

PARAPAREZA PRI BOLNIKU Z RAKOM

Tanja Roš-Opaškar

Izvleček

Najpogostejši vzrok parapareze pri bolniku z rakom je metastatska kompresija hrbtenjače ali caudae equinae.

Kompresija hrbtenjače predstavlja urgentno stanje v onkologiji, ki zahteva hitro diagnostično obravnavo in zdravljenje, sicer lahko nepravilno ali nepravočasno obravnavana v nekaj urah pripelje do popolne nepopravljive okvare hrbtenjače s posledično paraplegijo in negibljivostjo bolnika ter slabo kakovostjo bolnikovega življenja.

Uvod

Metastatska kompresija hrbtenjače je relativno pogosta nevrološka komplikacija rakaste bolezni, saj prizadene od 5 do 10 % vseh bolnikov z rakom. Lahko pa je prvi znak rakastega obolenja. Po navedbah različnih avtorjev je pogostost simptomatske kompresije hrbtenjače pri bolnikih s sistemskim rakom od 1 do 4 % odvisno od histologije tumorja.

Pri avtopsiji rakastih bolnikov so v približno 5 % našli kompresijo hrbtenjače ali caudae equinae (ledveno-križnih živčnih korenin).

Najpogostejša je pri malignomih, ki metastazirajo v kosti, kot so karcinom dojke (22 %), pljuč (15 %), prostate (10 %), ledvic (10%), pri multiplnem mielomu (10 %) in pri limfomu (10 %), drugi tumorji so vzrok v manjšem deležu. Epiduralne metastaze so najpogostejše v predelu prsne hrbtenice (70 %), sledi ledveno-križna (20 %) in vratna hrbtenica (10 %).

Pogostost epiduralnih metastaz sega do 40 % pri nekaterih metastatskih rakih, npr. raku dojke, seveda veliko teh ostane asimptomatskih. Najpogostejši vzrok epiduralne kompresije hrbtenjače so metastaze v vretencih hrbtenice. Navajajo podatek, da so kar v 25 do 70 % bolnikov z metastatskim rakom prizadeta vretenca, na srečo je večina asimptomatskih ali povzročajo le bolečino.

Pri bolnikih z metastazami v kosteh je prav prizadetost vretenc hrbtenice najbolj pogosta, ne glede na vrsto primarnega tumorja. Celo solitarna lezija v vretencu je največkrat metastaza in ne primarni kostni tumor.

Mehanizmi nastanka kompresije hrbtenjače so številni, kar v 95 % primerov pa je vzrok širjenje metastatskega procesa iz vretenca ali retroperitoneja v epiduralni prostor. Kolaps vretenca je vzrok kompresije hrbtenjače le v manjšem deležu.

BOLEZENSKA ZNAMENJA IN ZNAKI (TABELA 1)

Tabela 1. Simptomi in znaki metast. kompresije hrbtenjace ob diagnozi (Posner, 1995)

	Št. bolnikov	% bolnikov
Bolečina	207	97
Mišična oslabelost	157	74
Avtonomne motnje	111	52
Senzorične motnje	112	53
Ataksija	8	4

Bolečina

Bolečina je prvi in najpogostejši simptom grozeče ali začetne kompresije hrbtenjače. Traja lahko od nekaj dni do več mesecev, večinoma več tednov, preden se pojavijo drugi nevrološki znaki.

Bolečina je prisotna pri več kot 90 % bolnikov z metastatsko kompresijo hrbtenjače. V redkih primerih (pribl. 5 %) se lahko razvijejo začetni znaki kompresije hrbtenjače brez spremljajoče bolečine, kar se najpogosteje dogaja pri kompresiji v prsni hrbtenici.

Najpogostejši začetni simptom pri bolnikih z epiduralnimi kostnimi metastazami in posledično kompresijo hrbtenjače je lokalna bolečina na mestu prizadetega vretenca, ki lahko izžareva obojestransko radikularno zaradi sočasne prizadetosti odgovarjajočih živčnih korenin.

Radikularna bolečina je pogostejša v vratni (80 %) in ledveno-križni (90 %) kot v prsni hrbtenici (55 %). Radikularna bolečina je lahko eno- ali obojestranska, v prsnem predelu je večinoma obojestranska.

Včasih pa je bolečina prenesena ("referred pain") in se ne pojavlja na mestu prizadetega vretenca, temveč drugje, npr. prizadetost T 12 ali L 1 vretenca lahko pozroča bolečino v spodnjem ledvenem predelu.

Bolečina, ki je vezana na gibanje, lahko nakazuje nestabilnost hrbtenice. Navadno je bolečina močnejša v pokončnem položaju.

Bolečnost na potip nad mestom prizadetega vretenca je dokaj pogosta.

Vsaka nova bolečina v hrbtenici pri bolniku z rakom in kostnimi metastazami lahko torej napoveduje grozečo kompresijo hrbtenjače in zahteva vestno obravnavo.

Oslabelost spodnjih okončin

Parapareza bolnika je druga najpogostejša ugotovitev in je posledica okvare piramidne proge hrbtenjače ali ledveno-križnih korenin (sindrom caudae equinae). Okvara piramidne proge se kaže s spastičnostjo, pojačanimi kitnimi refleksi in Babinskijevim znakom, ob hitro nastali oslabeledosti, ki povzroči paraplegijo, pa z arefleksijo in znižanim mišičnim tonusom. Okvara ledveno-križnih

korenin pa poteka s hipotonijo, arefleksijo, fascikulacijami in atrofijami; slednje redkeje, ker je nastanek parez hitrejši.

Ob postavitvi diagnoze kompresije hrbtenjače je po navedbah različnih avtorjev 11 do 57 % še gibljivih, 30 do 74 % bolnikov paraparetičnih in negibljivih in 3 do 19 % paraplegičnih.

Tetrapareza kot posledica kompresije vratne hrbtenjače pa je redka.

Senzorične motnje

Le-te so lahko posledica okvare živčne korenine ali hrbtenjače, v začetku s parestezijami in dizestezijami po inervacijskem področju prizadete korenine, kasneje ob nastopu kompresije hrbtenjače pa s spremenjenimi občutki v stopalih, s postopnim ali hitrim širjenjem navzgor na trup. Na trupu ugotovimo senzibilitetni nivo, ki kaže na prizadeti segment hrbtenjače. Zaradi diskrepance med segmenti hrbtenjače in hrbtenice je prizadeto vretence, ki povzroča kompresijo hrbtenjače, navadno dva do tri segmente višje. V izjemnih primerih je lahko senzibilitetni nivo en ali dva segmenta nad mestom kompresije hrbtenjače najverjetneje zaradi ishemije hrbtenjače ob kompresiji ascendentnega žilja.

Pri kompresiji caudae equinae so prisotne senzorične motnje po dermatomih, običajno obojestransko po nogah in perinealno. Praviloma so senzorične motnje pridružene motorični okvari, včasih pa brez te.

Lhermittov znak je lahko prisoten pri epiduralni kompresiji vratne ali prsne hrbtenjače. Označujejo ga električni sunki po hrbtenici in nogah pri fleksiji v vratu. Pogostejši je pri bolnikih z multiplo sklerozo, radiacijsko mielopatijo ali nevropatijo po nevrotoksičnem citostatiku cisplatinu.

Avtonomne motnje

Praviloma so vedno pridružene drugim znakom in simptomom kompresije hrbtenjače. Ob postavitvi diagnoze epiduralne kompresije hrbtenjače ali caudae equinae ima več kot polovica bolnikov motnje mikcije in defekacije, moški tudi motnje potence.

V zgodnji fazi je pogosta obstipiranost, vendar je pri opredelitvi le-te potrebno upoštevati tudi možen učinek opiatov, ki jih bolniki prejemajo za blažitev bolečine.

Glede na slednjo ugotovitev je za kompresijo hrbtenjače najbolj značilna motnja mikcije. Če se nevrološka simptomatika razvija počasi, nastopijo urgentne mikcije z inkontinenco. Pogosteje pa je potek hitrejši in temu pridružena retenca urina.

Tudi pri kompresiji caudae equinae se pojavi retenca urina in obstipiranost.

Motnje znojenja pod nivojem okvare hrbtenjače in Hornerjev sindrom so manj pomembni, a včasih klinično uporabni, ko bolnik pri ocenjevanju senzibilitete slabo sodeluje. Hornerjev sindrom lahko nastane pri okvari hrbtenjače na C 8 ali T 1 nivoju, eno- ali obojestransko, sicer pa je pogostejši pri bolnikih s paravertebralnimi tumorji.

Ataksija hoje, z bolečino ali brez, je kot edini znak kompresije hrbtenjače redka in je posledica okvare spinocerebelarnih prog.

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Klinični sum na kompresijo hrbtenjače predstavlja urgentno stanje in nujnost takojšnjih diagnostičnih preiskav. Le-te so potrebne tako za prikaz procesa, ki povzroča kompresijo, kot za odločitev o ustreznem zdravljenju (velikost obsevalnega polja, potrebnost biopsije ali operacije).

Osnovna preiskava je **rentgensko slikanje** simptomatskega predela ali celotne hrbtenice, ki v 85 do 95 % že odkrije prizadeto vretenca.

Potrebno je vedeti, da je za rentgenski prikaz osteolitično spremenjenega vretenca potrebna izguba več kot polovice telesa vretenca, zaradi česar je lahko izvid lažno negativen.

Rentgenogram je največkrat normalen pri limfomih, tumorjih testisa in nazofaringealnih tumorjih.

Za zgodnejše ugotavljanje kostnih zasevkov je občutljivejša **izotopna scintigrafija** skeleta s ^{99m}Tc , ki pa ima pomanjkljivost zaradi lažno pozitivnih izvidov, posebno pri solitarnih lezijah v kosteh. Za oceno mesta kompresije hrbtenjače pa je v primerjavi z rentgenom manj specifična, prikaže pa razsežnost zasevkov v skeletu.

Za opredelitev vzroka in nivoja kompresije hrbtenjače je v naših razmerah dostopna **mielografija s CT**, ki prikaže celotno hrbtenico ter delno ali kompletno oviro pretoka kontrasta, pri slednjem sicer z nevarnostjo nevrološkega poslabšanja. Nekateri navajajo, da naj bi majhne epiduralne lezije in lezije korenov prikazala celo bolje kot druge preiskave.

Pri zanesljivem sumu na kompresijo hrbtenjače naj ne bi opravljali lumbalne punkcije likvorja, v kolikor ni ta po klinični presoji potrebna zaradi suma metastatske prizadetosti leptomening ali oportunističnih okužb centralnega živčnega sistema.

Za natančen in neinvaziven prikaz hrbteničnega kanala in njene vsebine pa je idealna **magnetno resonančna preiskava (MRI)**, ki je najbolj občutljiva in specifična diagnostična preiskava. Še posebno primerna je tedaj, ko je možnih več lezij hrbtenjače (10 % bolnikov z epiduralnimi lezijami ima le-teh več kot eno) in je potreben njen celoten prikaz. Z uvedbo Gadolinijevega-DTPA kontrasta je postal MRI standardna preiskovalna metoda ob sumu na epiduralne metastaze ali prizadetost mening. Preiskava je precej dolgotrajna, zahteva popolno mirovanje bolnika, kar je ob hudi bolečini večkrat težko. V naših razmerah je bolnikom še težko dostopna.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diagnoza kompresije hrbtenjače je enostavna, saj je klinična slika z lokalno bolečino v hrbtenici, z lahko pridruženo radikularno bolečino, piramidno okvaro spodnjih okončin, inkontinenco in senzoričnim nivojem na trupu, večinoma jasna.

Če je metastatsko prizadeto prvo ali drugo ledveno vretence, nastopi kompresija spodnje hrbtenjače, imenovane " conus medullaris ".

Posledica prizadetosti ledvenih vretenc je večinoma kompresija ene ali več ledvenih in križnih korenin, t.i. poliradikulopatijo ozir. sindrom "caudae equinae". V teh primerih je navadno prisotna lokalna bolečina ledveno in radikularna bolečina v eni ali obeh nogah po področju prizadetih korenin. Lahko je pridružena tudi oslabelost določenih mišičnih skupin, ki nakaže prizadete korenine. Bolniki so pogosto obstipirani in z retenco urina.

Bistvena razlika med kompresijo hrbtenjače in caudae equinae je v tem, da je pri prvi parapareza ozir. oslabelost nog huda, bolečina zmernejša, pri drugi pa pogosto huda radikularna bolečina v nogah z razmeroma ohranjeno motorično funkcijo. Obema pa je skupna lokalna bolečina v prizadeti hrbtenici.

V diferencialni diagnozi metastatske kompresije hrbtenjače prihajajo v poštev ekstrapredularne-intraduralne metastaze, intramedularne metastaze, radiacijska mielopatija, z obsevanjem povzročeni sekundarni tumorji, epiduralni abscesi pri septičnih bolnikih z rakom, TBC vretenca, subakutna transverzalna mielopatija, A-V malformacije, epiduralni hematomi (pri trombocitopeničnem bolniku), infarkt hrbtenjače, primarni tumorji hrbtenice ali njenih elementov (nevrinom, meningeom, ependimom, astroцитom), vratna spondilolitična mielopatija, discus hernia vratne hrbtenice, osteoporoza s kolapsom vretenc in drugi.

Diferencialna diagnoza metastatske kompresije caudae equinae pri bolnikih z rakom vključuje predvsem karcinomo mening (s prizadetostjo ledveno-križnih korenin in posledično asimetrijo kitnih refleksov, motnjami motorike in senzibilitete prizadetih korenin, pogosto brez lokalne ali radikularne bolečine), ependimom, meningeom, hordom in drugi. Seveda pa bolniki z rakom niso izvzeti za pojav diskus hernije ali zoženje ledveno-križnega kanala in posledično kompresijo ene ali več ledvenih in križnih korenin.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je večinoma paliativno, z namenom zmanjšati bolečino in ohraniti gibljivost bolnika.

Glukokortikosteroide uvedemo takoj ob kliničnem sumu na metastatsko kompresijo hrbtenjače za zmanjšanje vazogenega edema in s tem pritiska na hrbtenjačo. Z eksperimentalnimi študijami so namreč ugotovili njihove številne učinke na facilitacijo vzdražnosti živca in prenos po živcu, na povečanje spinalnega krvnega pretoka z aktivacijo β -adrenergičnih receptorjev in posledično vazodilatacijo, na zmanjšanje vazokonstrikcije preko zaviranja prostoglandinov in sinteze tromboksana ter vpliv na zmanjšanje peroksidacije živčne membrane. Lahko imajo tudi onkolitičen učinek na tumor, kot npr. pri limfomu, karcinomu dojke.

Glede optimalne doze so si mnenja še nasprotujoča. Z randomizirano klinično študijo so ugotovili, da ima ob ugotovljeni metast. kompresiji hrbtenjače dexametason v konvencionalni dozi (10 mg i.v. bolus in 4 mg na 6 ur dnevno i.v. ali per os) v primerjavi z začetnimi visokimi dozami (100 mg i.v. in nato postopno nižanje doz) enakovreden učinek glede vpliva na izboljšanje motorične

funkcije in zmanjšanje bolečine, pri konvencionalnih dozah pa manj nevarnosti stranskih učinkov v smislu gastrointestinalnih zapletov in okužb. Priporočeno konvencionalno dozo dexametazona naj bi bolniki prejeli ves čas izboljševanja nevrološke simptomatike.

Kirurgija in obsevanje

Odločitev o terapevtskem postopku naj bo rezultat sodelovanja več specialistov, ki bodo sodelovali pri zdravljenju bolnika (lečeči onkolog, radioterapevt onkolog, nevrokirurg, nevrolog...), ob upoštevanju predvsem splošnega stanja bolnika, vrste primarnega tumorja, obsežnosti metastatske bolezni, prognoze maligne bolezni in stopnje pareze.

Najučinkovitejše zdravljenje metast. kompresije hrbtenjače je kirurška dekompresija. Bolnika je potrebno operirati čimhitreje, da preprečimo nepopravljive okvare hrbtenjače. Če tumorsko tkivo raste iz telesa vretenca, je potrebna odstranitev telesa vretenca, nadomestilo z akrilatnim materialom in stabilizacija hrbtenice, ob prizadetosti vretenčnega loka pa odstranitev izrastkov, t.i. laminektomija. Odločitev o vrsti operacije je domena nevrokirurga.

Indikacije za operativno zdravljenje so predvsem :

- neznan primarni tumor in kompresija hrbtenjače, kjer je operacija hkrati diagnostični in terapevtski postopek;
- relaps po obsevanju, če dodatno obsevanje ni več možno (sicer raje to brez večje nevarnosti za radiacijsko mielopatijo)
- progres med obsevanjem tumorja, čeprav operacija večkrat ne zaustavi nadaljnjega progressa paraplegije
- hitro napredovanje nevrološke simptomatike, čeprav operacija v primerjavi z obsevanjem ni dala zadovoljivih rezultatov;
- radioresistentni tumorji (ledvični rak)
- zmanjšanje tumorske mase pred obsevanjem
- nestabilnost hrbtenice s često posledično subluksacijo; simptome z bolečino povzroča napredovala kifoza s protruzijo kosti in diska v kanal ter kompresijo hrbtenjače;

Nestabilnost hrbtenice lahko nastane, če tumor zajame dva ali več sosednjih teles vretenc, če je zajet tako prednji kot zadnji del istega telesa vretenca, če prizadeta telesa vretenc kolabirajo za najmanj polovico višine, ali pri kombinaciji le-teh. Kifoza lahko nastane ne le po destrukciji tumorsko prizadetega telesa vretenca, pač pa tudi po uspešnem obsevanju tega tumorja. Nestabilnost hrbtenice povzroča hudo lokalno bolečino prizadetega mesta pri poskusu gibanja. V kolikor operacija ni možna, simptome delno ublaži zunanja imobilizacija. Le v primeru nestabilne hrbtenice sta potrebna strogo mirovanje ali zunanja imobilizacija hrbtenice s steznikom za zmanjšanje bolečine in preprečitev poslabšanja nevroloških znakov.

Najpogostejši zapleti po operaciji so pooperativni hematomi pri dobro vaskulariziranih tumorjih, kot sta rak ledvice in ščitnice, nadalje infekcije z meningiti-

som in dehiscence ran po dolgotrajni terapiji s kortikosteroidi ter likvorska fistula z uhajanjem likvorja.

Učinkovitost operativnega zdravljenja izboljšamo z dodatnim obsevanjem prizadetih vretenc. Kadar operacija ni možna, je lahko obsevanje učinkovito tudi kot edino zdravljenje. Seveda pa je obsevanje samo ali v kombinaciji z operacijo učinkovitejše pri radiosenzitivnih (limforetikularni raki, rak dojke in prostate, drobnocelični rak pljuč) kot pri slabše radiosenzitivnih tumorjih (velikocelični rak pljuč, melanom, ledvični in kolonorektalni rak), saj je pri prvih po končanem zdravljenju gibljivih več bolnikov. Na prognozo zdravljenja vplivata predvsem motorična funkcija pred zdravljenjem in radiosenzibilnost tumorja. V primeru radionesenzibilnih tumorjev je ustrežnejša kirurgija.

Po zdravljenju shodijo le redki bolniki, ki so bili ob postavitvi diagnoze že paraplegični. Navajajo, da se teden dni po pričetku zdravljenja približno petini bolnikom nevrološko stanje izboljša, dobri polovici ne spremeni, četrtini pa se še nadalje slabša. Od tega do četrte let po zdravljenju ostane okrog 87 % gibljivih bolnikov še vedno gibljivih. Tudi preživetje bolnikov je precej večje pri gibljivih kot negibljivih bolnikih po zdravljenju (73 % proti 9 %).

Kemoterapija

Kadar gre za metast. kompresijo kemosenzibilnih tumorjev, npr. ne-Hodgkinov limfom, germinalni tumorji, tudi rak dojke, je potrebna tudi kemoterapija, pri hormonsko odvisnih tumorjih, npr. rak prostate, dojke, ščitnice, pa hormonska terapija.

Zaključek

Metastatska kompresija hrbtenjače je najpogostejši vzrok parapareze pri bolniku z rakom. Vsak bolnik z metastazami v kosteh je v nevarnosti, da utrpi kompresijo hrbtenjače ali caudae equinae. Vsaka nova bolečina v hrbtenici pri bolniku z rakom in zasevki v kosteh je lahko prvi opozorilni znak grozeče patološke frakture in posledične poškodbe hrbtenjače z neizogibno paraparezo. Metastatska kompresija hrbtenjače predstavlja urgentno stanje v nevroonkologiji, zato sta ob vsakem sumu nanjo potrebna takojšnja diagnostika in zdravljenje, da se prepreči nepopravljivo okvaro hrbtenjače, negibljivost bolnika in s tem slabo kakovost bolnikovega življenja. Enak postopek velja tudi za kompresijo ledveno-križnih korenin ozir. sindrom caudae equinae.

Prognoza bolnikov z metastatsko kompresijo hrbtenjače je namreč odvisna od zgodnje in hitre diagnoze ter zdravljenja, saj funkcionalno stanje bolnika ob pričetku zdravljenja nakazuje njegovo kasnejšo gibljivost.

Priporočilo za obravnavo bolnika z metast. kompresijo hrbtenjače (Vecht, 1996)

Bolnik s sumom na metast. kompresijo hrbtenjače,

- začeti z **dexamethasone** 10 mg i.v. bolus,
dalje 4 x 4 mg i.v. ali per os

- **urgentne preiskave:** - rtg hrbtenice,
 - če negativen, narediti scintigr. skeleta
 - če pozitiven, ali če še vedno sum na raka
- mielografija s CT
- ali MRI hrbtenjače

Če po preiskavah sumljivo za metastazo in gre za bolnika z **neznanim rakom:**

- biopsija za opredelitev tumorja in nadaljnje zdravljenje
- ali laminektomija"
- ali sprednja dekompresija s stabilizacijo hrbtenice "

Če gre za bolnika z **znanim rakom:**

- obsevanje simptomatskega predela
- ali kirurgija in obsevanje simpt. predela

Algoritem obravnave bolečine v hrbtu ali radikulopatije pri bolniku z znanim rakom:

- rtg hrbtenice
- scintigr. skeleta, če rtg negativen

(1/3 solitarnih kopičenj na scintigr.skeleta pri bolnikih z rakom so benigne lezije!)

Če ena ali obe preiskavi potrdita metastaze v hrbtenici :

- obsevanje možno

Če preiskave še vedno ne dajo zadostnih podatkov, posebno za natančno določitev obsevalnega polja :

- mielografija s CT
- ali MRI

Literatura

1. Spinal metastases. In: Posner JB, ed. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis Company, 1995 : 111 - 42.
2. Vecht CJ. Evaluation and management of metastatic spinal cord compression. In : Neuro - oncology. Advanced course - Venice. European School of Oncology, 1996.
3. Vecht CJ. Evaluation and management of metastatic spinal cord compression. In : Hildebrand J, ed. Management in neuro - oncology. Berlin : Springer, 1992 : 63 - 75.