

Ana Šešek¹, Barbara Šegedin²

Maligna utesnitev hrbtenjače s prikazom primera

Malignant Spinal Cord Compression: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: utesnitev hrbtenjače, radioterapija, pareza, rak prostate

Maligna utesnitev hrbtenjače predstavlja eno izmed najhujših stanj v onkologiji. Pomembno je hitro ukrepanje znotraj 24 ur, ki pripomore k izidu zdravljenja in nadaljnji kakovosti življenja bolnika. V večini primerov ima bolnik že znano diagnozo raka, vendar se pri nekaterih maligna utesnitev hrbtenjače pojavi kot prva klinična izražena. Le-ta je najpogosteje posledica utesnitve hrbtenjače in hrbteničnega kanala bodisi zaradi rasti tumorja neposredno iz vretenca v svetlino kanala, redkeje pa je posledica pritiska kostnih odlomkov na hrbtenjačo, zasevkov v hrbtenjači (intramedularnih) ali v mehkih ovojnicah hrbtenjače (leptomeningealnih). Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica. V klinični sliki je vodilni simptom navadno bolečina v predelu hrbtenice, v statusu pa je značilen izpad senzoričnega in/ali motoričnega delovanja z ravno, ki odraža mesto okvare. Skladno z mestom okvare so lahko pridružene motnje mišic zapiralk. Največji pomen v diagnostiki maligne utesnitve hrbtenjače ima slikanje z MR. Pomemben pristop k zdravljenju predstavlja radioterapija s predhodnim operativnim posegom ali brez. V prispevku je prikazan primer 60-letnega bolnika z rakom prostate z znanimi kostnimi zasevki in maligno utesnitvijo hrbtenjače.

ABSTRACT

KEY WORDS: spinal cord compression, radiotherapy, paresis, prostate cancer

Malignant spinal cord compression is one of the most serious complications of cancer and represents an oncologic emergency. Timely diagnosis and treatment within 24 hours of symptom onset affects disease outcome and the patient's quality of life. Most of the patients that present with spinal cord compression have a known cancer diagnosis, yet in some of them spinal cord compression is the first clinical manifestation of the disease. Most cases of spinal cord compression are the result of tumour growth from the vertebral body into the spinal canal, while the dislocation of bone fragments, intramedullary and leptomeningeal metastases are less frequent causes of spinal cord compression. The most common site of malignant spinal cord compression is the thoracic spine. Back pain is the first symptom in the majority of patients, later sensory and/or motor deficits and loss of sphincter control can occur. MR of the whole spine is the gold standard in the diagnosis of malignant spinal cord compression. Radiotherapy with or without surgery is the most common treatment approach. We present a case of a 60-year old patient with prostate cancer with known bone metastases and spinal cord compression.

¹ Ana Šešek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; as9851@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Med nujna stanja v onkologiji sodijo nenadna obolenja, katerih vzrok je rak neposredno ali posredno v obliki paraneoplastičnih sindromov (1). V skupini prvih ima pomembno vlogo maligna utesnitev hrbtenjače (MUH), ki je drugi najpogostejši nevrološki zaplet raka za možganskimi zasevki (2). MUH je opredeljena kot stanje utesnitve hrbtenjače oz. šopa živčnih korenin, ki izvirajo iz njenega spodnjega dela (kavde ekvine) zaradi zasevkov ali neposredne razširitve rakavega tkiva na vretence. Vretence se zaradi posedanja ali prevelikega zunanega pritiska izboči v svetlino hrbteničnega kanala, s čimer povzroči pritisk na hrbtenjačo, kar lahko vodi v nastanek nevroloških izpadov (3, 4). Pritisk na hrbtenjačo povzroči oteklino, zastajanje venske krvi in demielinizacijo, ki je popravljiva, če je utesnitev razrešena zgodaj. V primeru dlje trajajoče utesnitve ta privede do poškodb žilja, nekroze hrbtenjače in trajne poškodbe, kar lahko povzroči dolgotrajno bolečino, paralizo in uhajanje blata oz. urina. Bolniki z nevrološkimi izpadi, ki trajajo več kot 48 ur, imajo majhno verjetnost izboljšanja in okrevanja, zato so čimprejšnja klinična prepoznavna, temeljna diagnostika in hitro ustrezno zdravljenje ključnega pomena pri obravnavi bolnikov z MUH (2, 4).

EPIDEMIOLOGIJA

Hrbtenica je zaradi bogate prekrvavitve in obilnega odvajanja limfe najpogostejše mesto kostnih zasevkov. Zasevke v hrbtenici delimo glede na mesto na zasevke znotraj zunanje ovojnice osrednjega živčevja, ki so v hrbtenjači (intraduralne ekstramedularne) in zasevke znotraj zunanje ovojnice osrednjega živčevja, ki so zunaj hrbtenjače (intraduralne intramedularne) (3). MUH se pojavlja pri 3 do 5 % vseh bolnikov z rakom oz. pri 10 % bolnikov z zasevki v hrbtenici (1, 4, 5). V hrbtenico lahko zasevajo vse vrste raka, najpogosteje pa rak dojke (29 %), pljuč (17 %) in prostate (14 %) (2, 3, 6).

Večina bolnikov z MUH ima znano rakavo bolezen, vendar pri 8 do 34 % MUH nastopi kot prvi znak bolezni (6). 35 % takih bolnikov predstavljajo bolniki z ob MUH ugotovljenim rakom prostate (7). Najpogosteje je prizadeta prsna hrbtenica (60 do 80 % bolnikov), sledita ledveno-križnična (15 do 30 % bolnikov) in vratna hrbtenica (manj kot 10 % bolnikov) (2, 6). Pogostejša prizadetost prsne hrbtenice se pripisuje njeni kifozni obliki in posledični naravni izpostavljenosti velikim mehanskim pritiskom, celokupno najožjemu preseku hrbteničnega kanala ter številčnosti prsnih vretenc. V 8 do 37 % imajo bolniki z MUH asimptomatske zasevke v ostalih vretencih, pri 20 do 35 % bolnikov je MUH prisotna na več ravneh hrbtenice (2). Povprečna starost bolnika z diagnozo MUH je 65 let. Zaradi izboljšanja preživetja bolnikov z razširjeno rakavo boleznijo lahko v prihodnje pričakujemo tudi višjo incidenco MUH (3, 8).

PATOFIZIOLOGIJA

MUH v 85 % primerov nastane kot posledica epiduralnega pritiska na hrbtenjačo, do katerega pride zaradi hematogenega razvoja raka v kostni mozeg vretenca (1–3, 7). V 85 do 90 % primerov je prizadeto telo vretenca, kar povzroči utesnitev hrbtenjače s sprednje strani. Utesnitev je posledica razraščanja mase znotraj vretenca in izbočenja vretenca ali tumorske mase v epiduralni prostor (2, 6).

Na mikroskopski ravni ima osrednjo patogenetsko vlogo v razvoju MUH nastanek oteklina hrbtenjače (slika 1), ki jo povzročita pritisk na notranji venski pletež ter zastajanje krvi s posledičnim sproščanjem vnetnih posrednikov in citokinov. Zaradi oteklina se povečata pritisk v arteriolah in prepustnost žil, ki privedeta do razvoja prvih nevroloških izpadov, zmanjšan pretok krvi v hrbtenjači, predvsem v belini, pa vodi v ishemični infarkt hrbtenjače (2, 6). Otekanje beline in zatekanje aksonov vodi do demielinizacije živčnih celic, nekroze

beline in glioze (3, 6). Vazogeni oteklini sledi citotoksična oteklina kot posledica poškodbe živčnih celic zaradi pomanjkanja prekrvavitve in kisika (6).

Redkeje do MUH privedejo drugi mehanizmi, ki vključujejo patološki zlom vretenca, infiltracijo obvretenčnih mehkih tkiv, zasevke v hrbtenjači (intramedularni) ali v mehkih ovojnica hrbtenjače (leptomeningealni) (7). Tak način utesnitve se pojavlja predvsem pri limfomih, nevroblastomih in sarkomih (2).

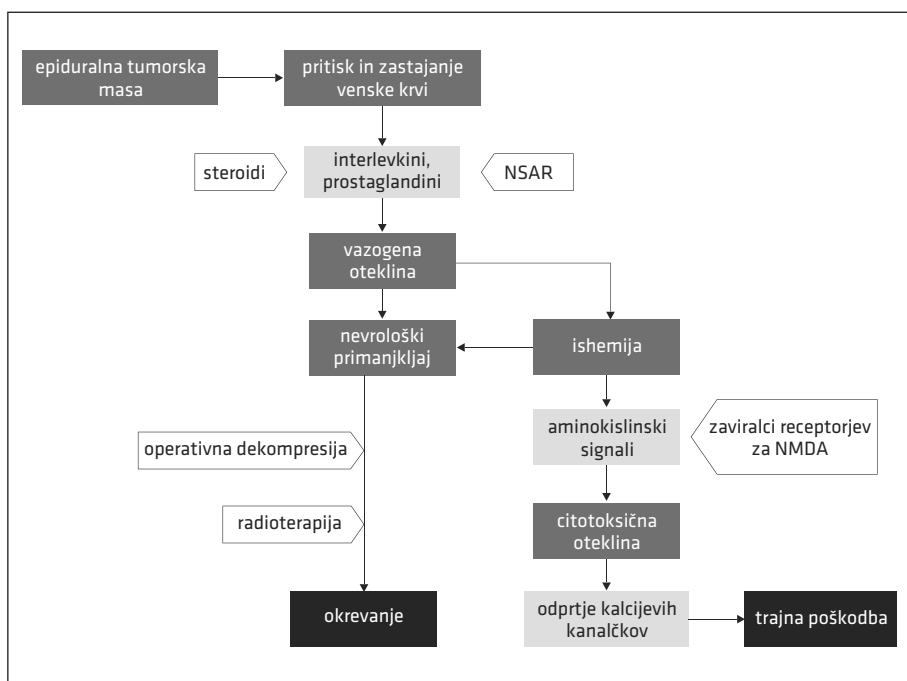
Trajanje MUH in hitrost njenega razvoja pomembno vplivata na možnost okrevanja. V primeru nenadnega nastanka MUH je potrebna čim zgodnejša sprostitev pritiska v 8 do 10 urah, saj je v ozkem časovnem oknu sprememba še popravljiva (3, 6). Če je zunanji pritisk na hrbtenjačo podaljšan in se razvije ishemija hrbtenjače, je popolno okrevanje manj verjetno. Pri motoričnih izpadih, ki se razvijejo v daljšem časovnem obdobju

(več kot sedem dni), se hrbtenjača na zmanjšano prekrvavitev postopoma prilagaja in je izid zdravljenja boljši kot pri razvoju motoričnih izpadov v krajšem času, predvsem če se razvijejo v 24 do 48 urah (3, 6, 7).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Klinična slika MUH je odvisna od hitrosti njenega nastanka. Nenaden nastop MUH se običajno kaže z mešanico naslednjih simptomov: nenadno izgubo senzorike, zastajanjem urina, zaprtostjo, otrplostjo okoli danke ali nenadno nezmožnostjo hoje. Leti lahko predstavljajo znake nepovratne poškodbe žilja in infarkta hrbtenjače (1).

Počasi razvijajoča se MUH se najpogosteje prične z bolečino, ki je prisotna pri 60 do 85 % bolnikov in traja osem tednov ali več pred postavitvijo diagnoze. Bolečina je sprva lokalizirana, njena jakost se značilno povečuje. Podobna je bolečini pri degenerativnih boleznih hrbtenice, vendar ob počitku



Slika 1. Shematski prikaz mehanizma nastanka maligne utesnitve hrbtenjače (MUH) (6). NSAR – nesteroidni antirevmatiki, NMDA – N-metil-D-aspartat.

ne mine in se v ležečem položaju poslabša. Pri vsakem bolniku z znanim rakavim obolenjem moramo ob novonastali bolečini v hrbtenici izključiti MUH (1, 2, 9). Poslabšanje je izrazitejše in vztrajnejše pri okvarah v hrbtenjači. Bolečina je posledica več dejavnikov, in sicer raztezanja pokostnice, sproščanja vnetnih posrednikov, nestabilnosti hrbtenice in pritiska na izstopajoče korenine živcev (2, 3, 6).

Pomemben znak MUH je okvara oz. prizadetost motoričnega delovanja (9). Motorični izpadi se pojavijo pri do 91 % bolnikov (tabela 1) (6). Zaradi najpogosteje prizadete prsne hrbtenice motorični izpad večinoma zajame spodnje okončine in povzroča težave pri hoji (2). Pojavijo se lahko motorični izpadi po tipu zgornje, spodnje ali kombinacije obeh motoričnih živčnih celic glede na mesto poškodbe hrbtenjače (3, 10). Motorični izpadi lahko preidejo v paraparezo ali paraplegijo (2). Nevrološki status pred zdravljenjem je najpomembnejši napovednik in kazalnik za izboljšanje nevrološkega statusa po zdravljenju (6).

Senzorični izpadi so redkejši od motoričnih (tabela 1). Območje senzoričnega izpada sovpada z dermatomom prizadete delu hrbtenjače, pri čemer je izpad značilno eno do pet ravni nižje od anatomskega mesta poškodbe (3, 6). Čeprav so parestezije zaradi značilnega pritiska na sprednji del hrbtenjače redke, se ob morebitni poškodbi spinotalamične proge občutek za bolečino in občutek za temperaturo na nasprotni strani telesa zmanjšata (3).

Če spodnji del hrbtenjače (medularni konus) zaradi MUH ni neposredno prizadet, se pozno v poteku MUH pri polovici bolnikov pojavi še izpad avtonomnega živčevja, ki se ujema s stopnjo mišične oslabelosti (tabela 1) (2, 6). Izpad aktivnosti simpatika se odraža z motnjami delovanja črevesja in mehurja v obliki uhajanja blata oz. urina, impotence ali zastajanja blata oz. urina, z odsotnostjo potenja pod ravnjo okvare ter ortostatsko hipotenzijo (2, 3). Če se izpadi avtonomnega živčevja v napredujejo stopnji pojavijo, so povezani z manjšo verjetnostjo izboljšanja nevrološkega stanja (9).

Ob kliničnem pregledu je značilen znak bolečina ob potrkavanju vretenc, lahko tudi pri gibanju ali Valsalvinem manevru (2, 9). Ob poškodbi na ravni vratne ali prsne hrbtenice je lahko prisoten Lhermittov znak, ki pa ni značilen, saj se pojavlja tudi pri mielopatijah brez zunanega pritiska, npr. po kemoterapiji (KT) ali radioterapiji (RT) (2, 6).

DIAGNOSTIKA

V sklopu kliničnega pregleda je pomembna ocena stanja zmogljivosti (angl. *performance status*, PS) bolnika, nujen je tudi temeljit nevrološki pregled za določitev ravni okvare, ki vključuje oceno grobe mišične moči, občutka za dotik, preizkus refleksov in oceno delovanja mišic zapiralk (3).

Sum na MUH je treba potrditi s standardnim naborom slikovnih preiskav, ne le zaradi potrditve diagnoze, temveč tudi za pomoč pri odločitvi o ukrepanju oz. zdrav-

Tabela 1. Pogostost simptomov in znakov pri bolnikih z maligno utesnitvijo hrbtenjače (MUH) (6). MUH – maligna utesnitev hrbtenjače.

Simptom oz. znak MUH	Pogostost pojavljanja (%)
Bolečina	70–96
Mišična šibkost oz. motorični izpadi	61–91
Senzorični izpadi	46–90
Avtonomna disfunkcija	40–57

ljenju. Najpomembnejša v postopku diagnoze sta slikanje s CT in MR, saj izvid MR spremeni potek zdravljenja pri 40 % bolnikov (6). Ob slikanju je potrebno zajetje celotne hrbtenice, saj je pri 20 do 35 % bolnikov prisotna MUH na več ravneh (7).

V preteklosti so za hitro diagnostiko pogosto uporabljali klasično RTG-slikanje, scintigrafsko slikanje okostja in mielografijo. Te metode so z uvedbo sodobnejših CT- in MR-preiskav izgubile svoje mesto v diagnostiki MUH (3, 6).

Občutljivost CT-preiskave je okrog 65 %, specifičnost pa 99 %. Preglednost mehkih tkiv je na CT sicer slabša, njegova izvedba pa je hitra in pomembna za načrtovanje zdravljenja MUH. Metoda izbire za diagnostiko MUH je MR, ki mora biti opravljena najkasneje v okviru 24 ur po postavljenem sumu na MUH. Preiskava je neinvazivna, omogoča odličen prikaz mehkih tkiv ter slikanje v več ravninah (3, 6, 11). Po priporočilih je treba opraviti T1- in T2-obtežene MR-sekvence s kontrastnim sredstvom in brez (7). Občutljivost MR z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je 93 %, specifičnost pa 97 % (3, 6). Z MR lahko razlikujemo med benignimi vzroki in malignimi vzroki utesnitve hrbtenjače s 97,6-% občutljivostjo in 100-% specifičnostjo (6). MR je ključnega pomena za nadaljnjo obravnavo bolnika in načrtovanje njegovega zdravljenja. Za bolnike s kontraindikacijami za MR, kot npr. srčni spodbujevalnik, ki ni združljiv z MR, kovinski tujki, polžev vsadek itd., je indicirano CT-slikanje celotne hrbtenice s kontrastnim sredstvom (2, 12). Na podlagi T2-obtežene MR-sekvence ocenimo po razvrstitvi Bilsky stopnjo MUH od 0 do 3, od bolezni, omejene na kostne strukture vretenca, do utesnitve brez vidne hrbtenjačne tekočine (2, 7).

Pri bolnikih brez znane rakave bolezni je poleg kliničnega pregleda ter opisanih slikovnih preiskav treba opraviti še meritve za prostato specifičnega antigena (PSA), teste za izključitev plazmocitoma ter po

potrebi drugo diagnostiko glede na klinično sliko. Od slikovnih preiskav ob iskanju izvora bolezni opravimo CT-slikanje glave, prsnega koša in trebuha ali pozitronsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography with computed tomography*, PET-CT) (7). Skozikožna biopsija je prav tako potrebna pri bolnikih, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni, in jo opravimo, kadar ni načrtovano operativno zdravljenje MUH. Zaradi izjemnega pomena pravočasnega začetka zdravljenja ob jasnih slikovnih preiskavah pogosto zdravljenje pričnemo pred pridobitvijo histopatološkega izvida biopsije (3).

ZDRAVLJENJE

MUH je nujno stanje, zato je za zmanjšanje verjetnosti za napredovanje nevroloških izpadov in izboljšanje možnosti okrevanja treba z zdravljenjem pričeti takoj. Način zdravljenja je odvisen od številnih z bolnikom povezanih dejavnikov, izid zdravljenja pa od funkcionalnega stanja bolnika pred zdravljenjem (13). Primarno zdravljenje še vedno predstavljajo zdravila za zmanjševanje oteklina ter različne možnosti RT z operativnim zdravljenjem ali brez. V primeru slabega PS bolnika in zelo slabe napovedi izida bolezni se lahko odločimo tudi le za blaženje simptomov MUH oz. paliativno oskrbo (2, 3, 6, 7, 14).

Prvi ukrep v sklopu zdravljenja MUH je uvedba kortikosteroidov. Ti z zmanjšanjem vnetnega odgovora zmanjšujejo oteklino, stabilizirajo membrano žilne stene in zakasnijo nastop nevroloških izpadov pri utesnitvi hrbtenjače (6, 15, 16). V kombinaciji z RT statistično značilno pripomorejo k boljšemu izidu in okrevanju (6, 17). Bolnikom, ki prejemajo kortikosteroide, je zaradi njihovega vpliva na telesno presnovo treba redno preverjati raven krvnega sladkorja. Skladno s priporočili morajo vsi bolniki, ki se zdravijo s kortikosteroidi, prejeti tudi zaviralce protonske črpalke za zaščito želodčne sluznice (2).

V randomizirani raziskavi Patchella in sodelavcev se je za uspešno zdravljenje izkazala kombinacija operativnega zdravljenja in RT, saj je značilno več bolnikov, zdravljenih s kombinacijo operacije in RT, pridobilo zmožnost hoje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z RT. Bolniki, zdravljeni z operativnim posegom in RT, so ohranili sposobnost hoje bistveno dlje od bolnikov, zdravljenih samo z RT. Prav tako so operativno obravnavani bolniki potrebovali manj kortikosteroidov in opioidnih analgetikov (18). Podobni so bili tudi zaključki metaanalize, ki je primerjala rezultate bolnikov, zdravljenih z operacijo in RT, s tistimi, ki so bili zdravljeni samo z RT (19).

Za pomoč pri izbiri najboljšega možnega zdravljenja imamo na voljo več orodij, med njimi metodo za ugotavljanje nevroloških, onkoloških, bolezni mehanske nestabilnosti in sistemskih bolezni (neurologic, oncologic, mechanical instability, and systemic disease, NOMS), razvito v Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ki upošteva (2, 12):

- nevrološka opažanja (stopnja poškodbe hrbtenjače, stopnja poškodb živčnih korenin, radiološka ocena stopnje MUH),
- onkološka opažanja (pričakovan odgovor na onkološko zdravljenje),
- mehansko nestabilnost in
- sistemske bolezni (razširjenost bolezni, napoved izida bolezni, morebitne pridružene bolezni in PS bolnika).

Vsako kategorijo ocenimo na podlagi točkovnika, nato pa se skladno z dobljenim rezultatom odločimo za način zdravljenja (2, 12).

Operativni poseg je zdravljenje izbora za bolnike z dobrim PS in z dobro napovedjo izida bolezni (pričakovano preživetje bolnika vsaj tri mesece), z eno ravnjo MUH ter v primeru paraplegije, ki traja manj kot 48 ur. Operativno zdravljenje je indicirano tudi v primeru napredovanja novotvorbe med RT, pri predhodnem obsevanju prizadetega področja, pritisku kostnih odlomkov

na hrbtenjačo ter pri nestabilnosti hrbtenice. Za oceno nestabilnosti hrbtenice uporabljamo točkovnik hrbtenične nestabilnosti zaradi novotvorbe (Spine Instability Neoplastic Score, SINS), ki bolnike razdeli v tri kategorije, in sicer na bolnike s stabilno hrbtenico, morebitno nestabilno in nestabilno hrbtenico (7, 20). V preteklosti pogosto izvajana laminektomija, pri kateri odstranijo zadnje predele hrbtenice, dosega podobne rezultate pri obvladovanju bolečine in ohranitvi gibljivosti kot RT, poleg tega odstranitev zdravih delov vretenc privede do dodatne nestabilnosti hrbtenice. Sodobnejše operativno ukrepanje upošteva dejstvo, da večina zasevkov povzroča pritisk na hrbtenjačo s sprednje strani, in vključuje cirkumferentno sprostitev pritiska na hrbtenjačo s sočasno stabilizacijo hrbtenice s sprednjim pristopom (2, 21). Operativnemu zdravljenju praviloma sledi pooperativno obsevanje (7).

Veliko bolnikov zaradi slabega splošnega stanja in/ali slabe napovedi izida bolezni ob nastopu MUH ni kandidatov za operativno zdravljenje. Take bolnike mora po opravljeni diagnostiki obravnavati multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi radioterapevta onkologa in hrbteničnega kirurga (2, 7). V obsevalno polje vključimo prizadeto vretence z varnostnim robom ter uporabljamo sodobne obsevalne tehnike, kot je ločna radioterapija (angl. *volumetric modulated arc therapy*, VMAT). V praksi so v uporabi zelo različni obsevalni režimi, od 8 Gy v 1 odmerku do 40 Gy v 20 odmerkih. Za standardno odmerjanje RT je dolgo veljal skupni odmerek 30 Gy v desetih odmerkih v dveh tednih (2). V evropskih priporočilih, objavljenih v 2022, pa kot standardni odmerek priporočajo enkratno obsevanje z 8 Gy, saj štiri objavljene randomizirane raziskave niso pokazale dobrobiti daljših obsevalnih režimov pri trajanju odgovora na zdravljenje, preživetju in funkcionalnem izidu zdravljenja (7). Zdravljenje z obsevanjem je uspešno predvsem pri radiosens-

zitivnih tumorjih, kot sta npr. plazmocitom ali rak dojke, saj pri njih hitro pride do apoptoze tumorskih celic in posledične popustitve pritiska na hrbtenjačo (2).

Za zdaj kakovostnih dokazov o smiselnosti uporabe tehnike stereotaktičnega obsevanja pri MUH ni, zaradi zapletenosti postopka je njegova uporaba v luči nujnega zdravljenja otežena. Objavljeni so rezultati raziskave stopnje II, v kateri so bolniki z MUH obsevali z dozo 25 Gy v dnevni odmerkih po 5 Gy z VMAT-tehniko ob sprejemljivi toksičnosti. V primerjavi s historično skupino, obsevano z dozo 20 Gy v dnevni odmerkih po 4 Gy, je bilo doseženo boljše preživetje brez lokalnega napredovanja bolezni, vendar v funkcionalnem izidu ni bilo razlik (22).

PREDVIDEN IZID BOLEZNI

Enoletno preživetje bolnikov z MUH se glede na različne raziskave giblje med 26 in 75%, pri čemer večina bolnikov po postavitvi diagnoze MUH živi le še nekaj tednov, zaradi česar MUH uvrščamo med stanja s slabo napovedjo izida bolezni. Boljše preživetje napoveduje manj razširjena oblika bolezni, možnost ambulantne obravnave bolnika in počasnejši razvoj MUH. Pričakovano preživetje je odvisno tudi od vrste primarnega rakavega obolenja (najslabše je preživetje pri pljučnem raku, sledita rak dojke in rak prostate) in funkcionalnega stanja bolnika po obravnavi, pri čemer večja gibljivost bolnika zmanjša verjetnost ostalih zapletov in izboljša preživetje (2, 23–25).

Verjetnost lokalne ponovitve bolezni se viša z daljšim preživetjem bolnika po MUH. Do ponovitve bolezni v prvem letu po MUH pride pri 69% bolnikov, v roku štirih let pa pri 94% bolnikov. Prvi simptom ponovitve je bolečina, zato moramo vsak nov nastanek bolečine v hrbtu skrbno obravnavati, hkrati pa o simptomih osveščati tudi bolnike. Ponovitve lahko zdravimo s ponovno operacijo oz. RT, če je to mogoče (2, 26).

POSEBNE OBLIKE

Zasevki v hrbtenjači (intramedularni) so zelo redko stanje in so prisotni pri 0,1 do 0,4% vseh bolnikov z rakom in vzrok za 1% vseh MUH. V več kot 50% jih povzroča rak pljuč, sledi mu rak dojke (11% primerov). Do razvoja rakavih celic lahko pride na tri različne načine, in sicer hematogeno prek arterij oz. Batsonovega venskega pleteža, prek možgansko-hrbtenjačne tekočine iz možganskih ovojnic ali prek neposrednega širjenja iz okolnih struktur. V klinični sliki je bolečina prisotna le pri 38% bolnikov, pogosteje so prisotne senzorične motnje (79% bolnikov), motnje delovanja mišic zapiralk (60% bolnikov) in motorični izpadi (91% bolnikov). Možna je prisotnost Brown-Sequardovega sindroma z enostransko hemiparezo in izgubo občutka za bolečino in temperaturo na nasprotni strani telesa. V primerjavi z drugimi vzroki MUH so pri zasevkih v hrbtenjači pogostejši možganski zasevki, ki so sočasno prisotni pri okrog 40% bolnikov. Njihova prisotnost je slab napovedni dejavnik, saj je pričakovana življenjska doba bolnika z možganskimi zasevki po njihovem odkritju med tremi in štirimi meseci. V klinični praksi zasevke v hrbtenjači diagnosticiramo z MR ter zdravimo s KT ali s kortikosteroidi v kombinaciji z obsevanjem z operativnim posegom ali brez (2, 16).

PRIKAZ PRIMERA

60-letni bolnik z znanim visokorizičnim rakom prostate (izhodiščni PSA 15, seštevke po Gleasonu 4 + 3 = 7, patološki stadij pT3b, pNx, R1-resekcija) je bil primarno zdravljen z radikalno prostatektomijo ter reševalnim obsevanjem ležišča prostate in medeničnih bezgavčnih lož ob biokemični ponovitvi ob sočasnem in naknadnem hormonskem zdravljenju.

Leto in pol po obsevanju je prišlo do ponovnega porasta PSA. V načrt zdravljenja so bili uvedeni analogi gonadotropin sproščajočih hormonov (angl. *gonadotropin-*

-releasing hormone, GnRH). Dva meseca kasneje je bil narejen PET-CT s holinom (slika 2), ki je prikazal patološko infiltracijo celotnega kostnega mozga brez znakov za lokoregionalno ponovitev bolezni. Ob uvedenem zdravljenju z analogi GnRH je PSA naraščal, testosteron pa je bil v kastracijskem območju (vrednosti testosterona kot po operativni odstranitvi mod). V zdravljenju je bil uveden zaviralec antiandrogenskih receptorjev druge generacije (enzalutamid), ki pa ga je bolnik samovoljno prenehal jemati.

Bolnik je bil sprejet na nevrološki oddelek regionalne bolnišnice zaradi subakutno nastale parapareze. Ob sprejemu je navajal približno tri tedne prisotno mravljinčenje v desni nogi, ki se je stopnjevalo, nato je postopoma izgubil moč v nogah, zadnjih 13 dni ga noge niso več držale. Pred pojavom akutnih nevroloških težav je bil zaprt, težav z odvajanjem vode ni imel. Ob sprejemu je bila ugotovljena ohlapna parapareza s senzibilitetno ravnjo prsne hrbtenjače (angl. *thoracic*, Th) 8 do 10. Z UZ-preiskavo je bil ugotovljen zastoj urina s prostornino sečnega mehurja 600 ml. Vstavili so stalni urinski kateter. V osnovnih laboratorijskih izvidih so beležili visoke vrednosti sečnine. Na dan sprejema je bil opravljen MR prsne in ledvenokrižnične hrbtenice (slika 3), kjer so bili vidni številni zasevki in znaki utesnitve hrbtenjače, najizrazitejše v ravneh Th6 in Th10. Bolnik je bil predstavljen nevrokirurgu, ki je menil, da ni kandidat za operativno zdravljenje. Dokumentacija je bila iz regionalne bolnišnice poslana v obravnavo na urološkem konziliju, ki je predlagal urgentno obsevanje in ponovno uvedbo hormonskega zdravljenja.

Naslednji dan je bil bolnik premeščen. Ob sprejemu je bil PS po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) ocenjen s 3, bolnik je bil pripeljan na ležečem vozičku, levo nogo je kar se da malo dvignil od podlage, desne

noge ni mogel dvigniti. Mišična moč v prstih stopal je bila izrazito zmanjšana. Ostalih posebnosti v statusu ni bilo. PSA je znašal 4 ng/ml. Izvedeno je bilo CT-slikanje trebuha in prsnega koša za zamejitev bolezni.

Bolnik je bil obsevan na področje Th6, Th9 in senzibilitetne ravni ledvene hrbtenjače (L) 3 s skupnim odmerkom 39, 50 Gy v 15 odmerkih v sklopu klinične raziskave. Uvedeno je bilo tudi zdravljenje s kortikosteroidi.

Med bolnišnično obravnavo je bilo ponovno uvedeno antiandrogeno zdravljenje. Kljub obsevanju, razgibavanju in uvedenem zdravljenju proti otekanju se bolnikovo splošno stanje do konca bolnišnične obravnave ni izboljšalo. Ob



Slika 2. Na sliki, posneti s pozitronsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography with computed tomography*, PET-CT) s holinom so vidni številni kostni zasevki, predvsem v lobanji, vretencih, lopaticah, rebrih, medenici in stegenicah. Znaki za morebitno lokalno ali regionalno ponovitev bolezni niso vidni.

puštu je bil še vedno nepokreten, levo nogo je lahko malo premaknil, desna noga je bila negibna. Vstavljen je imel stalni urinski kateter. Po obsevanju je zavrnil bolnišnično zdravljenje oz. rehabilitacijo, saj si je želel vrnitve v domače okolje. Mesec po odpustu iz bolnišnice je bil pregledan na internistični prvi pomoči področne bolnišnice zaradi s prostim očesom vidne krvi v urinu in mikrocitne anemije. Ob pregledu je bil bolnik še vedno nepokreten na ležečem vozičku. Imel je parezo leve in plegijo desne noge.

Bolnikovo nevrološko stanje se tudi ob nadaljnjih nadzornih pregledih ni bistveno spremenilo.

RAZPRAVA

Maligna utesnitev hrbtenjače je eden najhujših zapletov rakave bolezni in sodi med nujna stanja v onkologiji. Ker začetek zdravljenja več kot 48 ur po nastopu nevroloških izpadov bistveno zmanjša možnost izboljšanja stanja, je takojšnja prepoznavna, diagnostika in napotitev v ustrezno zdravstveno ustanovo izrednega pomena. Na izboljšanje oskrbe bolnikov z MUH vpliva izdelava priporočil za obravnavo bolnikov ter ozaveščanje bolnikov in zdravstvenega osebja na primarni ter sekundarni ravni o pomenu pravočasne oz. hitre prve obravnave na mestu, kjer sta možna tako RT kot operativna oskrba bolnika. Savage in sodelavci



Slika 3. T2-poudarjene sekvence MR pred obsevanjem. A) Prsna in ledvena hrbtenica do senzibilitetne ravni ledvene hrbtenjače (L) 2 v sagitalni ravnini. Vidne so številne mehko tkivne osteolitične spremembe v telesih in zadnjih elementih prsne in ledvene hrbtenice. Na višini senzibilitetne ravni prsne hrbtenjače (angl. *thoracic*, Th) 6 je prisotna obsežna infiltracija celotnega vretenca z večjo mehko tkivno osteolitično spremembo. Hrbtenjača je utesnjena za več kot dve tretjini širine (puščica) z znaki poškodb zaradi pritiska. Pomembno so znižana telesa vretenc Th5, Th6, Th9 in Th11 (označena z zvezdicami). B) Ledvena hrbtenica v sagitalni ravnini. Osteolitična sprememba je vidna tudi v zadnjem delu telesa L3 (puščica). Heterogena infiltrirana struktura je skoraj v vseh telesih vretenc. C) Transverzalni prerez na ravni Th6, kjer tumorska masa (obrobljena z belo) zajema celotno telo in zadajšnje elemente vretenca, mesto preraščanja hrbteničnega kanala je označeno s puščico. Vidna je utesnitev hrbtenjače, brez vidne hrbtenjačne tekočine (3. stopnja po razvrstitvi Bilsky). D) Transverzalni prerez na ravni L3 z vidno utesnitvijo stopnje 1c po razvrstitvi Bilsky. Tumorska masa v vretencu je obrobljena z belo, mesto pritiska na duralno vrečo je označeno s puščico.

so ugotovili, da se je obravnava bolnikov po uvedbi priporočil angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) bistveno izboljšala, saj so bili hudi motorični izpadi ob postavljeni diagnozi prisotni pri 62 % bolnikov z MUH v letu 2012, v primerjavi s podatki iz leta 1999, ko je bilo tovrstnih bolnikov 80 % (27).

Vzroke za zakasnitev obravnave bolnikov z MUH je raziskoval že Husband leta 1998. V raziskavi je sistematično navedel zamudo pri prepoznavi MUH, ki v povprečju traja 14 dni, trajanje pa je odvisno predvsem od mesta prve obravnave bolnika ob pojavu težav. Čas od prvega pregleda v zdravstveni ustanovi do začetka zdravljenja je bil povprečno devet dni, šest dni in en dan, če je bil bolnik ob pojavu simptomov in znakov MUH najprej pregledan pri izbranem zdravniku, v regionalni bolnišnici ali v terciarni ustanovi. Zamude več kot sedem dni do začetka zdravljenja so bile prisotne pri eni tretjini bolnikov, obravnavanih na primarni ali sekundarni ravni, in le pri 6 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni. Do dodatne zakasnitve obravnave pride, ker bolniki v povprečju poiščejo pomoč tri dni po pojavu motoričnih izpadov. Skladno z zakasnitvijo začetka zdravljenja je bil slabši tudi funkcionalni izid zdravljenja, motorično delovanje in/ali zastoj urina sta se poslabšala pri 28 % oz. 18 % bolnikov, najprej obravnavanih na primarni ravni, 36 % oz. 29 % pri bolnikih, najprej obravnavanih na sekundarni ravni, in le pri 6 % oz. 5 % bolnikov, obravnavanih na terciarni ravni (28).

Poseben diagnostični izziv so bolniki, pri katerih je MUH prvi znak rakave bolezni in predstavljajo do 25 % vseh bolnikov z MUH. Pri njih je potrebna obsežnejša, a ravno tako hitra diagnostika. Ti bolniki so skoraj brez izjeme obravnavani na primarni in sekundarni ravni, zato je seznanjanje družinskih zdravnikov ter zdravnikov v regionalnih bolnišnicah z ravnanjem

v primeru pojava MUH še pomembnejše (3, 27, 29).

V prikazanem kliničnem primeru zaradi poznega začetka zdravljenja ni prišlo do izboljšanja nevroloških izpadov. Kljub temu da je bila obravnava bolnika hitra, je MUH za morebitno ugoden izid pri njem zaradi poznega prihoda trajala predolgo, saj je zdravljenje najuspešnejše v 24 urah po nastopu simptomov in znakov. Ker je hiter začetek zdravljenja pri MUH nujen, lahko zdravljenje z obsevanjem pričnemo tudi brez predstavitve na multidisciplinarnem konziliju, če so opravljene vse potrebne preiskave (nevrološki pregled, MR hrbtenice, posvet s kirurgom), saj začetka zdravljenja zaradi predstavitve na konziliju ne smemo odlagati.

Parestezije in slabša mišična moč v spodnjih okončinah ob bolečinah v področju hrbtenice morajo biti za bolnika z rakom alarmanten znak, saj je bolečina najpogostejši prvi simptom pri bolnikih z nastajajočo MUH. Nastop motoričnih izpadov in mišične oslabelosti nakazuje na napredovalo stopnjo MUH, ki je redkeje popravljiva (3, 6). Bolnike z rakom, predvsem pa z znanim razsejanim rakom pljuč, prostate ali dojke, ki predstavljajo glavnino bolnikov z MUH, bi bilo treba z možnostjo MUH seznaniti ter jih izobraziti za zgodnje opazovanje in prepoznavanje nujnih nevroloških stanj, ki se kažejo z različnimi simptomi. Tako na možnost MUH kažejo bolečina v hrbtenici in nevrološki izpadi posameznih področij, navadno spodnjih okončin oz. motnje mišic zapiralk. Prav tako je potrebno ozaveščanje zdravnikov na primarni ravni in zdravnikov različnih kliničnih strok na sekundarni ravni, da so pri bolnikih z znanim razsejanim rakom pozorni na morebitna nujna stanja v onkologiji.

V literaturi je opisanih nekaj primerov bolnikov z MUH, ki so bili zdravljeni z različnimi pristopi, večinoma z ugodnim izidom. Redko je prikazan primer neuspešnega zdravljenja, predvsem v primeru raka s slabo

napovedjo izida bolezni, npr. rakom želodca (30). Opisani so posamezni primeri MUH pri nekaterih redkejših vrstah raka ali takih, ki so redko vzrok MUH, kot npr. fibrozni histiocitom, Hodgkinov limfom, jetrnocelični karcinom itd. (31–34). Prikaz primera neuspešnega zdravljenja služi poudarjanju pomena pravočasnega prihoda bolnika, hitre diagnostike in začetka zdravljenja. V angleških priporočilih NICE, objavljenih v letu 2008, je časovno okno za MR ob sumu na kostne zasevke v hrbtenici en teden, v nizozemskih priporočilih iz 2018 pa dva tedna. V Sloveniji zaradi čakalnih dob na slikovne preiskave MR v tako kratkem času pogosto ni mogoče opraviti. Po angleških priporočilih je ob sumu na MUH MR treba opraviti najkasneje v 24, po nizozemskih priporočilih pa v 12 urah (27, 35, 36).

Raziskave so dokazale prednost operativnega zdravljenja v kombinaciji z RT v primerjavi s samostojno RT, vendar zaradi slabega splošnega stanja veliko bolnikov ni kandidatov za operativno zdravljenje (2, 18, 21, 27). V raziskavi, ki so jo opravili Savage in sodelavci, je bilo z RT zdravljenih 62 % bolnikov, operativno 24 %, s KT 2 % in simptomatsko 7 % bolnikov. Pri tem je bilo v skupini bolnikov, ki je najbolje okrevala (skupaj pet bolnikov), torej so imeli po zaključenem zdravljenju popolno motorično funkcijo, 80 % zdravljenih operativno v kombinaciji z RT in 20 % s samostojno RT. Tako je pomembno poudariti, da je bolnikom z MUH z dobrim PS in dobro napovedjo izida bolezni treba nuditi operativno zdravljenje, saj posebno v kombinaciji s pooperativno

RT pomembno pripomore k izboljšanju napovedi izida bolezni in nadaljnje kakovosti življenja (6, 27). RT kot samostojno zdravljenje pride v poštev, če bolnik ni kandidat za operativno zdravljenje, pri čemer pri bolnikih izberemo obsevalni režim glede na napoved izida bolezni v skladu z veljavnimi priporočili.

ZAKLJUČEK

MUH je eden najresnejših zapletov rakave bolezni z morebitno hudimi trajnimi posledicami, ki močno poslabšajo kakovost življenja. Čeprav se v mednarodnih raziskavah čas do začetka zdravljenja in stopnja nevroloških izpadov ob diagnozi izboljšujeta, mnogo bolnikov še vedno na začetek zdravljenja MUH čaka predolgo. Na to lahko vplivamo z obveščanjem in ozaveščanjem onkoloških bolnikov, predvsem tistih z razsejanimi raki, ki so najpogosteje vzrok za nastanek MUH, že v sklopu začetne obravnave za pravočasno prepoznavo simptomov in znakov, kot so novonastala bolečina, mravljinčenje, izguba mišične moči in motnje mišic zapiralk. O MUH in drugih nujnih stanjih v onkologiji moramo učiti že študente medicine ter ozavestiti zdravnike na primarni in sekundarni ravni, ki se s temi bolniki večinoma najprej srečajo, saj ima neustrezno ali zakasnelo ukrepanje za posledico razvoj nepopravljive poškodbe hrbtenjače s trajnimi posledicami in slabšo kakovostjo življenja. Pomemben korak v izboljšanju kakovosti obravnave bolnikov z MUH je tudi izdelava priporočil za diagnostiko in zdravljenje.

LITERATURA

1. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, et al. Oncologic emergencies and urgencies: A comprehensive review. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (6): 570-593.
2. Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiol Oncol*. 2008; 42 (1): 23-31.
3. Boussios S, Cooke D, Hayward C, et al. Metastatic spinal cord compression: Unraveling the diagnostic and therapeutic challenges. *Anticancer Res*. 2018; 38 (9): 4987-97.
4. Robson P. Metastatic spinal cord compression: A rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond)* [internet]. 2014; 14 (5): 542-5. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301920/>
5. Brande R van den, Cornips EM, Peeters M, et al. Epidemiology of spinal metastases, metastatic epidural spinal cord compression and pathologic vertebral compression fractures in patients with solid tumors: A systematic review. *J Bone Oncol* [internet]. 2022 [citirano 2022 Sep 3]; 35: 100446. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100446/>
6. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* [internet]. 2005; 6 (1): 15-24. Dosegljivo na: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204504017097>
7. Oldenburger E, Brown S, Willmann J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol*. 2022; 173: 240-53.
8. White BD, Stirling AJ, Paterson E, et al. Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* [internet]. 2008 [citirano 2022 Sep 2]; 337 (7682): 1349-51. Dosegljivo na: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a2538>
9. Higdon ML, Atkins on C, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician* [internet]. 2018 [citirano 2022 Sep 2]; 97 (11): 741-8. Dosegljivo na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0601/p741.html>
10. Sciuabba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 3]; 15 (3): 141-51. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17184989/>
11. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* [internet]. 2004 [citirano 2022 Sep 4]; 15 (4): 365-73. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450871/>
12. Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS framework: Approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* [internet]. 2013 [citirano 2022 Sep 5]; 18 (6): 744-51. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709750/>
13. Hiul Suppli M. Approaches to radiotherapy in metastatic spinal cord compression. *Dan Med J* [internet]. 2018 [citirano 2022 Sep 2]; 65 (4): B5451. Dosegljivo na: https://ugeskriptet.dk/files/scientific_article_files/2018-08/b5451.pdf
14. Rades D, Cacicado J, Lomidze D, et al. A new and easy-to-use survival score for patients irradiated for metastatic epidural spinal cord compression. *Pract Radiat Oncol*. 2022; 12 (4): 354-62.
15. Siegal T. Spinal cord compression: From laboratory to clinic. *Eur J Cancer* [internet]. 1995 [citirano 2022 Sep 5]; 31A (11): 1748-53. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8541093/>
16. Hrabalek L. Intramedullary spinal cord metastases: Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [internet]. 2010 [citirano 2022 Sep 4]; 154 (2): 117-22. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668492/>
17. Sørensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* [internet]. 1994 [citirano 2022 Sep 5]; 30A (1): 22-7. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142159/>
18. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. *Lancet* [internet]. 2005 [citirano 2022 Sep 5]; 366 (9486): 643-8. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112300/>
19. Lee CH, Kwon JW, Lee J, et al. Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: A meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* [internet]. 2014 [citirano 2023 Mar 4]; 39 (9). Dosegljivo na: https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/2014/04200/Direct_Decompressive_Surgery_Followed_by.19.aspx
20. OME: Scoring systems in MSCC – SINS score [internet] Oxford: Oxford Medical Education; c2013-2023 [citirano 2023 Jan 21]. Dosegljivo na: <https://oxfordmedicaleducation.com/oncology/scoring-systems-in-mscc-sins-score/>
21. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B*. 2010; 92 (8): 1054-60.

22. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, et al. Precision Radiation Therapy for metastatic spinal cord compression: Final results of the PRE-MODE trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 106 (4): 780–9.
23. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* [internet]. 2005 [citirano 2022 Sep 5]; 103 (2): 320–8. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15593360/>
24. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 5]; 24 (21): 3388–93. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16849752/>
25. Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Improved posttreatment functional outcome is associated with better survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [internet]. 2007 [citirano 2022 Sep 5]; 67 (5): 1506–9. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275201/>
26. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am* [internet]. 2006 [citirano 2022 Sep 5]; 20 (6): 1307–17. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113465/>
27. Savage P, Sharkey R, Kua T, et al. Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*. 2014; 107 (4): 277–82.
28. Husband DJ. Malignant spinal cord compression: Prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ*. 1998; 317 (7150): 18–21.
29. Wänman J, Grabowski P, Nyström H, et al. Metastatic spinal cord compression as the first sign of malignancy. *Acta Orthop* [internet]. 2017 [citirano 2022 Nov 24]; 88 (4): 457–62. Dosegljivo na: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ior20>
30. Kawahigashi T, Kawabe T, Iijima H, et al. Metastatic spinal cord compression by gastric cancer: A case report. *Oxf Med Case Reports* [internet]. 2019 [citirano 2022 Nov 24]; 9: 405–7. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1613>.
31. Itoyama Y, Fukumura A, Itoh Y, et al. Spinal malignant fibrous histiocytoma producing cord compression – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [internet]. 1987 [citirano 2022 Nov 24]; 27 (1): 51–5. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2441288/>
32. Axenhus M, Bogdanovic N. Confusion, cognitive impairment, and spinal cord compression caused by plasmacytoma: A case report. *BMC Neurol* [internet]. 2021 [citirano 2022 Nov 24]; 21 (1). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362322/>
33. Salomone G, la Spina M, Belfiore G, et al. Spinal cord compression as tumor onset: An unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager. *BMC Pediatr* [internet]. 2021 [citirano 2022 Nov 24]; 21 (1). Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429086/>
34. Doval DC, Bhatia K, Vaid AK, et al. Spinal cord compression secondary to bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [internet]. 2006 [citirano 2022 Nov 24]; 12 (32): 5247–52. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937544/>
35. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Metastatic Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK) [internet]. 2008 [citirano 2023 Mar 4]; Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171401/>
36. Groenen KHJ, van der Linden YM, Brouwer T, et al. The Dutch national guideline on metastases and hematological malignancies localized within the spine; A multidisciplinary collaboration towards timely and proactive management. *Cancer Treat Rev*. 2018; 69: 29–38.