

AKUTT ONKOLOGI

AV OLAV ERICH YRI

«Om du får feber skal du ta direkte kontakt med sykehuset – ikke gå via legevakten!» Denne beskjeden får alle kreftpasienter som har fått cytostatika. Mange i allmennpraksis vil kanskje reagere på en slik oppfordring. Hvorfor pasienten instrueres slik, og tiltak ved andre haste-diagnoser i onkologien blir her forsøkt belyst. **Samtidig vil jeg understreke at et samspill med fastlegen som kjenner pasienten, er meget viktig og nødvendig for best og raskest mulig intervensjon ved akutt sykdom hos kreftpasienter og ikke minst med tanke på senere oppfølging.**

Akutte onkologiske situasjoner blir i lærebøkene omtalt som kliniske situasjoner der adekvate tiltak skal være iverksatt innen 24 timer etter at symptomene har oppstått. Denne definisjonen blir egentlig for unyansert i praktisk klinisk hverdag, da hver enkelt situasjon må vurderes for seg og tiltak igangsettes etter vurdering. Enkelte situasjoner krever umiddelbare tiltak mens andre kan avvente noe etter symptombilde og pasientens situasjon. Siden kreftpasienter tilbringer mesteparten av tiden utenfor sykehus er det viktig for allmennlegen å vite om de viktigste situasjoner der raske tiltak er påkrevd. De mest vanlige av disse situasjonene er listet opp i tabellen under og gjennomgås nedenfor. Generelle bivirkninger av cytostatika gjennomgås summarisk.

Generelt om akutt sykdom hos kreftpasienter

Når akutt sykdom oppstår hos en kreftpasient, er det flere forhold som må vurderes før adekvate medisinske tiltak igangsettes. Det er viktig å skaffe oversikt over pasientens tilgrunnliggende kreftsykdom. Er han i et kurativt eller palliativt behandlingsopplegg? Skyldes den akutte situasjonen kreftsykdommen i seg selv eller behandlingen av denne, eller har den en annen patogenese? Er det forhold ved kreftsykdommen eller behandlingen av denne som en må ta hensyn til når man skal behandle den akutte situasjonen? Det er vel nærmest en selvfølge at pasienter med kurative utsikter skal behandles etter samme retningslinjer som pasienter uten kreft, men det er viktig å understreke at også kreftpasienter i et palliativt behandlingsopplegg kan ha lange leveutsikter med god livskvalitet og at «stempelet» palliativt ikke må forringe en kreftpasients tilbud om lindring og helbredelse fra en akutt sykdom der det er mulig. Akutte sykdommer kan også gjøre det vanskelig å vurdere en kreftpasients egentlige tilstand allment og medisinsk, og



Olav Erich Yri

cand. med UiB 2000. Lege i spesialisering i onkologi og stipendiat ved Radiumhospitalet.

det er derfor viktig at fastlegen og andre behandlende leger kan være i tett og fortløpende kontakt med pasientens onkolog.

Noen generelle bivirkninger av medikamentell kreftbehandling

Bivirkninger av antineoplastiske medisiner (cytostatika, anti-stoffer, tyrosinkinase-hemmere, steroider m.m.) er ofte uspesifikke og generelle, men enkelte stoffer og medikamenter har særpregete bivirkningsprofiler. Det er ikke lett for helsepersonell utenfor onkologien å holde oversikt over hvilke medikamenter dette dreier seg om (ofte ikke for onkologer heller!), og det kan være nyttig å forholde seg til enkle oppslagsverk i tillegg til felleskatalogen. Cytostatikahåndboken foreligger om kort tid i oppdatert, trykt versjon, og kan også finnes på internett (se referanseliste). De vanligste, potensielt alvorlige bivirkninger både på kort og lang sikt er benmargsdepresjon (se under nøyotropen feber), evt. med utvikling av leukemier/myelofibrose, nyresvikt (for eksempel ved cisplatinum, cyclo/ifosfamid, høydosert metotreksat), hjertesvikt/coronarsykdom (antracykliner, trastuzumab), pneumonitter (bleomycin) og blødninger og tromboser/embolier (de fleste cytostatika, bevacizumab). Fra den onkologiske avdeling der pasienten behandles bør det følges utfyllende epikriser/pre-epikriser med pasienten om eventuelle medikamentbivirkninger og potensielle situasjoner som øvrig behandling leger bør være oppmerksomme på.

Spesifikke tilstander

Neutropen feber

De fleste cytostatika (sjelden antistoffer og tyrosinkinase-hemmere) gir benmargsdepresjon. Graden av benmargsdepresjon avhenger av type cytostatika, hvilke kombinasjoner av cytostatika som benyttes og om pasienten har mottatt annen form for cytostatika tidligere. Benmargsdepresjonen gir utslag i alle hematopoetiske linjer, men mest merkbart er

leukopenien, fremfor alt neutropenien. Den fremtrer mest uttalt 10–15 dager etter at cytostatika har vært gitt, men kan også komme før, slik at det er viktig å sjekke hematologiske verdier før man evt. sender fra seg pasienten i en tidligere fase. En praktisk definisjon på nøytropeni er neutrofile $< 0,5$ (strengt tatt $< 1,0$). I en slik situasjon er feber, gjerne lavgradig, ofte det tidligste og eneste symptom på en potensielt alvorlig infeksjon. Feber er her definert som rektal temperatur $> 38,5$ grader eller over 38 grader målt med en til to timers mellomrom. Feber i neutropen fase er en av de mest alvorlige og potensielt fatale tilstander en kreftpasient kan ha under pågående kjemoterapi, og pasienten må få administrert adekvat intravenøs antibiotikabehandling så raskt som overhodet mulig. Det er derfor pasientene får beskjed om å kontakte sykehus direkte, fordi alle pasienter med nøytropen feber skal innlegges og i.v. antibiotika startes raskt – innen 1 time etter symptomstart. Det skal tas adekvate infeksjonsprøver, inkl. halsprøve, urinprøve, blodkulturer og prøver fra evt. katetre. Blodkulturer prioriteres og andre prøver skal ikke hindre tidlig oppstart av antibiotika. CRP er ofte normal og sier lite om hvor alvorlig tilstanden er. Blodkulturene er positive i ca. 20 prosent av tilfellene, dvs.

FIGUR 1. Tverrsnittlesjoner på MR. Sagittal T1-vektet avbildning av thoracalcolumna av et lymfom som affiserer Th5 og Th12 (pil) og ekspanderer ut i spinalkanalen. Medulla spinalis (c) er komprimert.

HENTET FRA QUINT DJ. INDICATIONS FOR EMERGENT MRI OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. JAMA 2000;283:854.



hos de fleste pasienter vil man ikke finne noe aktuelt agens. Behandlingen blir dermed empirisk, og det er indisert med bred dekning, både for gramnegative og –positive bakterier, som oftest sikret ved bruk av penicillin og et aminoglykosid. For enkelte cytostatika, spesielt platina-forbindelser, vil nyretoksiske medikamenter være kontraindiserte. Man anbefaler i slike tilfeller eksempelvis cefotaksim 1 g x 4. Ved langvarig immunsuppresjon og bruk av steroider kan også trimetoprim-sulfa mot pneumocystis carinii og antimykotika og evt. også antiviralia være indisert.

Truende tverrsnitt

Denne tilstanden oppstår i det tumor eller metastase(r) gir avklemming av medulla spinalis og/eller conus. Den opptrer hos ca fem til ti prosent av alle kreftpasienter, oftest ved cancere med tendens til spredning til skjelett (mamma, prostata, lunge, nyre, myelomatose). Symptomene er hos nesten alle smerter med eller uten neurologiske symptomer (som oftest motoriske og/eller sensoriske utfall). Blære- og analsfinkterutfall er alarmsymptomer og som oftest irreversible. Et viktig moment er at lesjonene kan sitte multifokalt i columna, og det er derfor indisert med MR totalcolumna, evt med bekken, for å kartlegge den totale situasjonen. Behandlingen bør starte raskt, spesielt der neurologiske utfall har oppstått, for å forhindre irreversible skader med de implikasjoner det vil ha på funksjonsnivå og livskvalitet.

Akutte onkologiske situasjoner

- Nøytropen feber
- Truende tverrsnitt
- Vena cava superiorsyndrom
- Tromboemboli
- Hjernemetastaser
- Tumorlysesyndrom
- Hypercalcsemi

Høydose steroider

- Dexametason
4 mg x 4
- Metylprednisolon
16 mg x 4

Høydose steroider (eks. dexametason 4 mg x 4 eller medrol 16 mg x 4) brukes ved neurologiske utfall i påvente av andre tiltak og videre under evt. strålebehandling. Det er i det senere dokumentert at kirurgi i tillegg til strålebehandling og/eller kjemoterapi gir noe bedre langtidsresultater for overlevelse og tilheling av utfall. Det er ved Radiumhospitalet i samarbeid med Rikshospitalet etablert et ryggkirurgiteam som konsulteres i hvert enkelt tilfelle for å diskutere indikasjon for evt. kirurgisk behandling. Kirurgi kan også være aktuelt for å oppnå vev til histologisk diagnose eller der lesjoner oppstår i et tidligere bestrålt område og hvor rebe-stråling derfor kan være vanskelig. Uansett kirurgi eller ikke er strålebehandling oftest indisert. Dersom det foreligger en kjemo-sensitiv tumorform, for eksempel småcellet luncancer eller lymfom, kan kjemoterapi erstatte strålebehandling. Det viktigste er likevel at adekvat behandling innsettes så raskt som mulig. Ved neurologiske utfall som har

stått lenge, blir ofte målsettingen å bevare restfunksjon. Ved utfall av kort varighet (under ett døgn) kan normalisering av funksjon være reelt siktemål. Et viktig poeng er cancer prostata hvor pasienten ikke er hormonsupprimert. Ved truende tverrsnitt skal pasienten da orchiectomeres akutt, da dette gir rask fall i testosteron med rask symptomlindring. Motsatt kan oppstart av LHRH-agonist hos en symptomfri pasient utløse en kortvarig tumoroppblussing (utsvømming av testosteron og proliferasjon av cancercellene) og dermed «fremskynde» en potensiell tverrsnittslesjon.

Vena cava superior–syndrom

Dette syndromet kjennetegnes av stuvning av sentrale vener på grunn av tumorvev og evt. ledsagende ødem rundt tumorvevet. Oftest skyldes dette svulster i øvre thorax/mediastinale tumores, og oftest primær lungecancer eller lymfom, men fjerne metastaser til mediastinale strukturer fra andre cancerformer er selvsagt også mulig. Pasienten preges ofte av dyspné og ødem i ansikt og evt. overekstremitetene og av og til smerter. Den akutte initiale behandling er også her høydose steroider som symptomlindring. Ved ukjent histologi av tumor er det indisert å forsøke å oppnå en adekvat biopsi, men her må behovet for rask behandling settes opp mot behovet for histologisk diagnose. Da strålebehandling og/eller kjemoterapi er indisert etter samme vurderinger som ved truende tverrsnitt er histologisk diagnose ofte nødvendig. Et godt alternativ i kombinasjon med disse to modalitetene er stenting av vena cava/subclavia. Dette gjøres ved intervensjonsradiologisk avdeling ved Rikshospitalet.

Tromboser/embolier

Det er utarbeidet en kortfattet og god veileder om trombose og cancer ved dr. Frank Brosstad ved Rikshospitalet (se ref.). Kreftpasienter er funnet å ha fordoblet risiko for å dø av lungeembolisme i forhold til pasienter uten cancer. Ved kirurgi tredobles risikoen. Risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) er fire-doblet ved cancer, seks-doblet ved kjemoterapi. Risikoen for re-trombosering er høy tross warfarin-behandling. Ved erkjent tromboembolisme er lavmolekylært heparin indisert i standard dosering både initialt og de etterfølgende seks måneder. Tromboseprofylakse er anbefalt før kirurgi og ved hospitalisering av kreftpasienter. Pasienter som får talidomid eller lenalidomid mot myelomatose sammen med kjemoterapi eller steroider, anbefales også tromboseprofylakse, men rutinemessig profylakse ved annen kjemoterapi anbefales ikke. Det er ikke tilstrekkelig dokumentert at lavmolekylært heparin har noen antitumoreffekt *per se*, og det er derfor ikke anbefalt med den indikasjon.

Hjernemetastaser/økt intrakranielt trykk

Hos kreftpasienter foreligger økt fare for intrakraniell blødning og infeksjoner/abscesser ved langvarig kjemote-

rapi pga. benmargsdepresjon med tendens til immunsvikt og trombocytopeni. Hjernemetastaser/primær CNS-tumor er likevel vanligste årsaker til økt intrakranielt trykk. Symptomene kan variere fra minimale til uttalte trykkløstomener, og behovet for akutt intervensjon vurderes deretter. Ved trykksymptomer er rask intervensjon indisert, og igjen er høydose steroider en effektiv symptomlindring i startfasen, idet det kan være et betydelig bidrag fra ødem rundt tumor i symptombildet. Strålebehandling er den mest aktuelle tumorrettede behandlingsform. Kirurgi kan vurderes dersom tumor er teknisk operabel og pasientens prognose og allmentilstand forsvarer inngrepet. Kjemoterapi har mindre plass i en slik situasjon, men ved enkelte tumorformer kan man benytte seg av det faktum at blodhjernebarrieren kan være brutt i en slik situasjon. Ved Radiumhospitalet tilbys nå muligheten for stereotaktisk strålebehandling, hvilket gir mulighet for å levere store stråledoser til tumor og samtidig unngå for store doser til normalvevet. Sjansen for en bedre respons kan da øke uten for stor økning i bivirkningsprofil.

Tumorlysesyndrom

Når antineoplastisk behandling igangsettes, og særlig ved kjemosensitive tumorformer, kan et stort tumorvolum raskt henfalle og frigi metabolitter og elektrolytter til vev og blodbane. Dette kan medføre acidose, utfelling av karbamid i nyrene med fare for nyresvikt og alvorlige elektrolyttforstyrrelser. For å unngå dette gis pasienten store mengder væske intravenøst (2–4000 ml per døgn) som forsert diurese, bikarbonat og allopurinol. Ved etablert nyresvikt og høye nivåer av urinsyre, er allopurinol kontraindisert og rasburicase (Fasturtec) kan være indisert. Blodprøver tas minst to ganger daglig for å monitorere utviklingen i nyrefunksjon og elektrolytter. Både forebygging og behandling av tumorlysesyndrom er relativt lik. Tumorlysesyndrom kan også oppstå spontant, dvs. før behandling av canceren begynner, da tumor kan henfalle pga. anoksi eller andre forhold i tumor.

Hyperkalsemi

Hyperkalsemi kan oppstå ved de fleste tumorformer, men vanligst ved de cancerer som hyppigst metastaserer til skjelett. Neuroendokrine og småcellete cancerer, for eksempel småcellet lungecancer, kan via endokrine substanser også påvirke kalsiummetabolismen uten at det nødvendigvis foreligger skjelettmetastaser. Nedbrytning av bensubstans pga metastaser eller primærtumor er den vanligste mekanismen, men utskillelse av parathyroidealiknende hormon (PTHr_h, parathyroidea-related hormone) fra tumorcellene kan også forekomme. Det er også et poeng at stigningshastigheten av serumnivået av kalsium kan ha betydning for utvikling av symptomer, slik at en verdi innen normalområdet kan gi symptomer dersom nivået har steget raskt. Symptomene på

hyperkalcemi er ofte generelle og vage, som letargi, anoreksi, kvalme, tørste, polyuri, diaré/obstipasjon, og muskelfasikulasjoner/kramper. Psykiatriske symptomer, for eksempel depresjon eller psykoser kan også forekomme, og det er eksempler på at pasienter er blitt innlagt på psykiatriske avdelinger pga. hyperkalcemi-symptomer forårsaket av en udiagnostisert malign sykdom. Behandlingen er tilførsel av væske og bisfosfonater, oftest brukt er pamidronate eller zoledronate, og adekvat behandling av canceren. Vær oppmerksom på faren for osteonekrose i underkjeven ved bruk av bisfosfonater, særlig de nitrogen-holdige.

Oppsummering

Onkologiske sykdommer og -behandling kan medføre ulike følgetilstander og bivirkninger. Det er viktig å være klar over flere situasjoner der raske, adekvate tiltak skal settes inn. Høydose steroider kan i mange tumorbetingede situasjoner gi en rask symptomlindring i påvente av mer

målrettede tiltak. Det er nødvendig for behandlende lege å få god oversikt over pasientens totalsituasjon, og tett samarbeid med ansvarlig onkolog er viktig.

Referanser

1. DeVita, Hellman, Rosenberg: Cancer; Principles and Practice of Oncology, 8th edition. Philadelphia 2008.
2. Diagnostikk og behandling av infeksjoner hos pasienter med kreft. Dag Torfoss, Ernst Arne Høiby, Radiumhospitalet 2004, 1. utgave. ISBN 82-91929-06-8.
3. Trombose og cancer – profylakse og behandling. Frank Brosstad, Inst. for indremed. forskning, Rikshospitalet, 2008. ISBN 978-82-997621-2-0.
4. Cytostatikahåndboken. Utgitt av Institutt for farmakoterapi og Den Norske Kreftforening. Redaktører: O. Dahl, T. Christoffersen, S. Kvaløy, I. Baksaas. <http://www.med.uio.no/rh/farmakoterapi/cytostatika/>

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
olav.erich.yri@radiumhospitalet.no