

NEVROLOŠKI ZAPLETI PRI NAPREDOVALEM RAKU

Tanja Roš-Opaškar

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Nevrološki zapleti pri napredovali rakavi bolezni niso redki, saj jih ugotovijo pri skoraj 20 % bolnikov. Lahko so povezani z napredovanjem raka ali pa so posledica specifičnega onkološkega zdravljenja. Nekateri nevrološki zapleti niso povezani z rakom, kot so možgansko-žilna obolenja, glavoboli ter degenerativna obolenja hrbtenice. Nevrološki zapleti so številni, predstavljenih je nekaj najpogostejših, to so možganske metastaze, metastatska kompresija hrbtenjače in karcinoma mening. Pogost spremljevalec ali predhodnik nevrološke prizadetosti je bolečina, ki pa je obravnavana v drugem sestavku. V okviru celostne oskrbe bolnikov z napredovalim rakom je izredno pomembna zgodnja diagnostika in optimalno zdravljenje nevroloških zapletov. Osnovni namen zdravljenja je zmanjšanje nevrološke okvare in dobra kontrola spremljajočih simptomov, da dosežemo kakovostnejše in morda daljše preživetje bolnikov. Za doseg tega cilja je potrebno timsko delo različnih strokovnjakov.

Uvod

Nevrološki zapleti pri napredovali rakavi bolezni niso redki, saj jih ugotovijo pri skoraj 20 % bolnikov, zato ustrezna nevrološka obravnava teh bolnikov obvezno predstavlja sestavni del njihove celostne paliativne oskrbe. Pri pravilnem določanju vzrokov nevroloških zapletov in njihovem optimalnem zdravljenju je bistvena vloga nevrologa/nevroonkologa.

Pogost spremljevalec ali predhodnik nevrološke prizadetosti rakastih bolnikov je bolečina, katero najprej patofiziološko opredelimo in ugotovimo vzrok bolečine, da lahko načrtujemo uspešno zdravljenje in preprečimo ali odložimo nevrološke zaplete. S tem prispevamo h kakovostnejšemu in tudi daljšemu preživetju bolnikov.

Nevrološki zapleti so lahko povezani z napredovanjem raka ali pa so posledica specifičnega onkološkega zdravljenja. Med pogostejšimi zapleti so (prirejeno po Clouston et al., 1992):

- možganske metastaze ~ 16 %
- metabolne ali z zdravlili povzročene encefalopatije ~ 10 %
- bolečine zaradi kostnih metastazah ~ 10 %

- epiduralni tumorji	~ 8 %
- tumorska prizadetost živčnih pletežev	~ 6 %
- metastaze na meningah	~ 5 %
- periferne nevropatije po citostatikih	~ 3 %
- okvare živčnih korenin	~ 3 %
- metastaze na bazi lobanje	~ 3 %
- krči (epil. napadi) kot posledica metastaz	~ 3 %
- zaradi drugih vzrokov	~ 2 %
- paraneoplastični sindromi	~ 1 %
- možganske krvavitve povezane s trombocitopenijo	~ 1 %
- radiacijska mielopatija	~ 1 %
- radiacijska okvara živčnih pletežev	~ 1 %
- krvavitve v možganske metastaze	~ 0,5 %

Med najpogostejšimi nevrološkimi zapleti, ki niso povezani z rakom, so možgansko-žilni zapleti, glavoboli in degenerativna obolenja hrbtenice.

Zaradi obsežnosti področja nevroloških zapletov, potrebne preglednosti, namembnosti sestavka in omejene dolžine teksta, okvirno predstavljam le nekaj najpogostejših zapletov.

Možganske metastaze

Poja možganskih metastaz in karcinoze mening naraščata zaradi vse boljše kontrole sistemske bolezni in daljšega preživetja bolnikov. Pljučni rak, melanom in rak dojke so primarni tumorji, ki najpogosteje zasevajo v možgane. Nekateri raki, kot melanom in pljučni rak, povzročajo številne metastaze, medtem ko rak dojke kar v 50 % solitarne metastaze, v 20 % pa dve metastazi, kar je pomembno pri izboru kirurškega in/ali obsevalnega zdravljenja.

Možganske metastaze rastejo bolj kot okroglaste mase z odtrganjem in se manj vraščajo v okolno možganovino. Najpogosteje povzročajo okolni edem zaradi okvare možgansko-žilne bariere, lahko zvišan intrakranialni pritisk (IKP) in nevrološke znake zaradi premika mas in pritiska na možganske strukture, oddaljene od same metastaze. Najpogostejši simptomi in znaki nevroloških zapletov so kognitivne motnje, glavobol, hemipareza, oslabeledlost okončine, psihična spremenjenost, ataksija, krči in motnje govora, nastopijo pa lahko zaradi umestitve metastaz, okolnega edema ali herniacije možgan.

Mediano preživetje nezdravljenih bolnikov z možganskimi metastazami je približno 2 meseca od postavitve diagnoze, neupoštevajoč vrsto raka.

Glavni cilj **zdravljenja** je zmanjšanje nevrološke okvare ter kakovostno in daljše preživetje. Zdravljenje možganskih metastaz zavisi od števila in umestitve metastaz, vrste raka, njegove občutljivosti na obsevanje in kemoterapijo, od stopnje nevrološke okvare, obsežnosti sistemske bolezni, možnosti njenega zdravljenja ter pričakovanega preživetja. Upoštevajoč vse omenjeno, je lahko izbor zdravljenja kombinacija kortikosteroidov, obsevanja, operaci-

je/radiokirurgije in kemoterapije ali le simptomatsko zdravljenje (kontrola simptomov, kot so krči, glavobol, slabost in bruhanje, delirij,...).

Operacija je indicirana večinoma pri solitarnih metastazah z odsotno ali omejeno sistemsko boleznijo, posebno pri rakavih boleznih neobčutljivih na obsevanje. **Obsevanje** možgan pri večini bolnikov izboljša nevrološko stanje, vendar je preživetje po zdravljenju le 4 do 6 mesecev. Seveda je pri nekaterih rakavih boleznih bolj občutljivih na obsevanje, kot sta pljučni rak in rak dojke, učinek boljši. Tudi pri nekaterih radiorezistentnih rakavih boleznih, kot so melanom, karcinom ledvic in črevesa, lahko opazujemo učinek obsevanja.

Novе tehnike obsevanja, kot je stereotaktično obsevanje in **radiokirurgija**, v kombinaciji z obsevanjem vseh možgan pa so indicirane le pri določenih bolnikih, tudi v nekaterih primerih napredovale bolezni zaradi kratkega zdravljenja in pričakovanega hitrejšega popravljanja simptomov. Radiokirurgija v teh primerih nadomesti operacijo.

Kortikosteroidi so indicirani pri vseh simptomatskih bolnikih z možganskimi metastazami za zmanjšanje vazogenega edema in pri bolnikih predvidenih za obsevanje. S steroidi naj bi pričeli 48 ur pred obsevanjem in sicer z deksametazonom (Dexa) v priporočeni dozi 8 do 16 mg/dan v dveh deljenih dozah. Dozo postopno znižujemo proti koncu obsevanja za 2 do 4 mg vsakih nekaj dni do najmanjše doze, potrebne za sprejemljivo kontrolo simptomov.

V primerih zvišanega IKP ali znakov herniacije pa so potrebne višje doze, ki jih bolnik prejme intravenozno, prve dni v kombinaciji z intravenozno infuzijo hiperosmolarne raztopine 20 % manitola, 250 ml na 12 ur.

Steroidi lahko povzročajo kar nekaj stranskih učinkov, na katere je smo pozorni. Med nevrološkimi so steroidna miopatija, nespečnost, vedenjske spremembe, kolcanje, tremor, epiduralna lipomatoza, psihoza in delirij, med ostalimi pa gastrointestinalni (GIT) zapleti, otekline, osteoporoz, aseptična nekroza, oportunistične okužbe, kandidiaza ust in diabetes.

Ukinjanje steroidov lahko povzroči pseudorevmatizem, glavobol, letargijo, ob prehitri ukinitvi pa insuficienco adrenalne žleze.

Metastatska kompresija hrbtenjače

Metastaze v kosteh hrbtenice ali epiduralno lahko povzročijo utesnitev hrbtenjače, posledično paraparezo in slabo kakovost preživetja bolnikov. Metastaze raka dojke, pljuč in prostate pogosteje zasevajo v prsna vretenca, metastaze raka debelega črevesa pa v ledvena vretenca.

Kompresija hrbtenjače nastopi v 5 do 10 % bolnikov z rakom. Predstavlja nujno stanje v nevroonkologiji, saj je funkcionalni izhod zdravljenja odvisen od nevrološke okvare ob postavitvi diagnoze in optimalne izbire zdravljenja, upoštevajoč vrsto in razširjenost raka. Večinoma se najprej pojavi dolgotrajna bolečina prizadetega dela hrbtenice, ki lahko traja več tednov ali mesecev in nas lahko usmeri v zgodnejšo diagnozo in zdravljenje ter prepreči ali odloži negibnost bolnika, kar prispeva h kakovostnejšemu preživetju bolnikov. Vsaka no-

va, vztrajna bolečina pri bolniku z rakom zahteva takojšnje ali ponovne diagnostične preiskave.

Začetni znaki utesnitve in s tem okvare hrbtenjače so navadno bolečina, oslabelost nog, mravljinčenje, motnje občutkov, kasneje tudi moteno delovanje sfinktrov.

Ob kliničnih znakih utesnitve hrbtenjače pričnemo s takojšnjim **zdravljenjem** s kortikosteroidi za zmanjšanje edema in sicer Dexa 8 mg v enkratnem intravenoznem odmerku, hkrati Dexa 8 mg / 12 ur peroralno ali intramuskularno ves čas izboljševanja nevrološke simptomatike oziroma v času obsevanja, nato postopno ukinjamo. V raziskavi so ugotovili, da višje doze kortikosteroidov ne vplivajo na stopnjo bolečine in odpravljanje nevroloških okvar, povzročajo pa več zapletov.

Pri večini bolnikov obsevamo mesto kompresije hrbtenjače, za kontrolo sistemske bolezni pa prejemajo hormonsko ali kemoterapijo. Pri določenih bolnikih, ob upoštevanju številnih kriterijev, pa se odločimo za operativno sprostitev hrbtenjače, z notranjo stabilizacijo prizadete in nestabilne hrbtenice, čemur navadno sledi pooperativno obsevanje. Ker so v večini primerov prizadeta telesa vretenc, sama laminektomija za sprostitve hrbtenjače ni ustrezna, ker povzroča dodatno nestabilnost, bolečine in nenadno poslabšanje parapareze. Ob že razviti paraplegiji redko dosežemo izboljšanje ne glede na izbiro zdravljenja. Za optimalno obravnavo teh bolnikov je potrebno timsko delo različnih strokovnjakov.

Leptomeningealne metastaze (LM) (karcinozni meningitis/karcinoza mening)

LM predstavljajo multifokalno ali difuzno prizadetost mening z malignimi celicami, z vidnimi žarišči ali le mikroskopsko infiltracijo. Najpogosteje zasevajo na meninge rak dojke, pljuč, limfom, levkemija ali melanom. Pričakovano preživetje nezdravljenih bolnikov je nekaj tednov, ob intenzivnem zdravljenju le 3 do 6 mesecev.

Najpogosteje imajo bolniki glavobol, so psihično spremenjeni, imajo radikularne bolečine, prizadetost možganskih živcev in živčnih korenin oziroma »cauda equina« sindrom.

Zdravljenje je paliativno z namenom izboljšanja ali ustalitve nevrološke okvare, kontrole simptomov in morda podaljšanja preživetja. Poteka s kombinacijo obsevanja simptomatskih področij glave in hrbtenice, kortikosteroidov, intratekalne kemoterapije in/ali sistemske kemoterapije ter zdravljenja spremljajočih simptomov in znakov. Mnogo bolnikov zaradi razširjenosti raka, nevroloških okvar in slabega stanja zmogljivosti ni deležnih specifičnega onkološkega zdravljenja temveč le simptomatskega.

Zaključek

V celostni oskrbi bolnikov z napredovalim rakom sta pomembna zgodnje odkrivanje in optimalno zdravljenje številnih nevroloških zapletov, ki niso redki. Osnovni cilj zdravljenja je zmanjšanje nevrološke okvare z ohranjanjem

giblјivosti in neodvisnosti bolnika ter dobra kontrola spremljajočih simptomov, da bi omogočili čim kakovostnejše in daljše preživetje bolnika.

Literatura

1. Caraceni A, Martini C. Neurological problems. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press, 1998: 727-40.
2. Oneschuk D. Brain metastases. In: Fish MJ, Bruera ED, eds. Handbook of advanced cancer care. Cambridge: Cambridge University Press, 2003: 454-59.
3. Carver AC, Foley KM, eds. Neurological clinics: palliative care. Philadelphia: Saunders WB, 2001: 789.
4. Hildebrand J, Brada M. Differential diagnosis in neuro-oncology: therapy of the main neurological malignant diseases. Oxford: Oxford University Press, 2001: 223-87.
5. Posner JB, ed. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: Davis FA, 1995.