

METASTATICKÉ POSTIŽENÍ PÁTEŘNÍHO SLOUPCE, MÍCHY A MÍŠNÍCH OBALŮ

MUDr. David Doležil, Ph.D.

Neurologická klinika FNŠP, Ostrava

Metastatické postižení v oblasti páteře je častou manifestací maligních nádorů a jeho incidence se zvyšuje v souvislosti s délkou přežívání pacientů s nádorovým onemocněním, které je dáno novými léčebnými postupy. Metastázy mohou postihnout obratle, míchu i míšní pleny. Solidní metastázy mohou být uloženy extradurálně, intradurálně extramedulárně nebo mohou zasahovat intramedulárně. Diferenciálně diagnosticky je nutno zejména odlišit tyto procesy od specifického i nespecifického zánětlivého postižení a primárních nádorů. Péče o pacienty s metastatickým postižením páteře musí být multidisciplinární, kdy kromě přesné diagnózy etiologické a topické neurologem a radiologem je potřeba zvážit terapii chirurgickou, chemoterapii a radioterapii, resp. kombinaci těchto léčebných přístupů. S určitými diagnostickými obtížemi může být spojeno metastatické postižení epidurálního prostoru a leptomeningeální metastatický proces, které mohou mít víceroziskovou symptomatiku. Oba tyto metastatické procesy jsou navíc i špatně terapeuticky ovlivnitelné. Přinášíme souhrnnou informaci o příznacích, diagnostice, specifické a adjuvantní terapii metastáz v oblasti páteře.

Klíčová slova: metastázy páteře, metastázy míšní, leptomeningeální metastázy, diferenciální diagnóza, terapie.

Úvod

Nové terapeutické možnosti léčby nádorových onemocnění prodlužují prevalenci žijících pacientů s nádory, ale souběžně se zvyšuje také incidence metastatického postižení v oblasti páteře. Uvádí se, že až 70 % pacientů s nádorovým onemocněním má metastázu v oblasti páteře. Např. v USA je ročně nově diagnostikováno okolo 18 000 nových případů. Páteřní sloupec je nejčastěji metastaticky postižené místo ze všech skeletálních metastáz. Přednostně bývá postižena bederní páteř, méně často hrudní páteř a nejméně často (méně než ve 20 % metastáz páteře) pak krční páteř. Symptomatická léze je nejčastěji patrná, až v 70 % případů, v oblasti hrudní páteře, méně často v bederní a nejméně v krční páteři. Metastázy nejčastěji postihují oblast torakolumbálního přechodu a střední hrudní páteře. Až 12–20 % pacientů má jako první manifestaci systémového nádorového onemocnění příznaky související se spinálním metastatickým postižením.

Čisté epidurální metastázy postihují přibližně 5 % pacientů s nádorovým onemocněním. Metastatické postižení míchy je relativně vzácnější a postihuje okolo 2 % pacientů s nádorovým postižením a okolo 5 % pacientů se systémovým maligním onemocněním, má nálezy leptomeningeálních metastáz prokázaných sekčně. Leptomeningeální metastázy, nebo často užívané synonymum karcinóza mening, byly poprvé popsány v odborné literatuře Eberthem v r. 1870, první maligní buňky v mozkomíšním moku poprvé popsal Du Four v r. 1904. V české literatuře podal podrobný patologicko-anatomický nálezy, histologický nálezy a rozbor cytologie likvoru zejména Pavlica a Bohuněk.

Klasifikace

Spinální metastázy, podobně jako spinální primární tumory, kromě histologického rozdělení klasifikujeme na podkladě anatomické distribuce na léze extradurální, intradurální extramedulární a intramedulární. Extradurální metastázy jsou přítomny až v 95 % případů (11), kolem 5 % připadá na intradurální extramedulární metastatické postižení a jen okolo 0,5 % případů ze spinálního metastatického postižení připadá na čisté intramedulární postižení

(11). Většina extradurálních metastáz jsou kostní léze s následným růstem zasahujícím durální vak s převahou primárních nádorů prsu, plic, prostaty, hemopoetických a renálních (14). Metastázy s lokalizací výhradně anteriorní nebo posteriorní (vzhledem k durálnímu vaku) jsou vzácné, typická je naopak lokalizace laterální, resp. anterolaterální nebo posterolaterální (vzhledem k durálnímu vaku). Jak jsme již zmínili, čisté epidurální metastázy, bez kostní léze, jsou relativně vzácnější a jsou typické zejména pro nádory krevní řady, plic, prsu a prostaty (19) a nemají typickou anatomickou predilekci (7). Vzhledem k celkovému počtu extradurálních metastáz se dá říct, že dura mater je poměrně ostrou anatomickou bariérou pro neoplastickou invazi s relativně méně častým porušením.

Intradurální extramedulární metastázy nacházíme nejčastěji jako terciární metastázy z intrakraniálních intradurálních sekundárních lézí (11) a jsou často lokalizovány v oblasti nervových kořenů caudy equiny. Mezi nejčastější primární nádory, jež způsobují intradurální extramedulární metastázy, patří melanom, lymfom a meduloblastom. Chow a spol. referuje jako nejvíce zastoupený histologický subtyp adenokarcinom a nejčastější primární nádor pak nádor plic. Až 80 % pacientů v tomto souboru mělo současně intrakraniální solidní metastázy.

Intramedulární metastázy, jež představují okolo 8 % metastáz postihujících centrální nervový systém, jsou tvořeny především nádory plic (přednostně malobuněčným karcinomem), jakož i nádory prsu, kolorektálními karcinomy, melanomem, lymfomem a nádory štítné žlázy (1, 12). Leptomeningeálními metastázami trpí 4–15 % pacientů se solidními tumory, 7–15 % pacientů s lymfomy, 5–15 % pacientů s leukémií a 1–2 % pacientů s primárními mozgovými tumory. Solidní nádory tvoří leptomeningeální postižení s následující četností (5):

1. nádory mammy 22–64 %
2. nádory plic 10–26 %
3. melanomy 17–25 %
4. nádory GITu 4–14 %
5. neznámé nádory 1–7 %.

Z primárních mozkových nádorů tvoří leptomeningeální metastázy multifonní glioblastom v 15–40 % případů a ještě častější je meduloblastom u dětí, vyskytuje se v 15–50 % případů.

Patofyziologie spinálního metastatického poškození

Hlavním patofyziologickým mechanismem extradurálního metastatického poškození je šíření hematogenní cestou, a to zejména dvěma způsoby:

1. cestou arteriálních embolů do kostní dřeni obratlů a následně cestou vén do předního a zadního extradurálního prostoru
2. retrográdním růstem přes chlopně extradurálního venózního plexu.

Batson původně tuto teorii vytvořil pro metastatické poškození páteře karcinomem prostaty, v současnosti je tento patofyziologický mechanismus považován za možnou cestu i u dalších systémových nádorových onemocnění. Třetím mechanismem je přímá invaze tumoru do epidurálního prostoru, která je nejvíce charakteristická pro hemopoetické nádory, jako je lymfom.

Intradurální extramedulární metastázy se šíří cerebrospinálním mokem (CSF) ze sekundárních intrakraniálních metastáz nebo arteriálním hematogenním rozsevem (11). Rovněž u intramedulárních metastáz je hematogenní rozsev považován za typický, zejména jako embolus z primárních a sekundárních plicních nádorů, stejně jako šíření cestou CSF z intrakraniálních metastáz nebo leptomeningeálního metastatického poškození (1, 12).

Metastatické poškození leptomening využívá následné patofyziologické mechanismy šíření:

1. vaskulární mechanismus arteriální (sdružený s metastatickým poškozením mozkového parenchymu nebo chorioidálního plexu)
2. vaskulární mechanismus venózní cestou mozkových žilních plexů
3. z přilehlých kostních metastáz venózní spojkou nebo přímým prorůstáním
4. přímou cestou z přilehlých primárních nebo sekundárních tumorózních ložisek
5. migrací podél perivaskulárních prostor
6. prorůstáním podél perineurálních prostor.

V pitevních nálezech dle Kokkorise (8) byly demonstrovány sekvenční centripetální obrazy leptomeningeálních metastáz vznikajících z lebky i z obratlových těl šířením podél perivenózních prostorů a perineurálními prostory s následnou infiltrací leptomening. Když nádorové buňky proniknou do subarachnoidálních prostorů, rozprostou se podél měkkých plen, obklopují nebo invazivně vstupují do nervových kořenů, tvoří perivaskulární manžety a dosahují Virchowových-Robinových prostor a penetrují do pia mater na povrchu mozkové tkáně. Arteriální cesta leptomeningeální invaze, která je dle Kokkorise (8) méně častá, je více pravděpodobná, pokud je spojena se solidními metastázami centrálního nervového systému. Jiný způ-

sob hematogenního rozsevu z CNS připadá v úvahu, pokud dojde k porušení pia mater, ependymové výstelky, nebo centrifugálnímu prorůstání podél perivaskulárních prostor. Lze tedy konstatovat, že cesta přímého šíření v prostorech podél cév nebo periferních nervů z primárních nebo sekundárních nádorových ložisek je přítomna zejména při poškození mozku a páteře. V této fázi dochází ke generalizaci nádoru nebo k dalšímu šíření již metastaticky rozšířeného nádoru.

Klinická diagnóza a diferenciální diagnostika

Klinické syndromy metastatického poškození páteře jsou poměrně charakteristické. Iniciálním syndromem je bolest (u 90–95 % pacientů) (10), která je obvykle spojená s palpační citlivostí, resp. bolestivostí procesus spinosus ve výšce metastatického poškození. Tuto bolest může doprovázet komponenta kořenové bolesti s vyřazováním dle místa poškození. Bolest páteře je obvykle silná a ostrá, jsou přítomny dysestézie, a to zejména při intradurální extramedulární lézi. Bolest se výrazně zhoršuje při pohybu a zklidňuje v klidu, což má obvykle souvislost s instabilitou páteřního sloupce a s přítomností patologických fraktur obratlů. Metastázy v oblasti hrudní páteře indikují někdy více bolest v klidu a v noci. Při fyzikálním vyšetření nacházíme často těžkou poruchu statiky a dynamiky páteřního sloupce a obraz tzv. „tuhých zad“. Difúzní porucha statiky a dynamiky páteřního sloupce společně s výraznou bolestivostí je velmi suspektní z nádorového metastatického poškození páteře. Postupně, s růstem nádoru a kompresí durálního vaku se, rozvíjejí míšní a kořenové symptomy. V čase diagnostiky je senzitivní nebo motorický deficit přítomen již u 38–76 % pacientů a až okolo 50 % pacientů není schopno samostatného pohybu (na podkladě bolesti, neurologické topické symptomatiky nebo kombinací obojího) (3). Sfincterové potíže se diagnostikují až u 37 % pacientů (4).

V klinickém obraze intramedulárních poškození převládá v momentě diagnózy klinický obraz Brown-Séquardova syndromu, resp. jeho variací, a klinický obraz obvykle rychle progreduje k obrazu ireverzibilní paraplegie nebo kvadruplegie.

Klinický obraz leptomeningeálního poškození může mít více variací. Výrazná variabilita klinického obrazu svádí velmi často diferenciálně diagnostické úvahy na scestí, a to zejména v případech, kdy je leptomeningeální metastatické poškození prvním projevem maligního onemocnění a primární tumor je neznámý (obrázek 1, 2). Velmi různorodý klinický obraz souvisí s rozdílnou úrovní poškození nervového systému. V zásadě se dají rozlišit čtyři základní úrovně:

1. hemisferální poškození
2. poškození hlavových nervů
3. poškození míchy a míšních kořenů
4. porucha cirkulace nebo resorpce likvoru.

Nejčastěji se objevující příznaky onemocnění jsou bolest hlavy, nauzea, vomitus, změny psychických funkcí, hemiparézy, epileptické záchvaty, dvojité vidění (častěji pa-

Tabulka 1. Neurologické příznaky leptomeningeálního metastatického postižení (5)

Studie (autor)	mnohočetné	hemisferální	Hlavové nervy	Mišní a kořenové
Olson et al.	28 (36)	40 (52)	18 (80)	40 (78)
Little et al.	—	59 (45)	66 (72)	52 (66)
Theodor et al.	—	55 (45)	27 (52)	37 (72)
Wasserstrom et al.	48 (81)	50 (47)	39 (56)	62 (82)
Kaplan et al.	—	63 (47)	41 (49)	60 (58)
Chamberlain et al.	20 (23)	10 (10)	30 (37)	50 (57)
Aroney et al.	—	53	18	64

Legenda: údaje jsou v procentech, první číslo jsou úvodní symptomy, v závorce jsou uvedeny následně vzniklé příznaky v průběhu onemocnění

réza n. abducens než n. oculomotorius), ztráta vizu, ztráta sluchu, neuralgie trigeminu a/nebo jeho motorická dysfunkce. Postižení míchy a míšních kořenů zahrnuje dle četnosti v sestupném pořadí slabost končetin (častěji dolních než horních končetin), dysestézie a hypestézie končetin, bolestivost (šije, páteře, radikulární), obtíže s močením a se stolicí (tabulka 1). Doležil ve své práci na souboru 41 pacientů ukázal, že nejčastější první neurologický symptom leptomeningeálního metastatického postižení je míšní a kořenové postižení s dominujícím obrazem paraparézy dolních končetin, až v 37 % případů z této úrovně postižení (tabulka 2). S progresí postižení leptomeningeálního prostoru se může klinický obraz velmi rychle měnit, prakticky ze dne na den mohou přibývat další neurologické symptomy, které svědčí o závažnosti onemocnění. Pro leptomeningeální postižení je ale také typické, že postupně dochází k rozvoji víceúrovňovému postižení, tedy že míšní a kořenová symptomatika, pokud je inciální, je brzy doprovázena postižením hlavových nervů nebo hemisferální symptomatikou.

Jindy stav progreduje méně dramaticky, souběžně s neurologickými obtížemi se objevují symptomy primárního nádoru a celkové projevy malignity. V obou případech však je ve velkých souborech medián přežití krátký, např. dle Siegala (13) je v souboru 31 pacientů léčených a sledovaných dle navrženého protokolu medián přežití 23 měsíců s rozpětím 10–132 měsíců, z toho pro pacienty s primárním nádorem prsu je medián přežití 21 měsíců s rozpětím 10–23 měsíců. Glantz cituje práce, kde medián přežití je menší než šest měsíců. Doležil ve své práci má medián přežití 60 dnů od prvního neurologického syndromu.

V diferenciální diagnostice spinálního metastatického postižení zvažujeme zejména možnost specifického i nespecifického zánětlivého postižení páteře, jejichž symptomy se objevují také náhle, dominující bývá obvykle bolestivost a porucha statiky a dynamiky páteřního sloupce a současně nacházíme vyšší hodnoty FW a C-reaktivního proteinu, podobně jako u metastatického postižení. Diferenciální diagnóza je zde postavena zejména na zobrazovacím vyšetření, jehož nedílnou součástí, dnes již mnohdy opomíjenou, musí být prostý předozadní a boční rtg snímek páteře, který nám je rychle schopen poskytnout

Tabulka 2. Dominující první neurologické symptomy u pacientů s leptomeningeálními metastázami (n=41)

	Příznaky	n	%	Nejčastější symptomy (vztaheno k příznakům)	n	%
Pacienti		41	100			
	MK	15	37	paraparéza DKK	11	73
	HM	8	20	epilepsie	4	50
	HN	6	15	diplopie	5	83
	HM+HN	4	10	porucha vizu	3	75
	HM+MS	4	10	amentní stav	3	75
	HM+MK	2	5	paraparéza DKK	2	100
	MK+MS	1	2	dysestézie DKK	1	50
	MK+MN	1	2	diplopie	1	50

Legenda: MK – míšní a kořenové, HM – hemisferální, HN – hlavové nervy, MS – meningeální syndrom, DKK – dolní končetiny

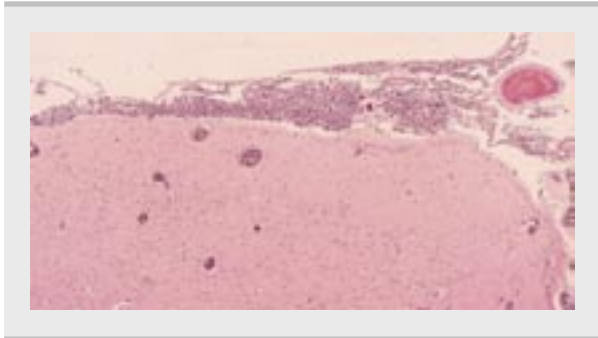
nout základní orientaci, dále perimyelografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance a scintigrafické vyšetření axiálního skeletu. Při podezření na specifický nebo nespecifický zánět je rovněž nesmírně důležité kultivační vyšetření k průkazu zánětlivého agens (krev, CSF, moč, punktát rezistence apod.) a radiologická diagnostika primárního tuberkulózního nebo nespecifického zánětlivého ložiska.

Mezi základní vyšetření musíme zařadit i komplexní CSF diagnostiku. Obvyklé stanovení počtu elementů ve Fuchs-Rosenthalově komůrce nám může ukázat normální počet buněk, ale nevylučuje jejich patologickou buněčnou skladbu, maximálně zde rozlišíme buňky s nesegmentovanými jádry, polynukleary. Vyskytnou-li se ve Fuchs-Rosenthalově komůrce při vyšetření buňky výstelky likvorových cest (zejména ependymové), mohou úspěšně imitovat maligní buňky (1). Dobré odlišení nádorových elementů přítomných v likvoru nám zajistí kvalitní cytologický preparát, který principiálně můžeme vyrobit metodou izolace buněčných elementů přes membránové filtry, cytosedimentačními a cytocentrifugačními metodami (obrázek 3, 4).

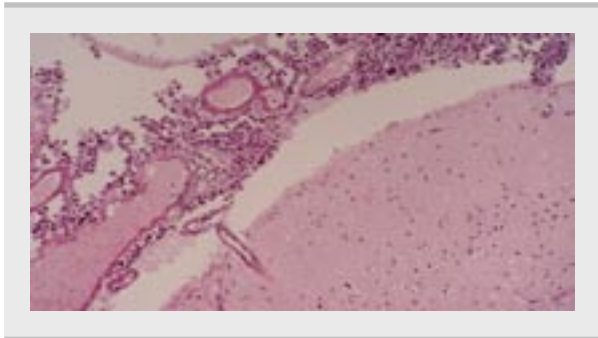
Každá z těchto metod skýtá své výhody i nevýhody, mezi které patří vyšší nebo nižší možný záchyt nádorových elementů a nebezpečí autolýzy buněk. Běžně jsou využívány metody cytocentrifugační a cytosedimentační. Použití specifických monoklonálních protilátek v imunocytochemické diagnostice nám teoreticky vytváří možnost etiologického určení nádorových elementů, praktického širokého využití tato metodika však nemá, zejména pro svoji finanční náročnost a ojedinělý výskyt leptomeningeálních metastáz z neznámého primárního tumoru. Mezi nejběžněji používané monoklonální protilátky patří např. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) pro karcinomy prsu. O nádorové etiologii nás může dobře informovat vyšetření tumorových markerů, které zahrnují beta-glukuronidázu (BG), karcinoembryonální antigen (CEA), beta-2-mikroglobulin (B₂M), glukózo-fosfát izomerázu (GPI), laktát dehydrogenázu (LDH), alfa-1-fetoprotein (AF) a lidský choriogonadotropin (HCG). Všechny tyto nádorové markery vykazují poměrně dobrou senzitivitu a většinou i specifitu.

K imunologickým vyšetřením likvoru patří zejména vyšetření výskytu oligoklonálních protilátek. Ačkoliv se zdá, že by při karcinóze mening nemusely být oligoklonální pásy v CSF přítomny, musíme si uvědomit, že v některých případech může dojít ke stimulaci lymfocytární řady, B lymfocytů. Tyto buňky jsou pak zodpovědné za

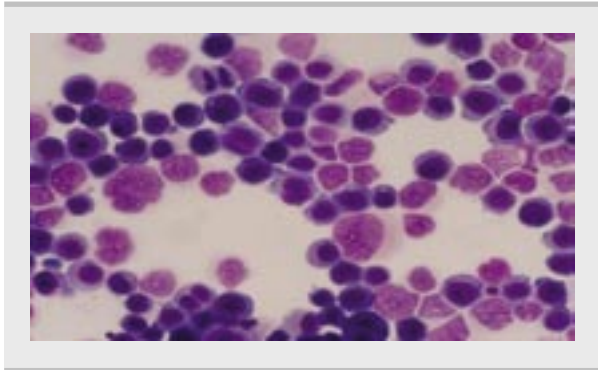
Obrázek 1. Leptomeningeální metastázy (HE, 30×)



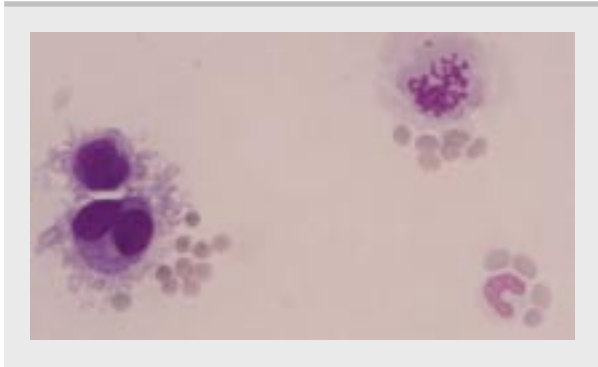
Obrázek 2. Leptomenigeální metastázy (HE, 70×)



Obrázek 3. Buňky ductálního karcinomu prsu (likvor, Giemsa, 300×)



Obrázek 4. Mitóza a dvojjaderná buňka, adenokarcinom (likvor, Giemsa, 700×)



produkci oligoklonálních protilátek. Shipper ve své studii, kdy vyšetřil 22 pacientů s leptomeningeální metastázou, prokázal produkci oligoklonálních pásů. Doležil ve svém souboru 41 pacientů nalezl takovéto pacienty jenom dva.

Další vyšetřovací možnost identifikace maligních buněk v CSF přináší průtoková cytometrie. Tato metoda je založena na možnosti analýzy vlastností buněk při rychlém průchodu malým otvorem. Mohou být měřeny fyzikální vlastnosti, jako je velikost, objem, index lomu a viskozita, či biochemické vlastnosti, jako je obsah DNA a RNA, proteinů, enzymů. Průtokový cytometr nám tedy může pomoci v hledání maligních buněk, které jsou např. nerozlišitelné při běžné cytologii. Podmínkou pro zdárné použití této techniky je dostatečné zastoupení hledaných maligních elementů v likvoru, tedy nádorová pleocytóza. V laboratorní praxi existuje ještě dokonalejší skupina třídičů buněk tzv. FACS (Florescence-Activated Cell Sorter), které jsou přesnější při vlastní analýze buněk a v současné době se používají zejména pro analýzu populací lymfatických buněk.

Z anamnézy, klinického obrazu, zobrazovacích metod, elektrofyziologických metod a laboratorních vyšetření jsme dále schopni v diferenciální diagnostice odlišit traumatické spinální postižení, cévní onemocnění (zejména míšní ischemie a cévní malformace), zánětlivé postižení páteře, autoimunitní onemocnění (zejména demyelinizační), degenerativní míšní postižení (např. syringomyelie), metabolické (např. subakutní kombinovaná degenerace míšní). A velmi vzácné paraneoplastické syndromy s dominující míšní symptomatikou (myelitidy a neuronopatie). V diferenciální diagnostice nesmíme také vynechat nežádoucí účinky radioterapie a chemoterapie primárních tumorů. Z těchto onemocnění se v diferenciální diagnostice zejména ubíráme k postradiační myelopatii (20). Každé z těchto onemocnění má více nebo méně typický klinický obraz a k tomu odpovídající výsledky paraklinických vyšetření.

Terapie

Základním principem terapie metastatického spinálního postižení je obnova neurologických funkcí, stabilizace páteřního sloupce a ovlivnění bolesti. Často vzhledem k pokročilosti patologického procesu v době diagnózy je terapie zaměřena paliativně a průměrná délka přežívání u těchto pacientů je dle různých studií v rozmezí 4–15 měsíců (11, 18) a u pacientů s leptomeningálním postižením ještě kratší, jak jsme ukázali výše.

Mezi základní prvky terapie patří intravenózní nebo perorální aplikace steroidů u pacientů s míšní kompresí na podkladě metastáz, kdy je dokumentováno alespoň přechodné zlepšení klinického stavu po jejich aplikaci. Mechanismus působení kortikosteroidů není zcela detailně objasněn, ale experimentálně byl zejména prokázán efekt kortikosteroidů na peritumorální vazogenní míšní edém (16) a dále na působení proti volným radikálům. Diskutována je optimální dávka a typ preparátu. V praxi se nejčastěji používá methylprednisolon v bolusové dávce 500 až 1 000 mg a s následnou dávkou 125 mg denně intravenózně.

Dexamethason byl dle výzkumu doporučen v dávce 100 mg bolusově a následně 4 mg každých 6 hodin intravenózně, vyšší dávkování nepřineslo větší klinický efekt (17). Při této terapii musíme obezřetně hlídat nežádoucí účinky kortikosteroidní medikace, zejména projevy diabetes mellitus, hypertenze, žaludečního vředu, imunokomprese a vzniku infekčních komplikací jakožto i vzniku psychogenních poruch (delirantní stavy, deprese).

Radioterapie (RT) hraje v terapii spinálních metastáz klíčovou roli a mnozí ji považují za hlavní terapeutický výkon. Výborná odpověď na RT je pozorována zhruba u třetiny všech pacientů se spinálními metastázami, včetně poměrně radiorezistentních lézí (metastázy karcinomu prsu a melanomu). Přiměřená odpověď na RT je referována od 66 do 80 % pacientů (6) zahrnující zlepšení motorických funkcí u poloviny pacientů a stabilizaci neurologických symptomů u jedné třetiny z nich. Funkční stav pacientů před léčbou je velmi důležitý prognostický faktor na výsledek léčby. Zaidat (19) referuje 139 pacientů s epidurálními metastázami léčenými dexamethasonem a RT. Čtyřiaosmdesát pacientů bylo před léčbou chodících, po léčbě chodilo 119. RT ovlivnila hladinu bolesti, chodící pacienti před RT léčbou však měli lepší odpověď (menší bolest), ale zejména medián délky přežití byl u chodících pacientů před RT léčbou 104 týdnů, kdežto pro nechodící pacienty byl pouze šest týdnů. Průměrný interval mezi ztrátou pohyblivosti a smrtí byl v této skupině čtyři týdny (SD 0,5 týdne) a znovuoživení se spinálních metastáz bylo nalezeno u 8,63 % pacientů.

Standardní terapeutická dávka pro spinální metastázy je uváděna v rozmezí 20–30 Gy v pěti až deseti sezeních, rovněž varianta s dávkou 8 Gy ve dvou sezeních se ukázala jako terapeutická.

Chirurgická terapie (CHT) je pro léčbu spinálních metastáz také velmi důležitá. Dekompresní laminektomie je účinná jen u 41 % pacientů, zejména proto, že provádí nedostatečnou dekompresi a zhoršuje spinální instabilitu. Posterolaterálně nebo anterolaterálně provedená dekomprese a rozvoj stabilizačních technik výrazně zlepšily možnosti chirurgické intervence (2, 15). CHT by měla následovat po RT, aby nedocházelo k dehiscencím ran a infekčním komplikacím, naproti tomu je doporučen odlišný přístup v případě paravertebrálních nádorových mas v měkkých tkáních. RT by byla méně účinná, pokud by tyto nebyly chirurgicky odstraněny. Akutní CHT je indikována u akutní progresi s obrazem paraplegie, dále je CHT prováděna u pacientů s patologickými frakturami obratlů a nestabilním páteřním sloupcem, tam kde selhala RT a neurologické symptomy progredují, v případě radiorezistentní metastázy. Jako poslední indikace je chirurgická intervence možná v případech nejasné diagnózy, kde může splnit úkol diagnostický i terapeutický. CHT nemůže ovlivnit kompletní plegii trvající více než 24 hodin a neměla by být indikována, zde bychom měli přistoupit ke krátkodobé RT zejména k ovlivnění bolesti. K CHT se doporučuje u některých vaskulárních metastáz přistoupit až po předoperační endovaskulární embolizaci. Jedná se zejména o metastázy kar-

cinomu štítné žlázy a renálního karcinomu. Vlastní CHT je pak provedena s menší ztrátou krve, možností radikálního odstranění metastázy a provedení dekomprese. Další strategií CHT je provedení jak dekomprese durálního vaku a nervových kořenů, tak provedení stabilizační operace páteřního sloupce. Tato instabilita může být dána jak nádorovým postižením obratlů, tak může být důsledkem provedené dekomprese. Velký rozvoj stabilizačních výkonů umožňuje zvolit vhodnou metodu individuálně pro každého pacienta. Je-li předpokládána dlouhá délka přežití, používají se kostní štěpy. Indikace ke zvolení operačního přístupu (předního nebo zadního) je otázkou chirurgické rozvahy a individuálního posouzení daného pacienta, zejména vzhledem k rozsahu metastatického postižení páteře, neurologického deficitu a komorbidit.

Terapie leptomenigeálních metastáz se opírá o RT, intratekální nebo komorovou aplikaci cytostatické léčby a CHT hydrocefalu, resp. poruchy likvorové pasáže. Pouze tři chemoterapeutika jsou rutinně používána pro intratekální léčbu leptomeningeálních metastáz. Jsou to metotrexát, cytosin arabinóza a thiotepa (5), mnoho dalších látek je v pro intratekální aplikace zkoušeno, jako např. monoklonální protilátky, interleukiny, mefamide (derivát cylofosfamidu), diaziqon (pro hematologické tumory) a konečně i genová terapie, využívající thymidin kinázu herpes simplex viru genově kombinovanou s ganciclovirem. Aplikace cytostatik je možná jednorázovými lumbálními punkcemi, zavedením intratekálního lumbálního katétru nebo komorově zavedeným Ommaya rezervoárem. Odpověď na terapii je nejprve v cytologii CSF a teprve později klinicky (5). Šanci k uzdravě pak mají zejména pacienti s primárními nádory krevní řady s úspěšnou systémovou terapií základního onemocnění, kde nacházíme i dobrou odpověď na cytostatickou intratekální te-

rapii. RT je indikována k terapii symptomatických míst (oblasti nervových kořenů, Virchowovy Robinovy prostory) a k ovlivnění solidních metastáz, kde není účinná chemoterapie, většinou v dávce 24 Gy v osmi dávkách během 10–14 dnů. CHT je vyhrazena k terapii ventrikuloperitoneálního shuntu k ovlivnění hydrocefalu a nebo pro zavedení Ommaya rezervoáru pro aplikaci cytostatik komorově. Cytostatická intratekální terapie s sebou nese i řadu nežádoucích účinků, způsobených cytotoxicitou podávaných preparátů a společně s nedostatečnou distribucí těchto léků v leptomeningálním prostoru, lékovou rezistencí a progresí primárního nádoru se stává tato léčba ve většině případů neúčinná. Symptomatická terapie (zejména léčba bolesti) pak hraje nejdůležitější roli v terapii leptomeningeálních metastáz.

Závěr

Metastatické postižení páteře je závažná komplikace nádorového onemocnění. Základem úspěšné léčby je včasná a přesná diagnóza, která je vodítkem k rozhodovacím procesům vlastní terapie. Hlavním cílem léčby těchto metastáz je zlepšení anebo alespoň stabilizace funkčního stavu a odstranění bolesti. Celkové zlepšení kvality života je naším prvořadým cílem. Nejproblematictější situace je u pacientů s leptomeningeálním postižením, kde, až na výjimku, kdy primárním nádorem jsou nádory krevní řady, současné terapeutické postupy víceméně selhávají. Protože je zjevné, že pokud se nám podaří metastatické postižení diagnostikovat co nejdříve a tudíž započít také co nejrychleji protinádorovou léčbu, mají pacienti největší šanci na vyšší kvalitu života a větší délku přežívání, měli bychom všem příznakům, které by nás mohly upozornit na metastatické postižení v oblasti páteře, věnovat maximální pozornost.

Literatura

- Connolly ES Jr, Winfree CJ, McCormick PC, et al. Intramedullary spinal cord metastases: report of three cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1996; 46: 329–338.
- Cooper PR, Errico TJ, Martin R, et al. A systematic approach to spinal reconstruction after anterior decompression for neoplastic disease of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery* 1993; 32: 1–8.
- Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine* 2001; 26: 818–824.
- Helweg-Larsen S. Clinical outcomes in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 269–275.
- Chamberlain MC. New approaches to and current treatment of leptomeningeal metastases. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 492–500.
- Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, et al. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1127–1132.
- Kim HJ, Ryu KN, Choi WS, et al. Spinal involvement of hematopoietic malignancies and metastasis: differentiation using MR imaging. *Clin Imaging* 1999; 23: 125–133.
- Kokkoris ChP. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer* 1983; 51: 154–160.
- Perrin RG, Livingston KE. Neurosurgical treatment of pathological fracture-dislocation of the spine. *J Neurosurg* 1980; 52: 330–334.
- Perrin RG, McBroom RJ. Anterior versus posterior decompression for symptomatic spinal metastasis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 75–80.
- Schick U, Marquardt G, Lorenz R. Intradural and extradural metastases. *Neurosurg Rev* 2001; 24: 1–7.
- Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology* 1996; 47: 906–912.
- Siegel T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: Analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994; 44: 51–63.
- Solberg A, Bremnes RM. Metastatic spinal cord compression: diagnostic delay, treatment, and outcome. *Anticancer Res* 1999; 19: 677–684.
- Sundaresan N, Digiancinto GV, Hughes JE, et al. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991; 29: 645–650.
- Ushio Y, Posner R, Kim JH, et al. Treatment of experimental spinal cord compression caused by epidural neoplasms. *J Neurosurg* 1977; 47: 380–390.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255–1257.
- Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, et al. Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life. *Spine* 1999; 24: 2240–2246.
- Zadat OO, Ruff RL. Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state. *Neurology* 2002; 58: 1360–1366.
- Zapletalová O, Höfer R, Hradilek P, Häringová M, Doležal D. Radiation-induced myelopathy. *Euro J Neurol* 2003; 10 (Suppl 1): 186.

Další literatura u autora.