

Hitna stanja u onkologiji i hematologiji

Dobрила-Dintinjana, Renata; Redžović, Arnela; Valković, Toni; Ilić, Vjekoslav; Vanis, Nenad

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 405 - 413**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:059454>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Hitna stanja u onkologiji i hematologiji

Emergencies in oncology and haematology

Renata Dobrila-Dintinjana^{1*}, Arnela Redžović¹, Toni Valković², Vjekoslav Ilijić³, Nenad Vanis⁴

Sažetak. S povećanjem incidencije karcinoma u općoj populaciji i produljivanjem preživljenja onkoloških bolesnika sve se češće javljaju i hitna stanja (HS) u onkologiji. Hitna stanja u onkoloških bolesnika mogu se javiti u svim stadijima bolesti (i kao prva manifestacija zloćudne bolesti), mogu biti vezana uz antitumorsko liječenje ili potpuno nevezana uz osnovnu bolest. Promptne intervencije mogu spasiti bolesnika te smanjiti morbiditet i mortalitet. Hitna stanja u onkologiji najčešće se dijele u metaboličke (npr. sindrom lize tumora), hematološke (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija), upalne (npr. neutropenijska vrućica) i mehaničke hitnoće (npr. edem mozga) te hitnoće u palijativnoj skrbi (egzacerbacija simptoma osnovne bolesti, npr. bol). Promptne intervencije mogu spasiti bolesnika te smanjiti morbiditet i mortalitet. Primjena palijativne skrbi poboljšava kvalitetu života i smanjuje simptome, pa je ključna i u smislu pripreme za prirodni završetak bolesti, odlaženje i žalovanje.

Ključne riječi: hitna stanja u onkologiji, maligna bolest, palijativna skrbi

Abstract. With the increasing incidence of cancer in the general population and improved survival, emergencies in oncology and hematology are more frequently encountered. Oncologic emergencies represent a wide variety of conditions that can occur at any time during the course of a malignancy, from an initial presenting manifestations in patients with an undiagnosed cancer, to end-stage incurable metastatic disease. Oncologic emergencies include conditions caused by the cancer itself or side effects of antitumor therapy but they can also be independent from malignant disease. Oncologic emergencies can be metabolic (tumor lysis syndrome), hematologic (intravascular coagulation), inflammatory (neutropenic fever) and mechanic (brain edema) as emergencies in palliative care (pain). Prompt interventions can be lifesaving and may spare patients considerable morbidity and mortality. Implementation of palliative care is increasing patients Quality of Life and decreasing intensity of symptoms and it's crucial in preparation for the natural completion diseases, departures and mourning.

Key words: emergencies in oncology, malignant disease, palliative care

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Zavod za hematologiju i kliničku imunologiju, Interna klinika, KBC Rijeka, Rijeka

³Emergency Department, Salem Hospital, Bern, Švicarska

⁴Zavod za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu, Sveučilišni centar Sarajevo, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Primljeno: 25. 3. 2013.

Prihvaćeno: 1. 7. 2013.

Adresa za dopisivanje:

* Prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana, dr. med.

Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: renatadobrila@windowslive.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Invazivni karcinom vodeći je uzrok smrti u razvijanom svijetu, a drugi po smrtnosti u zemljama u razvoju (12,7 milijuna novodijagnosticiranih i 7,6 milijuna umrlih od karcinoma 2008. god.). Od malignih tumora umire oko 13 % ljudi¹. Zbog sve veće incidencije malignih bolesti u općoj populaciji i poboljšanog preživljenja bolesnika, povećava se i incidencija hitnih stanja (HS) u onkologiji. Hitna stanja u onkoloških bolesnika mogu biti veza-

Broj onkoloških hitnoća u porastu je, pa se do 20 % posjeta u hitnoj službi može smatrati pravim onkološkim hitnoćama (septički šok, teška neutropenija, krvarenje...)

na uz samu bolest ili potpuno neovisna o njoj (npr. infarkt miokarda). Oboljeli često imaju i brojne druge bolesti čiji se simptomi preklapaju sa simptomima maligne bolesti. Podjele hitnih stanja u onkologiji su brojne, ali ne uvijek jasno definirane².

PODJELA HITNIH STANJA U ONKOLOGIJI

Hitna stanja u onkologiji najčešće se dijele u 4 grupe: metaboličke hitnoće (sindrom tumorske lize, hiperkalcijemija, hiponatrijemija, hipoglikemija, hiperurikemija, insuficijencija nadbubrežne žlijezde ili bubrega i laktička acidoza), hematološke hitnoće (hiperleukocitoza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), hiperviskozni sindrom), krvarenja i tromboze, upalne/infektivne hitnoće (neutropenijska vrućica, sepsa, mukozitis, tiflitis, pankreatitis, hemoraški cistitis) i mehaničke hitnoće (povećan intrakranijski tlak, patološka fraktura skeleta, kompresija kralježnične moždine, epileptički status, tamponada srca, opstrukcije u probavnom, dišnom i urogenitalnom sustavu, perforacije crijeva i sindrom gornje šuplje vene)^{3,4}.

U terminalnoj fazi bolesti krvarenja, epileptički napadaji, frakture, kompresija kralježnične moždine, akutni nastanak konfuzije te egzacerbacije simptoma osnovne bolesti (jaki bol, teško disanje i slično) čine stanja koja zahtijevaju hitnu intervenciju.

Hitna stanja koja neposredno ugrožavaju život bolesnika (i red hitnoće) su opstrukcija dišnih putova, febrilna neutropenija, metastaze u mozgu sa simptomima, srčana tamponada te kompresija kralježnične moždine iznad nivoa C3 kralješka. Hitnoće II. reda koja treba zbrinuti unutar nekoliko sati jesu koagulopatije, sindrom lize tumora, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK); hiperviskozni sindrom, teška trombocitopenija. Hitnoće III. reda koje se mogu zbrinuti „i sutra“ su: sindrom gornje šuplje vene, moždane metastaze bez edema i većina hiperkalcijemija.

Mogućnost smrti bolesnika, nepovratno oštećenje tkiva ili organa hitna su stanja koja zahtijevaju provođenje palijativnog radioterapijskog liječenja u razdoblju od nekoliko sati ili najkasnije nekoliko dana. Tu se ubrajaju kompresija kralježnične moždine, kompresija donje šuplje vene, životno ugrožavajuća opstrukcija donjih dišnih putova, okularna kompresija praćena sljepoćom, periferna kompresija živaca, životno ugrožavajuća lezija mozga, progresija tumora te jak bol koji ne reagira adekvatno na analgetsku terapiju. Nakon radioterapijskog liječenja olakšanje simptoma ne nastupa odmah, već unutar nekoliko dana⁵⁻⁸.

METABOLIČKE HITNOĆE

Sindrom tumorske lize

Sindrom tumorske lize (STL) je metaboličko hitno stanje koje nastaje uslijed raspada tumorskih stanica pri čemu nastane hiperkalcijemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija i hiperurikemija. Može se javiti 3 – 7 dana po primjeni kemoterapijskih protokola liječenja i to obično kod vrlo kemosenzitivnih i vrlo brzo rastućih progresivnih tumora (leukemije, Burkittov limfom). Primijenjena terapija uništava velik broj zloćudnih stanica iz kojih se oslobađaju unutarstanični ioni i proizvodi razgradnje proteina koji odlaze u sistemnu cirkulaciju. STL može u onkologiji nastati i nakon kirurškog zahvata, radioterapije, bioterapije i ablacije tumora te se u tom slučaju javlja nekoliko tjedana nakon njihove primjene. Klinički se STL sastoji od pojave akutnog bubrežnog zatajenja, srčanih aritmija i epileptičkih napadaja (hipokalcijemija)¹⁰. Uz akutno bubrežno zatajenje, te posljedičnu metaboličku acidozu, javlja se i hiperkalcijemija koja uzrokuje srčane aritmije. Zbog razvoja akutnog

bubrežnog zatajenja javlja se oligurija ili anurija, a može se javiti i opstruktivna uropatija izazvana precipitacijom kristala. STL se može komplicirati pojavom urosepse, bilateralnom dubokom venskom trombozom te plućnom embolijom. Liječenje se sastoji od obilne hidracije, urinarne alkalinizacije (pH 6,5 – 7,0), primjene alopurinola i vezača fosfata, regulacije hiperkalcijemije te hemodijalizom. Alkalizacija urina i alopurinol koriste se u prevenciji navedenog sindroma kao i razburi-kaze (enzimi koji konvertiraju uričnu kiselinu u allantoin, inaktivni metabolit purinskog metabolizma)^{5,6,9}.

Hiperkalcijemija

Hiperkalcijemija je najčešća metabolička komplikacija zloćudne bolesti i javlja se u 10 – 30 % bolesnika. Učestalo se javlja u bolesnika s multiplim mijelomom, koštanim metastazama karcinoma dojke, karcinoma pluća malih stanica, karcinoma bubrega te atipičnog karcinoida timusa. Navedeni tumori direktno razaraju kost i izlučuju paratireoidnom hormonu sličan peptid (PTHrP) koji dovodi do pregradnje kosti i ispuštanja kalcija u cirkulaciju, povećane apsorpcije kalcija putem probavnog sustava i smanjenog izlučivanja kalcija urinom. Laboratorijski pokazatelji pokazuju povećanu ukupnu razinu kalcija u plazmi, kao i povećanu razinu ioniziranog Ca^{2+} . Hiperkalcijemija može ostati neprepoznata poradi hipoalbuminemije, te je stoga potrebno određivanje ioniziranog dijela kalcija. Na EKG-u se javlja skraćanje QT intervala¹¹. Bolesnici se liječe infuzijama fiziološke otopine, diureticima, bisfosfonatima, inhibitorima receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa-B liganda (RANKL) i dijalizom. U bolesnika kod kojih je izmjerena količina PTHrP-a veća od 12 pmol/l primjenjuje se standardna terapija bisfosfonatima koja daje dobre rezultate (pamidronat 60 – 90 mg i. v. ili zolendronična kiselina 4 mg i. v.). Može se primijeniti i kalcitonin brzog djelovanja ili kortikosteroidi (60 mg prednizona oralno ili 100 mg hidrokortizona svakih 6 sati). Denosmab je RANK ligand. On onemogućava i inaktivira RANKL receptor na površini osteoklasta te inhibira osteoklastičnu aktivnost i ne dopušta koštanu resorpciju. Uobičajena doza je 120 mg s. c. svaka 4 tjedna^{5,6,8}.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je čest poremećaj koji se pojavljuje u bolesnika s mikrocelularnim karcinomom pluća, primarnim i metastatskim karcinomima mozga, adenokarcinomima gušterače i prostate. Uzroci mogu biti smanjen unos ili povećan gubitak putem probavnog sustava (povraćanje, proljev), paraneoplastični sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretičkog hormona (SIADH) ili bubrežni gubitak soli kao posljedica primjene nekih citostatika (platinski derivati, ciklofosamid, gemcitabin). Glavni razlog nastanka hiponatrijemije je tubularno oštećenje bubrega koje ima za posljedicu pojačan gubitak natrija mokraćom^{5,9,11}. Klinička slika ovisi o brzini nastanka hiponatrijemije, pa simptomi nastupaju čim brzina nastanka hiponatrijemije nadmaši mogućnost adaptacije mozga na promjene osmolarnosti. Smanjenje vrijednosti natrija više od 0,5 mmol/l na sat ima ozbiljne posljedice, dok u kroničnoj hiponatrijemiji vrijednosti natrija manje od 120 mmol/l izazivaju simptome u većine bolesnika. Simptomi su mučnina, povraćanje, glavobolja, konvulzije, poremećaj svijesti do kome, a smrt nastupa u respiracijskom arestu ili zbog hernijacije mozga edemom. Razlikovanje hiponatrijemije zbog bubrežnog gubitka soli ili SIADH sindroma temelji se na vrijednosti natrija u urinu koji je u SIADH normalan ili smanjen^{12,13}.

Bolesnike se liječi infuzijama hipertonične otopine NaCl (3 % otopina NaCl) u simptomatskih bolesnika, odnosno izotonične otopine NaCl u asimptomatskih bolesnika sa smanjenim izvanstaničnim volumenom. U bolesnika s normalnim izvanstaničnim volumenom kombinira se primjena diuretika fursemida i hipertonične otopine NaCl ili izotonična otopina NaCl u asimptomatskih bolesnika. U bolesnika s viškom izvanstanične tekućine daje se fursemid (kod asimptomatskih bolesnika), a u simptomatskih se kombinira fursemid i vrlo oprezno hipertonična otopina NaCl^{5,6,9,13}.

Hipoglikemija

Hipoglikemija u onkoloških bolesnika nastaje radi ektopičnog stvaranja čimbenika koji utječu na metabolizam glukoze (inzulinom) i čimbenika rasta (engl. *insulin-like growth factors*; IGF i IGF-2)

koji pojačavaju potrošnju glukoze u tkivima domaćina u mezenhimalnim tumorima (sarkomi, GIST, solitarni fibrozni tumor, karcinom pluća)⁵. Tumori smješteni u jetru (hepatocelularni karcinom, metastaze) onemogućavaju pak glukoneogenezu. Hipoglikemije nastaju i kod brzodijelećih tumora koji troše glukozu u velikim količinama. Hipoglikemija se manifestira s osjećajem slabosti, pospanosti, zbunjenošću, znojenjem, drhtavicom, gladi, uznemirenošću i vrtoglavicom. Bolesnik gubi koncentraciju, pa svijest, sve do razvoja kome. Intervenira se nadoknađivanjem glukoze i to 5 i 10 %-tne, kao i primjenom glukagona. U insulinomu indicirana je primjena diazoksida, a sandostatin dovodi do smanjenja učestalosti hipoglikemija u 50 % bolesnika^{4,5,9}.

HEMATOLOŠKE ONKOLOŠKE HITNOĆE

Diseminirana intravaskularna koagulacija

DIK ili potrošna koagulopatija patološko je stanje nastalo kao posljedica aktivacije sustava zgrušavanja koje dovodi do tromboze, a nakon potrošnje čimbenika zgrušavanja i do krvarenja. DIK počinje izlaganjem krvi prokoagulantnim tvarima, pri čemu se u krvnom optoku stvara fibrin. Zbog pojačane potrošnje i stvaranja fibrina pada razina čimbenika zgrušavanja, pa dolazi do prevage sustava fibrinolize i nastupa krvarenja. Osim u onkoloških bolesnika DIK se javlja kao komplikacija brojnih drugih bolesti (zarazne bolesti, opstetričke komplikacije, autoimune bolesti, postoperativna stanja). Od malignih bolesti DIK mogu potaknuti akutna promijelocitna anemija, limfom, karcinom prostate, jajnika, mokraćnog mjehura, lokalno proširene ili metastatske bolesti te infiltracija koštane srži malignim procesom^{14,15}. Težina komplikacija koje mogu nastati na organima ovisi o uzroku i brzini samih promjena. Ako je aktivacija spora stvaraju se prokoagulantne tvari u suvišku pa kliničkom slikom prevladava tromboza. Sve dok je jetra u stanju kompenzirati potrošnju čimbenika koagulacije, a koštana srž istodobno održava dovoljan broj trombocita, neće nastupiti klinički znakovi krvarenja. To je slika kroničnog kompenziranog DIK-a, a očituje se slikom arterijske i venske tromboze¹⁶. Ako je aktivacija brza, klinička slika pokazuje znakove akutnog dekompenziranog DIK-a; uz intravaskularnu koagulaciju

vrlo brzo nastupa deplecija broja trombocita, fibrinogena, protrombina i čimbenika V i VII. Djelovanjem plazmina nastaju fibrinski degradacijski produkti (FDP). Posljedica su teška krvarenja i izrazita sklonost krvarenju iz rana, okoline centralnog venskog katetera te krvarenja iz tkiva. Laboratorijski nalazi su varijabilni i ovisi o uzroku i težini krvarenja. Najčešće su prisutni trombocitopenija i anemija. U dekompenziranom DIK-u naći će se znakovi mikroangiopatske hemolitičke anemije (fibrin uzrokuje mehaničko oštećenje eritrocita). Snižena je koncentracija fibrinogena, a produženi su testovi probiranja sustava zgrušavanja protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno trombinsko vrijeme (APTV) i trombinsko vrijeme (TV). Razina FDP-a i D-dimera je povećana. Liječenje osnovne bolesti sastoji se u nadomještanju čimbenika zgrušavanja, fibrinogena i trombocita, eritrocita i koncentrata antitrombina. Neophodno je istodobno liječiti osnovnu bolest te zaustaviti intravaskularni trombotički proces primjenom antikoagulantnih lijekova^{9,17}.

Tromboembolije

Zloćudna bolest izaziva poremećaj ravnoteže hemostaze u domaćina s prevagom prema protrombotičkom stanju, a protrombotički mehanizmi mogu pak poticati rast i širenje tumora. Smatra se da tumorske stanice međudjeluju s domaćinovima endotelnim stanicama, leukocitima i trombocitima putem adhezijskih molekula (integrina, selektina) i upalnih citokina (TNF-alfa, IL-1 beta), a s druge strane potiču prokoagulantnu i fibrinolitičku aktivnost, također, uz proupalne i proangiogenetske citokine. Tumor izlučuje različite vrste prokoagulantnih molekula, a najpoznatiji je tkivni faktor (TF) i karcinomski prokoagulant (CP)¹⁵. Poremećena fibrinolitička aktivnost predstavlja i jedan od oblika tumorskog protrombotičkog mehanizma. Tumorske stanice aktiviraju trombocite izravno ili oslobađanjem proagregacijskih posrednika (ADP, trombin, katepsin). Aktivirani trombociti oslobađaju sadržaj svojih granula (vaskularne i trombocitne čimbenike rasta) i pojačavaju izražavanje biljega aktivacije trombocitne membrane (P selektina i CD63 molekule)^{9,17}. Uzrokom venske i arterijske tromboze mogu biti i različiti kemoterapijski protokoli koji izazivaju oštećenje endotela

domaćina. **Kod površnog tromboflebitisa simptomi se javljaju u kratkom roku (unutar 48 sati), a manifestiraju se kao** zadebljanost i crvenilo uzduž vene, bol i osjećaj topline. Osobe koje imaju trombozu površinskih vena nalaze se u situaciji povišenog rizika od razvoja duboke venske tromboze te nastanka plućne embolije. **Simptomi duboke venske tromboze (DVT) su** otečenost zahvaćene noge, osjećaj težine i napetosti, otežano hodanje, eritem (crvenilo), osjetljivost, bolnost zahvaćenog područja, osjećaj topline, promjene boje kože i istaknute površinske vene. Maksimalni bol javlja se pri savijanju skočnog zgloba s ispruženim koljenom ili pri ustajanju s ispruženom nogom, što se naziva **Homanov znak**. Angiografija ostaje **zlatni standard** za dijagnozu duboke tromboze, iako se učestalo koristi dopler ultrazvuk kojim se ispituju protoci krvi unutar venskog sustava (hemodinamska i morfološka svojstva)^{17,19}. Standardno liječenje tromboze je heparin u kontinuiranoj infuziji ili heparini male molekularne težine primijenjeni subkutano, a broj jedinica odgovarajućih tjelesnoj masi^{17,19}.

Klinički pokazatelji plućne tromboembolije su **otežano disanje, bol u grudima u vidu pritiska ili probadanja, nadražajni kašalj s iskašljavanjem krvi, lupanje srca**, strah od bliske smrti i karakteristični znaci stanja šoka (pad krvnog pritiska, ubrzan i jedva opipljiv puls uz cijanozu – plavetnilo usnica i orošenost hladnim znojem). Simptomi plućne embolije su nespecifični i promjenjivi intenzitetom i učestalošću, a u slučaju malih ugrušaka bolest može proći i asimptomatski¹⁷. Kod sumnje na plućnu emboliju potrebno je učiniti EKG nalaz, koagulogram, odrediti plinove u krvi i RTG grudnih organa (plućni infarkt). MSCT angiografija pluća danas predstavlja zlatni dijagnostički standard. Liječenje plućne embolije je farmakološko, izuzetno rijetko kirurško (trombendarterektomija). Primjenjuje se nefrakcionirani ili niskomolekularni heparin te intravenska fibrinolitička terapija. Trombolitička terapija je brža i djelotvornija u otapanju ugruška od heparina, a kontraindikacije za njenu primjenu su hemoragični cerebrovaskularni incident, intrakranijalni tumori, operacija unutar 14 dana, koagulopatije i nekontrolirana hipertenzija. Oko 12 % bolesnika koji prime trombolitike razviju neku hemoragičnu komplikaciju^{17,19}.

UPALE/INFEKCIJE KAO ONKOLOŠKE HITNOĆE

Neutropenijska vrućica

Neutropenijska vrućica (NV) je ijetrogeno induciran sindrom koji nastaje kao komplikacija citotoksične terapije u bolesnika s onkološkim i hematološkim malignim bolestima. NV karakteriziran je izrazitim padom neutrofila u perifernoj krvi ($< 0,5 \times 10^9/L$) i povišenom tjelesnom temperaturom ($> 38^\circ\text{C}$) u trajanju više od 1 sata ili pak jednom izmjenom peroralnom tjelesnom temperaturom $38,3^\circ\text{C}$ ili višom. NV nastaje zbog izravnog djelovanja citotoksičnih lijekova na koštano srž koji oštećuju DNK molekule progenitorskih stanica koštane srži te dovode do supresije granulocitne loze. Pad broja neutrofila dovodi do nastanka infekcije i neutropenične sepse. Kod NV-a povišena tjelesna temperatura udružena je s infekcijama u 50 % bolesnika, dok je bakterijemija prisutna u njih 20 %. Neutropenija se nešto češće javlja u žena negoli u muškaraca. Prema intenzitetu dijelimo je na blagu neutropeniju, $1000 \leq \text{ANC}$ (u ml krvi) < 1500 (mali rizik za nastanak infekcije), srednje tešku neutropeniju, $500 \leq \text{ANC}$ (ml krvi) < 1000 (umjeren rizik za nastanak infekcije), te tešku neutropeniju, $\text{ANC} < 500$ (u ml krvi) (velik rizik za nastanak infekcije)²⁰.

Klinička slika ovisi o stupnju neutropenije. Bolesnici s NV-om obično imaju izražene opće upalne simptome uz simptome zahvaćenih organa, a u nekih povišena tjelesna temperatura može biti jedini znak bolesti. U starijih bolesnika i bolesnika na imunosupresivnoj terapiji (kortikosteroidi) može izostati povišenje tjelesne temperature. Kod njih se može razviti nekarakteristična klinička slika s hipotermijom, hipotenzijom, dezorijentiranošću i znakovima okultne infekcije u dišnom, urogenitalnom sustavu ili koži. U laboratorijskim nalazima pažnju treba obratiti na bubrežne, jetrene i koagulacijske parametre te humoralne pokazatelje upale. Radiološki pregled pluća i/ili CT toraksa potvrđuje, odnosno isključuje prisutnost infekcije u respiratornom sustavu (npr. aspergiloza). Poželjno je učiniti i ultrazvučni pregled abdomena kojim se može uočiti moguće povećanje slezene i limfnih čvorova. Prije liječenja potrebno je uzeti materijale za mikrobiološke pretrage, uključujući i hemokulturu. Liječenje bolesnika s

FN-om mora biti energično i brzo. Bolesniku se pri dolasku odmah ordinira empirijska antibiotska terapija. Nakon toga terapija se nastavlja prema dobivenome antibiogramu uzetih uzoraka (hemo-kulture, urinokulture, bris nosa, ždrijela, kože, anogenitalne regije i aksile)²¹. Oralna primjena antibiotika, npr. ciprofloksacina i amoksicilin-klavulonata, može biti opcija samo u odraslih bolesnika s niskim rizikom za nastanak infekcije (izračunatom po nekom od sustava za procjenu rizika)²². Načelno se u bolesnika s NV-om preporučuje hitna hospitalizacija uz neodgodivu parenteralnu primjenu jednog od protupseudomonasnih antibiotika širokog spektra, kao što su imipenem, meropenem, piperacilin-tazobaktam, cefepim. Ako je bolesnik hemodinamski nestabilan, jednom od navedenih lijekova odmah se priključuje i vankomicin (pokriva Gram-pozitivni dio spektra) te aminoglikozidni antibiotik. Vankomicin u prvoj liniji liječenja primjenjuje se i u infekciji kože i mekih tkiva, ako postoji sumnja na infekciju katetera ili je od ranije poznata infekcija s rezistentnim streptokokom ili stafilokokom. Alternative vankomicinu mogu biti linezolid ili teikoplanin. Uz navedene antimikrobne lijekove od samog početka obično se u liječenje uključuje i flukonazol. Ako febriliet traje 48 – 72 h usprkos prvoj liniji empirijske terapije, ista se mora optimalizirati, a jedan od sljedećih koraka je i uvođenje potentnog antifungalnog lijeka (amfotericin B, kaspofungin, vorikonazol). Načelno, kada bolesnik postane stabilno afebrilan, a neutrofilni viši od 500 u ml krvi, antibiotici se ukidaju. Čimbenici rasta granulopoeze danas su standard u liječenju NV-a, osim u liječenju bolesnika s novotvorinama mijeloidne loze²³.

Tiflitis-neutropenijski kolitis

Tiflitis je nekrotizirajući enterokolitis u neutropeničnih bolesnika. Vjeruje se da citotoksični lijekovi oštećuju sluznicu te uz prolongiranu neutropeniju i oslabljen imunostni sustav domaćina, stijenka crijeva počinje nekrotizirati. Najčešće je zahvaćen cekum kao najslabije vaskularizirani dio crijeva, a potom ascendentni kolon i terminalni ileum. Patohistološki se nalazi stanjenje stijenke crijeva, diskretni ili konfluirajući ulkusi, gubitak mucoze, intramuralni edem, krvarenje, nekroze te

infiltracija leukocitima i bakterijama (anaerobi, aerobi, *Clostridium difficile*). Simptomi nastaju 10 – 14 dana nakon početka kemoterapije, a smrtnost od tiflitis je do 50 %. Bolovi su najjači u desnom donjem kvadrantu abdomena, praćeni su podražajem peritoneuma, mučninom, povraćanjem i proljevastim stolicama. Uz tiflitis se često javlja *Pseudomonas* i *Candida* sepsa. Komplikacije su perforacija organa i šok. Slikovnom obradom (UZV i CT abdomena) otkriva se cirkumferentno zadebljanje stijenke cekuma (> 4 mm), dilatacija cekuma, znakovi upale u okolnom masnom tkivu te prisutnost komplikacija poput perforacije ili formiranje apscesa. Zadebljanje stijenke cekuma ima prognostički značaj i veće zadebljanje upućuje na loš ishod bolesnika (60 % bolesnika umire kada ima zadebljanje veće od 10 mm, a samo 4,2 % ako je zadebljanje bilo manje od 10 mm). Liječenje se sastoji u primjeni kombinacija antibiotika širokog spektra, antifungalnih lijekova, stimulatora granulocitopoeze i ostalim suportivnim mjerama. Kirurška intervencija pomaže onim bolesnicima koji ne reagiraju na konzervativnu terapiju, kao i bolesnicima koji razviju komplikacije^{9,23}.

MEHANIČKE OPSTRUKCIJE I STRUKTURNE PROMJENE KAO ONKOLOŠKE HITNOĆE

Sindrom gornje šuplje vene

Pod sindromom gornje šuplje vene (SVC; engl. *sindrom vene cave superior*) podrazumijeva se klinička manifestacija poremećaja protoka krvi kroz gornju šuplju venu, čiji intenzitet ovisi o opsegu i brzini nastajanja opstrukcije te općem stanju bolesnika. Najčešći uzrok SVC-a su tumori u 90 % slučajeva i to plućni tumori (do 80 %), limfomi (do 15 %), a javljaju se i timomi, germinativni i drugi tumori. SVC se može javiti kao akutno ili subakutno stanje. Kao rezultat smanjene drenaže krvi nastaje otok lica, vrata i ruku, dispneja, ortopneja, kašalj²⁴. Koža može biti lividna. Fizikalnim pregledom se uočava proširenost i izvijuganost vena gornjeg dijela tijela, edem, pletora i cijanoza, rinoreja, te edem grkljana. Pembertonov znak označava crvenilo lica, distenziju vratnih i površinskih vena lica, inspiratorni stridor i uvećanje jugularnog venskog tlaka nakon dizanja obje ruke bolesnika iznad glave simultano. Rtg srca i

pluća, CT grudnog koša te venografija koriste u postavljanju dijagnoze. Za liječenje nužno je imati patohistološki nalaz maligne bolesti. Palijativna radioterapija medijastinuma najčešći je oblik liječenja s ukupnim odgovorom na radioterapiju od oko 60 %. Opće mjere obuhvaćaju odmor u krevetu, podizanje glave i gornjeg dijela tijela, primjenu diuretika, redukciju soli, primjenu kisika i kortikosteroida. Ponekad se pribjegava i kirurškom zahvatu odstranjenja tumorske mase^{9,24}. Kada je opstrukcija izazvana trombom, primjenjuje se trombolitička terapija ili intraluminalno stentiranje.

Povećanje intrakranijskog tlaka

Povećanje intrakranijskog tlaka mogu uzrokovati krvarenja, meningitis, moždane metastaze, subependimalne i leptomeningealne mase. Osnovne komplikacije intrakranijskog tumorskog rasta su razaranje neuralnog tkiva, spacio-kompresivni učinak, opstrukcija likvorskih putova s posljedičnim hidrocefalusom, te kompresija krvnih žila s posljedičnim infarktom. Najčešći uzrok povećanog intrakranijskog tlaka su metastaze karcinoma pluća, dojke i melanoma. Povećanje intrakranijskog tlaka nastaje zbog tumorskih mikorembolusa distalnih arterija na granici bijele i sive tvari i/ili zbog nastanka „mass” efekta edema mozga (nastalog neoplastičnim oštećenjem krvno-moždane barijere i lučenjem čimbenika povećane propusnosti krvnih žila). Simptomi povećanog intrakranijskog tlaka su žarišni neurološki deficiti i klasične jutarnje glavobolje praćene eksplozivnim povraćanjem. Česti su i mentalni poremećaji kao somnolencija, iritabilnost, promjene ponašanja, epileptički napadi, obično žarišni, te ispadi u vidnom polju. Cushingov trijas (bradikardija, hipertenzija i nepravilno disanje) znak je prijeteće hernijacije mozga. CT je korisniji od MR-a u evaluaciji koštanih lezija, otkrivanju kalcifikacija u tumoru, ispitivanju nestabilnog bolesnika, a magnetska rezonancija (MR) ima veću osjetljivost u otkrivanju tumora mozga, naročito u temporalnom režnju i stražnjoj lubanjskoj jami, a kako se snima u multiplim plohama, korisnija je kod planiranja neurokirurškog zahvata. Liječenje povišenog intrakranijskog pritiska započinje kortikosteroidima (4 mg deksametazona svakih 6 sati kao inicijalna

doza). Kortikosteroidi se ne koriste kod limfoma mozga jer izazivaju limfocitnu apoptozu te mogu prikriti pravu dijagnozu. Apliciraju se hiperosmolarni agensi (20 %-tni manitol 0,75 – 1 g/kg inicijalno svakih 3 – 6 sati). Antikonvulzivi se ne koriste profilaktički. Opstruktivni hidrocefalus liječi se hitnim neurokirurškim zahvatom u smislu drenaže. Presadnice u mozak liječe se palijativnom radioterapijom, a ponekad se odstranjuju kirurški (solitarna presadnica, tehnički odgovarajuća pozicija, bolesnik u dobrom općem stanju)^{17,25}.

Promptne intervencije mogu spasiti bolesnika te smanjiti morbiditet i mortalitet.

Kompresija kralježnične moždine

Najčešći uzrok su metastatski tumori (pluća, dojka, prostata, bubreg, limfomi i multipli mijelom) koji su se proširili hematogeno, likvorom ili izravno te pritišću leđnu moždinu. Neurološka simptomatologija često počinje unilateralno; potpuni Brown-Sequardov sindrom spinalne hemisekcije rijetko se opaža. Javljaju se motoričke promjene tipa slabosti i spasticiteta nogu, ili slabost i flacidne pareze nogu, disfunkcija mokraćnog mjehura i senzorna oštećenja koja počinju tipično distalno u stopalu. Bol je osnovni simptom kompresije kralježnične moždine. Potrebno je utvrditi fizikalni neurološki status bolesnika, a MR s kontrastom prikazuje sijela tumora leđne moždine koji vrše kompresiju. U liječenju se primjenjuje kortikosteroidna terapija (dexamethason) 10 mg i. v., a potom 4 mg *per os* svakih 6 sati. Potrebno je učiniti brzu evaluaciju stanja bolesnika i procijeniti ima li operativni zahvat smisla; u slučaju očekivanog preživljenja duljeg od tri mjeseca, te ako kljenut traje do 24 sata, bolesnik se upućuje na operativni zahvat (laminektomija), a potom se liječi radioterapijom. U drugim slučajevima primjenjuje se palijativna radioterapija na ležište tumora i jedan-dva kralješka iznad i ispod tumorskog sijela^{5,6,26}.

ZAKLJUČAK

Oko 40 % onkoloških bolesnika javlja se na hitne odjele radi progresije bolesti, a oko 45 % njih zbog simptoma koji se ne mogu više kontrolirati uobičajenom terapijom (bol, dehidracija, nemogućnost

hranjenja)³. Najčešće se javljaju bolesnici s karcinomima dojke, debelog crijeva, glave i vrata, pluća i želuca. Do 20 % posjeta u hitnoj službi mogu se smatrati pravim onkološkim hitnoćama (septički šok, teška neutropenija, krvarenje...). Radioterapijskih hitnoća koje zahtijevaju hitnu hospitalizaciju i hitno liječenje ima manje od 5 % godišnje⁷. Posljednjih godina uporaba novih onkoloških lijekova dovela je do manifestacije novih hitnoća koje nastaju kao nuspojave lijekova: perforacija crijeva (ipilimumab), perforacije u abdomenu, dehiscijencije rana, cerebrovaskularni infarkt (bevacizumab), akneiformni osip i obilne proljevaste stolice (cetuximab), plućna toksičnost (erlotinib i gefitinib), ruptura slezene (filgastrim) te anafilaktičke reakcije koje mogu nastati i kao posljedica klasičnih citostatika^{9,17}. Takve hitnoće u pravilu su poznate samo onkolozima, dok su druge specijalnosti mnogo manje upoznate s tim mogućnostima²⁷.

U hitnoj službi nužno je potrebno izbjeći neodgovarajuće kliničko promišljanje i dodatno ugrožavanje bolesnikova života tumačenjem svih bolesnikovih tegoba malignom bolesti (pa se tako događa da bolesnik s akutnim infarktom ili plućnom embolijom bude shvaćen kao proširena maligna bolest i vraćen na kućno liječenje).

Postoji potreba da se organiziraju Odjeli hitne službe s timovima za pregled, opservaciju i palijativnu terapiju u sklopu Centara koji se bave onkologijom. Tijekom 2010 godine počeo je raditi prvi takav Odjel hitne medicine pri Onkologiji u MD Anderson Cancer Centru koji uz to ima i Odjel za istraživanje onkoloških hitnih stanja s Odsjekom za palijativnu skrb. Stvaranjem ovakvih jedinica liječenja, onkološke hitnoće, kojih nema mnogo, ali koje se često previde, zbrinule bi se na najstručniji mogući način. Također, u hitnim službama nerijetko se događa da se pribjegne primjeni liječenja kroz algoritme koji su potpuno neprijemljeni aktualnoj situaciji, koji otežavaju stanje bolesnika i vode ga u distanziju.

Odjel za onkološke hitnoće smješten pri Zavodima ili Klinikama za onkologiju svakako bi pridonio smanjenju takvih događanja.

LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: In-

ternational Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed September 17th 2013.

2. Valdespino-Gómez VM, López-Garza JR, González-Alemán JC, Valdespino-Castillo VE. Emergencies and urgent medical-surgical conditions attended at a comprehensive cancer center. *Cir Cir* 2006;74:359–68.
3. Yucel N, Sukru Erkal H, Sinem Akgun F, Serin M. Characteristics of the admissions of cancer patients to emergency department. *J Buon* 2012;17:174–9.
4. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:835–48.
5. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010;26:181–205.
6. Christian E, Adamietz IA, Willich N, Schafer U, Micke O, German Working Group Palliative Radiotherapy et al. Radiotherapy in oncological emergencies final results of a patterns of care study in Germany, Austria and Switzerland. *Acta oncologica* 2008;47:81–9.
7. Mitera G, Swaminath A, Wong S, Goh P, Robson S, Sinclair E et al. Radiotherapy for oncologic emergencies on weekends: examining reasons for treatment and patterns of practice at a Canadian cancer centre. *Curr Oncol* 2009;16:55–60.
8. Kwok Y, DeYoung C, Garofalo M, Dhople A, Regine W. Radiation oncology emergencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:505–22.
9. Šamija M, Nemet D et al. Poptorno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska Naklada, 2010.
10. Taira F, Horimoto Y, Saito M. Tumor lysis syndrome following trastuzumab for breast cancer: a case report and review of the literature. *Breast Cancer* 2013; In press.
11. Hassan BA, Yusoff ZB, Hassali MA, Othman SB, Weiderpass E. Impact of chemotherapy on hypercalcemia in breast and lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4373–8.
12. Kawashima A, Tsujimura A, Takayama H, Arai Y, Nin M, Tanigawa G et al. Osaka Renal Cell Carcinoma Clinical Study Collaboration: Impact of hyponatremia on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with molecular targeted therapy *Int J Urol* 2012;19:1050–7.
13. Kasi PM. Proposing the use of hyponatremia as a marker to help identify high risk individuals for lung cancer. *Med Hypotheses* 2012;79:327–8.
14. Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer – a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2012;106:900–4.
15. Kwon JY, Yun J, Kim HJ, Kim KH, Kim SH, Lee SC et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Cancer Res Treat* 2011;43:244–9.
16. Robier C, Neubauer M, Beham-Schmid C, Sill H. Thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation associated with carcinocythemia in a patient with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:e825–6.
17. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice), 8th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

18. DeLoughery TG. Venous thrombotic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:445–58.
19. Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:19–29.
20. Karanwal AB, Parikh BJ, Goswami P, Panchal HP, Parekh BB, Patel KB. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34:85–8.
21. Bhardwaj AS, Navada SC. Management of chemotherapy-induced neutropenic fever. *Hosp Pract* 2013;41:96–08.
1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–51.
22. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:44–7.
23. Greillier L, Dutau H, Astoul P. Specific emergencies in thoracic oncology: pleurisy, superior vena cava syndrome, and tracheobronchial obstruction. *Rev Pneumol Clin* 2008;64:69–75.
24. Lee EL, Armstrong TS. Increased intracranial pressure. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:37–41.
25. Abuzallouf S. Spinal cord compression, an overview for radiation oncologists. *Gulf J Oncolog* 2007;29–32.
26. Nauck F, Alt-Epping B. Crises in palliative care—a comprehensive approach. *Lancet Oncol* 2008;910:86–91.