS in dobro prognozo, potrebno nuditi operativno zdravljenje, saj posebno v kombinaciji s pooperativno RT pomembno pripomore k izboljšanju prognoze in nadaljnje kvalitete življenja (6, 27). RT kot samostojno zdravljenje pride v poštev, v kolikor bolnik ni kandidat za operativno zdravljenje, pri čemer pri bolnikih izberemo obsevalni režim glede na prognozo v skladu z veljavnimi priporočili.

ZAKLJUČEK

MUH je eden najresnejših zapletov rakave bolezni s potencialno hudimi trajnimi posledicami, ki močno poslabšajo kvaliteto življenja. Čeprav se v mednarodnih raziskavah čas do začetka

zdravljenja in stopnja nevroloških izpadov ob diagnozi izboljšujeta, mnogo bolnikov še vedno na začetek zdravljenja MUH čaka predolgo. Na to lahko vplivamo z obveščanjem in ozaveščanjem onkoloških bolnikov, predvsem tistih z razsejanimi raki, ki so najpogostejši vzrok za nastanek MUH, že v sklopu začetne obravnave za pravočasno prepoznavo simptomov in znakov kot so novonastala bolečina, mravljinčenje, izguba mišične moči in sfinkterske motnje. O MUH in drugih nujnih stanjih v onkologiji moramo učiti že študente medicine ter ozavestiti zdravnike na primarni in sekundarni ravni, ki se s temi bolniki večinoma najprej srečajo, saj ima neustrezno ali zakasnelo ukrepanje za posledico razvoj nepopravljive poškodbe hrbtenjače s trajnimi posledicami in slabšo kvaliteto življenja. Pomemben korak v izboljšanju kakovosti obravnave bolnikov z MUH je tudi izdelava priporočil za diagnostiko in zdravljenje.

IZJAVA AVTORJEV O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

LITERATURA

- Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin.* 2022 Nov; 72(6): 570-593.
- Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol.* 2008; 42 (1): 23-31.
- Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA et al. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.* 2018 Sep; 38(9): 4987-4997.
- Robson P. Metastatic spinal cord compression: a rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond).* 2014 Oct; 14(5): 542-5.
- Van den Brande R, Cornips EM, Peeters M, Ost P, Billiet C, Van de Kelft E. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol.* 2022 Jul 9; 35: 100446.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol.* 2005 Jan; 6(1): 15-24.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden Y et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug; 173: 240-253.
- Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician.* 2018 Jun 1; 97(11): 741-748.
- Sciubba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol.* 2006 Nov; 15(3): 141-51.
- Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am.* 2004 Oct; 15(4): 365-73.
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist.* 2013 Jun; 18(6): 744-51.
- Suppl MH. Approaches to radiotherapy in metastatic spinal cord compression. *Dan Med J.* 2018 Apr; 65(4): B5451.
- Rades D, Cacicedo J, Lomidze D, Al-Salool A, Segedin B, Groselj B, et al. A New and Easy-to-Use Survival Score for Patients Irradiated for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Jul-Aug; 12(4): 354-362.
- Siegal T. Spinal cord compression: from laboratory to clinic. *Eur J Cancer.* 1995 Oct; 31A(11): 1748-53.
- Hrabalek L. Intramedullary spinal cord metastases: review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010 Jun; 154(2): 117-22.
- Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer.* 1994; 30A(1): 22-7.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Aug 20-26; 366(9486): 643-8.

18. Lee CH, Kwon JW, Lee J, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 20; 39(9): E587-92.
19. OME: Scoring systems in MSEC – SINS score [spletna stran na internetu] [pridobljeno 13.1.2023]. Dostopno na: <https://oxfordmedicaleducation.com/oncology/scoring-systems-in-msecsins-score/>
20. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Aug; 92(8): 1054-60.
21. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, Segedin B, But-Hadzic J, Groselj B et al. Precision Radiation Therapy for Metastatic Spinal Cord Compression: Final Results of the PRE-MODE Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 15; 106(4): 780-789.
22. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JW; Dutch Bone Metastasis Study Group. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*. 2005 Jan 15; 103(2): 320-8.
23. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20; 24(21): 3388-93.
24. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Hoskin PJ, Karstens JH et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1; 67(5): 1506-9.
25. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006 Dec; 20(6): 1307-17.
26. Savage P, Sharkey R, Kua T, Schofield L, Richardson D, Panchmatia N et al. Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*. 2014 Apr; 107(4): 277-82.
27. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998 Jul 4; 317(7150): 18-21.
28. Wänman J, Grabowski P, Nyström H, Gustafsson P, Bergh A, Widmark A et al. Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy. *Acta Orthop*. 2017 Aug; 88(4): 457-462.
29. Kawahigashi T, Kawabe T, Iijima H, Igarashi Y, Suno Y, Takagi M et al. Metastatic spinal cord compression by gastric cancer: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2019 Sep 28; 2019(9): OMZ093.
30. Itoyama Y, Fukumura A, Itoh Y, Takamura S, Matsukado Y, Tanimura A. Spinal malignant fibrous histiocytoma producing cord compression--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1987 Jan; 27(1): 51-5.
31. Axenhus M, Bogdanovic N. Confusion, cognitive impairment, and spinal cord compression caused by plasmacytoma: a case report. *BMC Neurol*. 2021 Aug 6; 21(1): 303
32. Salomone G, La Spina M, Belfiore G, Bertuna G, Cannavò L, Catanzaro S et al. Spinal cord compression as tumor onset: an unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager. *BMC Pediatr*. 2021 Aug 24; 21(1): 358.
33. Doval DC, Bhatia K, Vaid AK, Pavithran K, Sharma JB, Hazarika D et al. Spinal cord compression secondary to bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 28; 12(32): 5247-52.
34. Metastatic Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008 Nov. PMID: 22171401.
35. Groenen KHJ, van der Linden YM, Brouwer T, Dijkstra SPD, de Graeff A, Algra PR et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; a multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. *Cancer Treat Rev*. 2018 Sep; 69: 29-38.

IZJAVA ZALOŽNIKA

Članek je bil prvotno objavljen v drugi številki 62. letnika revije *Medicinski razgledi* (junij 2023). Za ponovno objavo smo pridobili dovoljenje uredništva.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>