

## POTPORNA TERAPIJA NEUROONKOLOŠKOG BOLESNIKA

MILAN RIMAC, JASMINKA STEPAN\*

*Potporno liječenje neuroonkološkog bolesnika od iznimnog je značenja u sveobuhvatnom zbrinjavanju osnovne tumorske bolesti. Veliki dio potpornog liječenja zajednički je svim pedijatrijskim onkološkim bolesnicima. Cilj je ovog preglednog rada ukratko prikazati zbrinjavanje ključnih stanja specifičnih za bolesnika s tumorom mozga. Ono obuhvaća terapiju akutnih i kroničnih posljedica lokalnog rasta tumora u središnjem živčanom sustavu i komplikacija osnovnog liječenja.*

Deskriptori: TUMORI – terapija; BOLESNICI

### UVOD (1)

Potporno liječenje onkološkog bolesnika obuhvaća terapijske postupke kojima je cilj pravodobno i odgovarajuće zbrinuti patološka stanja posredno ili neposredno izazvana malignom bolešću i/ili njenim liječenjem. Takva se stanja mogu okvirno razdijeliti na: onkološka hitna stanja, hematološke komplikacije, infekcije, poremećaje prehrane i tjelesne težine, značajne pojedinačne simptome (bol, mučnina i povraćanje, opstipacija...), funkcionalna oštećenja, te psihoonkološke probleme.

Specifičnost potporne terapije neuroonkološkog bolesnika jesu stanja koja su u velikoj većini, ili gotovo isključivo, posljedica lokalizacije maligne bolesti, tj. stanja izazvanog lokalnim rastom tumora unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS) i/ili njegovim liječenjem. Takva tzv. neuroonkološka stanja nalazimo u skupinama onkoloških hitnih stanja i funkcionalnih oštećenja. Ostala potporna terapija u većoj

je mjeri zajednička svim onkološkim bolesnicima i nije predmet ovog preglednog rada.

Može se opaziti da specifično potporno neuroonkološko liječenje katkad počinje i prije same dijagnoze bolesti, a može potrajati i pošto je primarna maligna bolest davno prestala biti bolesnikov zdravstveni problem.

### HITNA NEUROONKOLOŠKA STANJA (1, 2, 3, 4, 5)

Neurološke hitnosti kod onkoloških bolesnika nisu vezane isključivo za neuroonkološke pacijente. Većina neuroloških hitnih stanja u onkologiji posljedica su metaboličkih poremećaja vezanih za malignu bolest i njeno liječenje, poremećaja funkcije pojedinih organskih sustava, odnosno neurotoksičnosti protutumorskih lijekova i onih koji se primjenjuju u potpornom liječenju.

Specifičnost neuroonkoloških bolesnika je u tome što je sama lokalizacija osnovne bolesti česti uzrok neuroloških hitnosti. Redovito praćenje neurološkog statusa važna je mjera u sekundarnoj prevenciji neuroloških oštećenja, jer rana detekcija novonastalih problema skraćuje vrijeme do pružanja odgovarajućeg potpornog liječenja, a time i ublažava njihove posljedice.

### Povišen intrakranijski tlak

Preduvjet normalnog funkcioniranja središnjeg živčanog sustava jest njegova

adekvatna opskrba krvlju. Normalna cerebralna perfuzija iznosi >50ml krvi/100g moždanog tkiva/min i proporcionalna je tlaku cerebralne perfuzije (CPP). CCP je definiran razlikom između srednjeg arterijskog i intrakranijskog tlaka (ICP). Porast ICP-a posljedično dovodi do smanjenja cerebralne perfuzije i posljedičnih neuroloških simptoma. Krajnji učinak porasta ICP-a je pomak moždanih masa koji, neliječen, neminovno dovodi do smrti.

### Etiologija i patogeneza

Najčešći uzrok porasta intrakranijskog tlaka u neuroonkoloških bolesnika je opstrukcija cirkulacije cerebrospinalnog likvora na razini IV. i/ili III. moždane klijekte, odnosno akvedukta. U rjeđe uzroke pripadaju opstrukcija prije toga postavljene ventrikuloperitonealne drenaže, pseudotumor cerebri uzrokovan liječenjem, masivni cerebrovaskularni incidenti te infekcije SSS-a, uključujući i apsces mozga. Posljedice porasta intrakranijskog tlaka jesu hernijacije moždanih masa kroz tentorij, tzv. unkalna hernijacija, odnosno kroz foramen magnum, tzv. centralna hernijacija.

### Klinička slika

Simptomi povišenog intrakranijskog tlaka ovise o djetetovoj dobi. U dojenačkoj dobi, tj. prije međusobnog sraštavanja kostiju lubanje u opdručju šavova, značajni

\* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju

Neuroonkološkim bolesnikom, za potrebe ovog rada, smatra se dijete u dobi 0-18 godina, koje boluje od primarne maligne ili benigne tumorske bolesti središnjeg živčanog sustava.

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. dr. Milan Rimac, Referentni centar MZSS RH za solidne tumore dječje dobi, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: mrimac@kdb.hr

Tablica 1. *Uzroci akutnog poremećaja stanja svijesti u onkološkog bolesnika (1)*  
 Table 1. *Causes of acute alterations of consciousness in oncology patients (1)*

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor/Tumor                                                                       |
| – Primarni tumor središnjeg živčanog sustava/Primary central nervous system tumor |
| – Metastatski tumor/Metastatic tumor                                              |
| – Leukemijski meningitis/Leukemic meningitis                                      |
| Hiperleukocitoza/Hyperleukocytosis                                                |
| Infekcije/Infection                                                               |
| – Meningitis: bakterijski, gljivični/Meningitis: bacterial, fungal                |
| – Virusni encefalitis/Viral encephalitis                                          |
| – Apsces mozga/Brain abscess                                                      |
| Septički šok/Septic shock                                                         |
| Cerebrovaskularni incident/Cerebrovascular accident                               |
| Seizure/Postictal state                                                           |
| Diseminirana intravaskularna koagulacija/Disseminated intravascular coagulation   |
| Liječenje/Treatment                                                               |
| – Citotoksična kemoterapija/Cytotoxic chemotherapy                                |
| • Metotreksat/Methotrexate                                                        |
| • Citozin arabinosid/Cytosine arabinoside                                         |
| • Kortikosteroidi/Corticosteroids                                                 |
| • Ifosfamid/Ifosfamide                                                            |
| • 5-Fluorouracil/5-Fluorouracil                                                   |
| • Arabinofuranosil gvanin (ARA-G)/Arabinofuranosyl guanine (Ara-G)                |
| – Potporna liječenje/Supportive care                                              |
| • Narkotici/Narcotics                                                             |
| • Benzodiazepini/Benzodiazepines                                                  |
| • Antihistamini/Antihistamines                                                    |
| • Antikonvulzivi/Anticonvulsants                                                  |
| • Triciklički antidepresivi/Tricyclic antidepressants                             |
| Leukoencefalopatija/Leukoencephalopathy                                           |
| Metabolički poremećaji/Metabolic disorders                                        |
| – Hiponatremija/SIADH/Hyponatremia/SIADH                                          |
| – Hipoglikemija/Hiperglikemija/Hypoglycemia/Hyperglycemia                         |
| – Hipomagnezija/Hypomagnesemia                                                    |
| – Uremija/Uremia                                                                  |
| Sindrom postradijacijske somnolencije/Postradiotherapy somnolence syndrome        |
| Hipotenzija/Hipertenzija/Hypotension/hypertension                                 |
| Dehidracija/Dehydration                                                           |
| Hipoksija/Hypoxia                                                                 |
| Anemija/Anaemia                                                                   |
| Zatajenje jetre/Liver failure                                                     |
| Depresija/Depression                                                              |

su anamnestički podatci o iritabilnosti ili letargiji, promjeni osobnosti, povraćanju, gubitku prije usvojenih motoričkih vještina i držanju glave. U statusu se može opaziti prominentni neurokranij, izbočena fontanela, naglašen venski crtež, pogled “zalazećeg sunca” ili strabizam.

U starijoj dobi glavobolja je dominantni simptom. Klasična je jutarnja glavobolja, najčešće frontalna ili okcipitalna, koja može bolesnika i noću buditi, a javlja se sve učestalije, sa sve jačim intenzitetom i sve je duljeg trajanja. Glavobolja je često praćena povraćanjem s mučninom ili bez nje. Dvoslike, odnosno strabizam, nastao kao posljedica kljenuti n. abducensa mogu biti posljedica povišenog intrakranijskog tlaka. Zastojna papila na očnoj pozadini javlja se relativno kasno. Kasni simptomi povišenog intrakranijskog tlaka su ataksija, smetnje govora i poremećaji stanja svijesti do kome.

Terminalni znakovi su male reaktivne zjenice, povišen tonus, pozitivan refleks

Babinskog te Cheyne-Stokesovo disanje, što naposljetku progredira u rigiditet uz fiksne dilatirane zjenice i decerebracijski položaj, a morfološki odgovaraju centralnoj hernijaciji.

Kod unkalne hernijacije terminalni događaj je zastoj respiracije, a prethode joj jednostrana dilatacija zjenice (prvi znak), istostrana hemiplegija, ptoza, kljenut trećeg kranijalnog živca, Cheyne-Stokesovo disanje, kvadriplegija te fiksno proširene zjenice.

#### Dijagnostička obrada

Hitni CT mozga radiološka je metoda izbora kod povišenog intrakranijskog tlaka uzrokovanog malignom bolešću, jer omogućuje bolji prikaz eventualnog cerebrovaskularnog incidenta, a zadovoljavajuće će prikazati ventrikulomegaliju i hernijaciju moždanih masa.

Pregled očne pozadine rutinski se izvodi, no patološke promjene značajne za

porast intrakranijskog tlaka naći će se samo ako on traje dulje vrijeme. Akutno nastali porast intrakranijskog tlaka može postojati bez promjena na očnoj pozadini.

#### Liječenje

Terapija povišenog intrakranijskog tlaka onkološkog bolesnika ne razlikuje se od liječenja onog bilo koje etiologije. Elevacija uzglavlja za 20-30°, održavanje zadovoljavajuće niskog parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> u izdahnutom zraku hiperventilacijom, prema potrebi uz intubaciju i umjetnu ventilaciju te farmakoterapija dek-sametazonom i manitolom klasični su terapijski pristup kod bolesnika s povišenim intrakranijskim tlakom. Definitivno liječenje je neurokirurško, bilo da je riječ o redukciji eventualne komprimirajuće tumorske mase ili o drenaži likvora.

#### Akutni poremećaji stanja svijesti

Poremećaji stanja svijesti variraju od blaže pospanosti i dezorijentiranosti do duboke kome, a uzrokuju ih difuzni poremećaji moždane funkcije, najčešće metabolički i žarišni poremećaji u području ulaznog retikularnog aktivacijskog sustava u moždanom deblu, talamusu ili hipotalamusu (tablica 1).

#### Etiologija i patogeneza

Žarišne intrakranijske lezije, koje mogu uzrokovati akutne poremećaje stanja svijesti, primarni su tumori SŽS-a, cerebrovaskularne lezije, metastatske bolesti i apscesi. Spontano krvarenje u tumor, koje se javlja i uz urednu koagulabilnost krvi i normalne vrijednosti trombocita, može dovesti do naglog pogoršanja dotad stabilne bolesti.

Difuzni poremećaji, uz navedene metaboličke, uključuju toksični učinak lijekova, infektivni encefalitis, karcinomatozu te rijetke paraneoplastičke sindrome. Metabolički poremećaji, koji dovode do akutnih poremećaja stanja svijesti, jesu hipoksija/anoksija, ishemija, uremija, hipertonemija, hipernatremija i hiponatremija te hipokalcemija.

Diferencijalno dijagnostički nužno je razlikovati epileptičke napadaje od drugih uzroka poremećaja stanja svijesti, jer je kod njih poremećaj stanja svijesti tek prolazan, a terapijski pristup bitno drukčiji.

### Klinička slika

Poremećaji stanja svijesti mogu biti kvalitativni i kvantitativni. Kvalitativni poremećaji stanja svijesti uključuju dezorijentiranost, smetenost, sumračno stanje, stupor, dok su kvantitativni poremećaji somnolencija, sopor i koma. Iako je primarno razvijena za procjenu stanja svijesti kod traume glave, Glasgow Coma Score (GCS) omogućuje odgovarajuću kvalifikaciju težine poremećaja. Za brzu procjenu stanja svijesti služi tzv. AVPU skala (Alert, response to Voice, response to Pain, Unresponsiveness). Popratni simptomi ovisni su o uzroku i pomažu u razjašnjavanju etiologije poremećaja stanja svijesti.

### Dijagnostička obrada

Primarna procjena bolesnika s poremećajem stanja svijesti uključuje ABC (Airway, Breathing, Circulation) procjenu i njihovo primarno zbrinjavanje. Daljnji klinički pregled i detaljna anamneza mogu često uputiti na najvjerojatniji uzrok poremećaja.

Laboratorijska obrada uključuje kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, koagulaciju, serumske elektrolite, ureu, kreatinin, jetrene enzime, amonijak, acidobazni status, hemokulturu u febrilnih bolesnika te toksikološki skrining urina.

Koma nerazjašnjenog uzroka i sumnja na intrakranijsku masu indikacije su za hitni CT ili MR mozga nakon stabilizacije bolesnika. Lumbalna punkcija kontraindicirana je dok se ne isključi porast intrakranijskog tlaka, a najčešće i nije presudna za samo liječenje.

### Liječenje

Nakon primarnog zbrinjavanja respiratornih i cirkulacijskih poremećaja, slijedi zbrinjavanje povišenog intrakranijskog tlaka, ako za njega postoje znakovni i simptomi. Porast intrakranijskog tlaka koji ne reagira na konzervativnu terapiju zahtijeva neurokiruršku intervenciju. Prije toga je nužno korigirati eventualnu trombocitopeniju ili koagulopatiju.

Kod sumnje na infekciju SŽS-a inicijalna antimikrobna terapija antibiotikom širokog spektra (cefotaksim, ceftriakson) daje se prije slikovne neurološke obrade.

Ako postoji sumnja da je poremećaj stanja svijesti uzrokovan kemoterapijom, treba je odmah prekinuti i po mogućnosti dati odgovarajući antidot (ciklofosfamid

– metilensko modrilo; metotrexate – leukovorin, dekstrometorfan, karboksipeptidaza; Ara-C – kortikosteroidi). Flumazenil i nalokson dobro su poznati antidoti kod predoziranja benzodiazepinima, odnosno opijanima.

### Cerebrovaskularni incidenti

Cerebrovaskularni incidenti (CVI) mogu se javiti kod svih onkoloških bolesnika, posebno kod onih s leukemijom. Najčešći uzroci CVI-a kod onkoloških bolesnika su arterijska ili venska tromboza, intracerebralna hemoragija, lokalni ili metastatski rast tumora, kemoterapeutici, hematološki poremećaji ili infekcije. Embolijski incidenti su iznimno rijetki.

### Etiologija i patogeneza

Kod dijagnoze maligne bolesti CVI je najčešće uzrokovan koagulacijskim poremećajem vezanim za osnovnu bolest. Tijekom liječenja najčešće ih uzrokuju kemoterapeutici i infekcije. Intratekalna terapija metotreksatom može dovesti do CVI-a. Tranzitorne ishemijske atake mogu se javiti nakon radiokemoterapijskog liječenja. Okluzije većih krvnih žila mogu nastati kod kumulativnih doza zračenja većih od 50 Gy-a, s vrhom incidencije u vremenu 6-36 mjeseci nakon zračenja, ali se mogu javiti i znatno kasnije.

U terminalnoj fazi bolesti CVI često uzrokuju sepsa, diseminirana intravaskularna koagulacija, infekcije SŽS-a i agresivni tumorski rast. Moždani tumori skloni spontanom intratumorskom krvarenju su meduloblastomi, gliomi visokog stupnja malignosti i tumori korioidnog pleksusa.

### Klinička slika

CVI se najčešće manifestira akutnim ispadom motoričkih funkcija i govora, često uz epileptičke napadaje. Teže i opsežnije lezije mogu izazvati duboke poremećaje svijesti, koje je nemoguće razlučiti od drugih uzroka.

### Dijagnostička obrada

Ako unutar 24 sata ne dođe do regresije simptoma, odnosno u slučaju teških poremećaja svijesti, potrebna je dodatna dijagnostička obrada. Nakon stabilizacije bolesnika potrebno je učiniti hitni CT ili MR mozga s kontrastom ili bez njega, pri čemu prednost ima MR, ako je dostupan.

MR angiografija se preporučuje. Kontrolno snimanje nakon 7-10 dana može pokazati organizirane lezije.

Ako se slikovnim pretragama ne nađe fokalnih lezija ili porast ICP-a, indicirana je lumbalna punkcija s biokemijskom, citološkom i mikrobiološkom analizom likvora.

### Liječenje

Liječenje cerebrovaskularnih incidenata primarno je potporno. Nužna je korekcija koagulacijskih poremećaja i trombocitopenije ( $Tr > 75 \times 10^6/L$ ). Preporučuje se strogo mirovanje u krevetu kroz najmanje 48 sati uz korekciju hipovolemije/hipotenzije, hipoglikemije i povišene tjelesne temperature. Parenteralna hidracija zahtijeva izotoničnu tekućinu bez glukoze, osim u slučaju hipoglikemije.

CVI koji se javio kod dijagnoze bolesti zahtijeva početak citotoksičnog kemoterapijskog liječenja radi sprječavanja daljnjih incidenata. Upotreba heparina kod liječenja CVI-a nije jednoznačno definirana.

### Epileptički napadaji

Epileptički napadaj je karakteriziran naglom i prolaznom pojavom psihičkih, motoričkih, osjetnih ili autonomnih simptoma, s poremećajem svijesti ili bez njega, nastalih prekomjernim nesvrhovitim sinhronim izbijanjem skupine prepodražljivih neurona.

### Etiologija i patogeneza

Najčešći uzrok epileptičkih napadaja je osnovna maligna bolest SŽS-a. Kemoterapeutici, posebno citarabin i metotreksat, mogu provocirati pojavu napadaja. Radioterapija može dovesti do pojave epileptičkih napadaja oštećenjem malih krvnih žila, nekrozom tkiva i leukoencefalopatijom. Cerebrovaskularni incidenti, infekcije SŽS-a, koagulopatije i metabolički poremećaji (npr. hiponatremija kod cerebralnog sindroma gubitka soli) također mogu uzrokovati napadaje (tablica 2).

### Dijagnostička obrada

Laboratorijska obrada u slučaju epileptičkog napadaja uključuje kompletnu krvnu sliku, serumske elektrolite (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), glukozu, ureu, kreatinin, jetrene transaminaze i amonijak. Hitni CT ili MR mozga nužan je za procjenu lo-

Tablica 2. Uzroci epileptičkih napadaja kod onkoloških bolesnika (1)  
Table 2. Causes of seizures appearing in oncology patients (1)

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor/Tumor                                                                           |
| – Primarni tumor središnjeg živčanog sustava/<br>Primary central nervous system tumor |
| – Metastatski tumor/Metastatic tumor                                                  |
| – Leukemijski meningitis/Leukemic meningitis                                          |
| Hiperleukocitoza/Hyperleukocytosis                                                    |
| Infekcije središnjeg živčanog sustava/Central nervous system infection                |
| – Virusne/Viral                                                                       |
| – Bakterijske/Bacterial                                                               |
| – Gljivične/Fungal                                                                    |
| – Protozoalne/Protozoal                                                               |
| Cerebrovaskularni incidenti/Cerebrovascular accident                                  |
| Liječenje/Treatment                                                                   |
| – Intratekalni metotreksat/Intrathecal methotrexate                                   |
| – Intratekalni citozin arabinozid/Intrathecal cytosine arabinoside                    |
| – L-Asparaginaza/L-Asparaginase                                                       |
| Metabolički poremećaji/Metabolic disorders                                            |
| Hipoksija/Hypoxia                                                                     |

kalne lezije i eventualnog cerebrovaskularnog incidenta. Lumbalna punkcija s biokemijskom, citološkom i mikrobiološkom analizom likvora i ovdje je indicirana ako nema kontraindikacija. Elektroencefalogram je obavezan za procjenu patološke električne aktivnosti.

### Liječenje

Inicijalno je nužno osigurati adekvatnu ventilaciju s visokom koncentracijom kisika u udahnutom zraku te adekvatnu cirkulaciju. Nakon prispjeća laboratorijskih nalaza nužna je neodgodiva korekcija metaboličkih i elektrolitskih poremećaja.

Početno antikonvulzivno liječenje ovisi o dostupnom putu aplikacije i uključuje diazepam rektalno, midazolam bukalno ili lorazepam intravenski. Diazepam se također može dati i intravenski. U nastavku, ako nije postignuta kontrola

napadaja, može se ponoviti doza navedenih antiepileptičkih lijekova intravenoski. U daljnjem tijeku mogu se primijeniti fenobarbiton ili fenitoin ako je dostupan. Ako nije postignuta kontrola napadaja daljnja se terapija provodi u jedinicama intenzivnog liječenja.

Nakon prekida napadaja, ako nije primijenjen, može se dati profilaktička doza fenobarbitona radi sprječavanja recidiva. Konačno antikonvulzivno liječenje, bude li potrebno, odredit će neuropedijatar.

Doze i načini primjene lijekova koji su prije navedeni u liječenju akutnih neuroonkoloških stanja sumarno su navedeni u tablici 3.

### FUNKCIONALNA OŠTEĆENJA

Tumori središnjeg živčanog sustava heterogena su skupina bolesti i skupno su najčešći solidni maligni tumori dječje dobi. Suvremeni pristup liječenju poboljšao je dugotrajno preživljenje bolesnika, no time i učestalost funkcionalnih oštećenja SŽS-a, često trajnih, jer svaki modalitet liječenja potencijalno štetno djeluje na funkciju SŽS-a. S obzirom na navedeno, sve se veće značenje pridaje poboljšanju dugoročne kakvoće života neuroonkoloških bolesnika. Cilj je što ranije uočiti funkcionalna oštećenja i započeti njihovu rehabilitaciju i liječenje.

### Etiologija

Lokalizacija primarne bolesti kod tumora SŽS-a često je takva da određeni funkcionalni deficit postoji već kod postavljanja dijagnoze. Daljnja oštećenja nastaju kao posljedica liječenja, koje je multimodalno i uključuje kirurško liječenje, kemoterapiju i radioterapiju.

Najznačajniji pozitivni prognostički čimbenik kod tumora SŽS-a je mogućnost njihovog potpunog makroskopskog kirurškog uklanjanja. Rijetke su regije u

mozgu kod kojih oštećenje radi redukcije i uklanjanja tumora ne izaziva zamjetna oštećenja. Unatoč izrazitoj plastičnosti mozga i mogućnosti naknadne funkcionalne reorganizacije, učestalost dugotrajnih neuroloških posljedica neurokirurških zahvata ide i do 40%.

Radioterapija je također važan terapijski modalitet i značajno poboljšava preživljenje kod nekih vrsta tumora SŽS-a, no isto su tako moguće dugotrajne i teške posljedice, koje variraju od kognitivnih deficita preko endokrinopatija, vaskulopatija i oštećenja sluha do radiacijske nekroze, leukoencefalopatije te paraplegije ili tetraplegije, uzrokovane radijacijskim mijelitisom kod zračenja kralježničke moždine.

Posljedice kemoterapije nisu toliko jasno detektibilne, pogotovu ako slijedi nakon kirurškog liječenja i radioterapije. Moguće je s pouzdanošću tek izdvojiti jasne nuspojave pojedinih citostatika, kao što je oštećenje sluha kod cisplatina, leukoencefalopatija kod metotreksata i mioneuropatija kod vinkristina.

### Klinička slika i terapijski pristup

Kod neuroonkoloških bolesnika moguć je širok spektar funkcijskih oštećenja nastalih kao posljedica lokalnog rasta primarne bolesti, povišenja intrakranijskog tlaka i liječenja.

Endokrinopatije pripadaju skupini oštećenja koje su dostupne kvalitetnom liječenju. Najčešće su uzrokovane radioterapijom, i to prije svega ozračivanjem cijelog neuroaksisa, što zahtijevaju npr. trenutne smjernice za liječenje meduloblastoma i glioma visokog stupnja malignosti. Oštećenja obuhvaćaju deficit hormona rasta, sekundarnu ili tercijarnu hipotireozu, deficijenciju kortizola i diabetes insipidus. Svi su navedeni hormonski deficiti dostupni hormonskoj supstituciji. Niski rast može imati dugotrajne psihološke posljedice, pa je kod neuroonkoloških bolesnika opravdano liječenje hormonom rasta do zatvaranja epifiza. Preuranjeni pubertet može nastati kao posljedica lokalnog rasta tumora hipofizno-hipotalamičke regije i zahtijeva liječenje.

Oštećenje vida obuhvaća širok spektar patoloških stanja: sljepoću, smanjenu ostrinu vida, ispade vidnog polja, pareze okulomotora i nistagmus. Uzrok je najčešće lokalni tumorski rast, npr. tumora supraselarne regije ili stražnje lubanjske jame, ali i povišeni intrakranijski tlak

Tablica 3. Lijekovi, doze i način primjene u hitnim neuroonkološkim stanjima (2, 3)

Table 3. Drugs, dosage and routes of administration in neurooncology emergencies (2, 3)

|                            |               |                                    |
|----------------------------|---------------|------------------------------------|
| diazepam/diazepam          | 0,2-0,5 mg/kg | IV                                 |
|                            | 0,5 mg/kg     | rektalno/per rectum                |
| midazolam/midazolam        | 0,5 mg/kg     | bukalno/buccal                     |
| lorazepam/lorazepam        | 0,1 mg/kg     | IV                                 |
| fenobarbiton/phenobarbital | 10-20 mg/kg   | IV                                 |
| profilaksa/prophylaxis     | 5-8 mg/kg     | IV, IM                             |
| fenitoin/phenytoin         | 18-20 mg/kg   | IV max. 1mg/kg/min<br>max. 10mg/mL |
| dexametazon/dexamethasone  | 0,5 mg/kg     | IV                                 |
| manitol/mannitol           | 0,25-0,5 g/kg | IV / 15-30'                        |
| flumazenil/flumazenil      | 0,01 mg/kg    | max. 0,2 mg<br>IV / 15-30''        |
| nalokson/naloxone          | 0,1 mg/kg     | max. 2 mg<br>IV, IM                |

može izazvati trajna oštećenja. Rehabilitacija zahtijeva primjenu odgovarajućih pomagala i radnu terapiju, a kod težih oštećenja uključivanje u specijalne edukacijske i rehabilitacijske programe za slabovidne i slijepe osobe.

Oštećenje sluha može biti posljedica lokalnog tumorskog rasta ili liječenja. Cisplatin, a rjeđe i carboplatin, imaju poznati ototoksični učinak s progresivnim senzoreneuralnim oštećenjem sluha. Inicijalna procjena sluha važna je kod primjene navedenih citostatika te svako naknadno odstupanje indikacija je za prekid liječenja tim lijekom. Ovisno o stupnju oštećenja sluha, na raspolaganju su razna slušna pomagala, a kod težih oštećenja uključivanje u specijalne edukacijske i rehabilitacijske programe za gluhe osobe.

Kognitivna oštećenja moguća su već kod postavljanja dijagnoze hemisferalnih tumora i supratentorijskih tumora središnje linije. Težina poremećaja pamćenja, smetnji govora i razumijevanja, poremećaja pozornosti, stjecanja akademskih vještina, ovise o dobi, vrsti i trajanju simptoma bolesti, njene proširenosti i liječenju. Zračenje je najznačajniji pojedinačni čimbenik za razvoj kognitivnih oštećenja kod djece mlađe od osam godina. Težina oštećenja obrnuto je proporcionalna dobi, tako da djeca mlađa od 3 godine mogu imati posljedični pad u kvocijentu razvoja/inteligencije i do 40%. Inicijalna neuropsihološka procjena nužna je za daljnje praćenje i pravodobni početak rehabilitacijskih postupaka. Potrebno je rano uključivanje djeteta u multidisciplinarni program rehabilitacije, u kojem sudjeluju psiholog, logoped, defektolog, radni terapeut i psihijatar. Oso-

bito je značajna edukacija prema prilagođenom programu, a posebnu pozornost i vođenje zahtijeva prelazak adolescenta s kognitivnim oštećenjima iz školskog sustava u „stvarni život“.

Smetnje žvakanja i gutanja nastaju kao posljedica oštećenja distalnih kranijalnih živaca ili njihovih jezgara zbog tumora stražnje lubanjske jame. Važno je prepoznati blage oblike odstupanja, jer su mogući uzrok komplikacija, kao što su recidivirajuće aspiracijske pneumonije. Hranjenje kroz nazogastričnu sondu ili perkutanu gastrostomu trajna su rješenja za teška ireverzibilna oštećenja.

Oštećenja periferne motoričke inervacije dijagnostički su najjednostavnija, no zahtijevaju promptno uključivanje djeteta u programe medicinske fizikalne rehabilitacije. Kod težih oblika oštećenja kao što su paraplegije i tetraplegije indicirano je uporabu ortopedskih pomagala i ortoza. Kirurško ublažavanje posljedica oštećenja motoričke inervacije obuhvaća liječenje kontraktura i deformiteta.

#### ZAKLJUČAK

Neuroonkološki bolesnik u cjelokupnom procesu zdravstvene skrbi, počevši od dijagnoze bolesti, zahtijeva brojne potpore terapijske intervencije. Raspon terapijskih postupaka varira od hitnog i neodgodivog zbrinjavanja povišenog intrakranijskog tlaka do dugotrajne rehabilitacije oštećenih viših moždanih funkcija i socijalnih intervencija u sredinama u kojima borave radi kvalitetnije integracije u svakodnevni život.

Kod akutnih neuroonkoloških stanja najvažnije ih je pravodobno uočiti i adekvatno liječiti. Time se postiže sekun-

darna prevencija neuroloških oštećenja i umanjuje potreba za kasnijim dugotrajnim rehabilitacijskim intervencijama. Neodgodivu medicinsku pomoć potrebno je pružiti odmah, dok se definitivno zbrinjavanje, nakon stabilizacije i transporta bolesnika, preporučuje provesti u terciarnim zdravstvenim ustanovama.

Funkcijska oštećenja izazvana tumorima mozga i njihovim liječenjem zahtijevaju odgovarajuće rehabilitacijske postupke, kontinuirano supstitucijsko medikamentozno liječenje ili doživotno upotrebu određenih funkcijskih pomagala. Nekad je cilj zbrinjavanja neuroonkološkog bolesnika bilo isključivo liječenje osnovne bolesti, i to s lošim rezultatima. Poboljšanjem uspješnosti liječenja primarne bolesti postiglo se da problemi kroničnih funkcijskih oštećenja budu prepoznati, i danas su neodvojivi dio liječenja neuroonkoloških bolesnika. Multidisciplinarn pristup liječenju neuroonkološkog bolesnika danas je i jedini moguć.

#### LITERATURA

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Mackaway-Jones K, Molyneux E, Phillips B, Wieteska S. Advanced Paediatric Life Support, 4th ed., Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2005.
3. Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga, 2003.
4. Rimac M, Stepan Giljević J. Tumori mozga. Paediatr Croat 2007;51 (suppl 2):86-91.
5. Damek DM. Cerebral edema, altered mental status, seizures, acute stroke, leptomeningeal metastases, and paraneoplastic syndrome. Emerg Med Clin North Am 2009;27:209-29.
6. Daly FN, Schiff D. Supportive management of patients with brain tumors. Expert Rev Neurother 2007;7:1327-36.

#### Summary

#### SUPPORTIVE THERAPY IN NEUROONCOLOGY PATIENTS

M. Rimac, J. Stepan

*Supportive therapy of neurooncology patients is an important part of their overall medical treatment. Many aspects of supportive therapy are common to all paediatric oncology patients. In this paper we briefly review supportive treatment of important conditions that are specific to patients with brain tumours. This includes treatment of acute and chronic conditions resulting from local invasive tumour growth as well as from complications of primary tumour treatment.*

Descriptors: NEOPLASMS – drug therapy; PATIENTS

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.