

Prikaz bolnika z zasevkom v telesu vretenca L1 nejasnega izvora

Marko Hanc, Janez Ravnik, Igor Movrin, Rajko Kavalar, Gregor Rečnik

Izvleček

Zasevki malignomov v kosti so znatno pogostejši od primarnih novotvorb. Približno 2 % zasevkov, kljub številnim opravljanim preiskavam, ostane brez jasnega mesta izvora. Predstavljeni 59-letni bolnik je bil sprejet zaradi patološkega preloma telesa vretenca L1. Po odstranitvi večine telesa, natančni patološki preiskavi in razširjeni diagnostiki vprašanje glede izvora primarnega tumorja še vedno ostaja nerazrešeno.

Uvod

Hrbtenica je za pljuči in jetri tretje področje širjenja zasevkov, ki predstavljajo najpogostejšo maligno obolenje kosti. V kosti zasevajo predvsem karcinomi prostate, ščitnice, dojke, pljuč, ledvic in prebavil. Okoli 6 % vseh zasevkov predstavljajo limfomi, 4 % melanom, približno 2 % zasevkov pa je neznanega izvora. Večinoma so osteolitični; zasevki karcinoma prostate, meduloblastoma, bronhialnega karcinoida in Hodgkinovega limfoma pa so lahko osteoblastični; najdene so tudi osteoblastične in osteosklerotične spremembe, npr. pri karcinomih dojke ali prostate. Zasevki se pojavljajo pogosteje pri odraslih moških, predvsem med 40. in 65. letom starosti (1, 2, 4).

Zasevki so večinoma asimptomatski, ob pojavu simptomov pa prevladuje neznošna bolečina, ki se pojavlja v mirovanju in ponoči (kot prvi znak bolezni je prisotna le pri 10 % bolnikov); ob patološkem zlomu vretenca se poveča - zlasti v stoječem in sedečem položaju, lahko se pridruži še radikulopatija (3). Kompresija hrbtenjače je pogosto slab prognostični dejavnik in srednje preživetje v tem stadiju je okoli 3 mesece (3, 10). Pri iskanju primerne diagnoze nam pomagajo: nativni rentgenogram, kjer se prikaže radiolucen defekt ob vsaj 50 % destrukciji telesa vretenca (10, 11); laboratorijske in histološke preiskave, scintigrafija, ki je pozitivna pri zasevkih z osteoblastnim odgovorom kostnine; CT, PET-CT, magnetno-resonančna preiskava (MRI) brez ali s kontrastom (3). MRI brez kontrasta ima 93 % senzitivnost in 97 % specifičnost pri zasevkih v vretencih (10).

Sekundarni kostni tumorji se razkrijejo do 85 % pri avtopsih bolnikov s karcinomi, pri teh je prevalenca solitarne metastaze 9 %. Laboratorijski markerji za kostni metastatski proces so nespecifični: alkalna fosfataza je povečana v približno 50 %, hiperkalcemija zaradi osteolize pa je prisotna le pri 20 %. Triada laboratorijskih parametrov, ki bi lahko nakazovala na razsoj bolezni v kosti, je: vrednosti LDH v serumu večje od 8,34 μ kat/L (500 IU/L), število trombocitov manjše od $100 \times 10^9/L$ in prisotnost eritroblastov ter nezrelih granulocitov v razmazu periferne krvi. Pri 61,5 % bolnikov so našli povišane vrednosti TPA (tkivni polipeptidni antigen) (4). Slednji je nespecifičen označevalec hitre delitve celic.

S kirurškim zdravljenjem se poskuša doseči kontrola bolečin in ohranitev funkcije, noben poseg pa ne spremeni poteka bolezni. Komplikacije metastatskega procesa so zlom vretenca, hiperkalcemija, utesnitve hrbtenjače in/ali korenin - sfinkterske motnje pa so slab prognostični dejavnik (3). V retrospektivni študiji, kjer so pregledali 254 bolnikov z zasevki v vretencih, so ugotovili, da: je srednje preživetje 10 mesecev; se je prilagojeni točkovnik »Bauer and Bauer« izkazal kot najboljši; so dejavniki, ki so bili povezani z boljšo prognozo in preživetjem, večjim od 3 mesecev ter boljšo kakovostjo življenja, lokacija primarnega tumorja, razširjenost visceralnih metastaz in stranski učinki na sistemsko kemoterapijo (1).

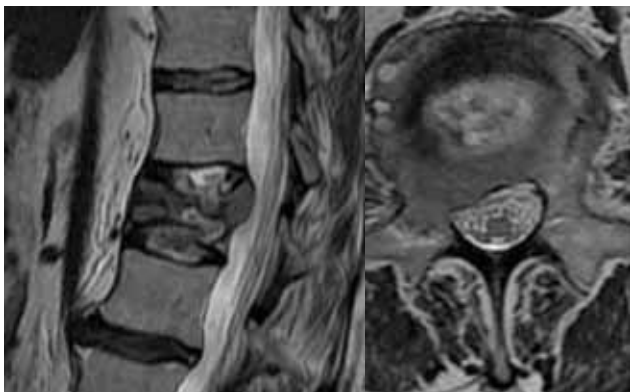
Opis primera

59-letni bolnik je bil sprejet na ortopedski oddelek zaradi zloma vretenca L1. Močne bolečine so se pojavile spontano ob hoji več kot pol leta pred sprejemom in jih je občasno blažil z nesteroidnimi antirevmatiki ter počitkom, pri katerem je težko našel primeren položaj. Nočnih bolečin ni imel. V zadnjih dveh mesecih je shujšal za 2 kg, približno 20 let je bil kadilec; zdravil se je zaradi arterijske hipertenzije. Ob spre-

Slika 1. Zlom vretenca L1.



Slika 2. MR T2 obteženi posnetek vretenca L1 z zasevkom sagitalno (levo) in transverzalno (desno).



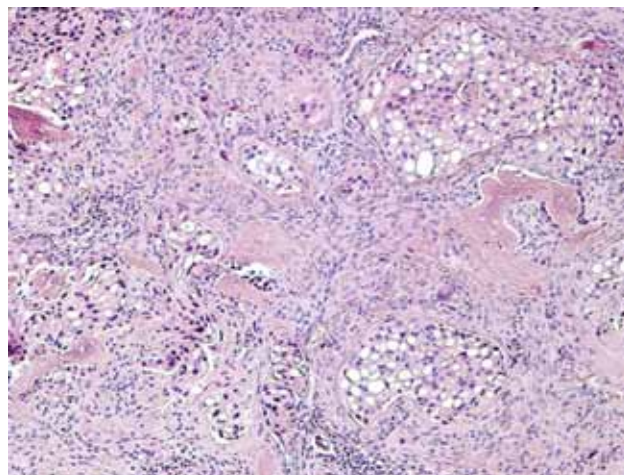
Slika 3. Transpedikularna fiksacija (Th11-L3) obojestransko s prečno povezavo; na mestu odvzema telesa vretenca L1 je vstavljena intervertebralna kletka tipa »OBELISK«.



jemu je bila prisotna izrazita palpatorna bolečnost v predelu torakoledvenega prehoda, predklona z iztegnjenimi koleno ni mogel izvesti, bil je brez nevroloških izpadov v spodnjih okončinah. Imel je opravljeni RTG (slika 1) in CT-preiskavo ledvene hrbtenice. Pri starosti 46 let so mu kolonoskopsko v celoti odstranili naključno najdeni manjši polip v sigmoidnem debelem črevesu, za katerega se je izkazalo, da je bil nevroendokrini tumor širokega črevesa. Zadnjih 18 let je imel občasne lumbalgije; še zadnje leto pred našo obravnavo je bil fizično zelo aktiven (nogomet, tenis, fitnes).

Iz MRI preiskave ledvene hrbtenice (slika 2) je bilo razvidno, da gre za zasevek. Opravljena je bila histološka analiza materiala, odvzeta z igelno biopsijo vretenca, in obsežna trebušna diagnostika (UZ,

Slika 4. Med ostanki kostnih letvic je dezmodoplastična struma, v kateri so neenakomerno veliki solidni otočki karcinomskih celic (HE, 100x).



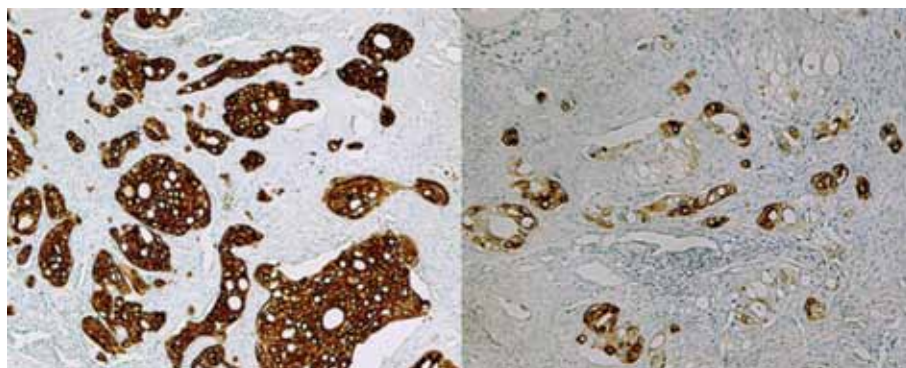
CT, kolonoskopija, gastrokopija). Imunohistokemično (IHK) je bila potrjena žlezna narava metastatskega karcinomskega depozita, ki imunofenotipično ni bil pljučnega, ledvičnega, prostatnega, jetrnega oz. nevroendokrinega izvora (PSA-, CK7+, CK20-, TTF-1-, RCC-, PAP-, Hepatocyte-, Cgr.A-, Synapt.-).

Ker je PET CT je pokazal kopičenje v korpusu L1 in na več mestih desnih pljuč ter vratu, je bila opravljena razširjena diagnostika dihal.

Multidisciplinarni tim, v katerem so sodelovali nevrokirurg, travmatolog in ortoped, je pristopil k operativnemu posegu. Opravljena je bila transpedikularna fiksacija od nivoja Th11 do L3 obojestransko, s prečno povezavo; skozi zadnji pristop je bilo odstranjeno telo vretenca L1, na mestu odvzema telesa pa je bila vstavljena intervertebralna kletka tipa »OBELISK« (slika 3). Odvzeto tkivo belkaste barve je bilo poslano na histopatološki pregled (slika 4).

Imunofenotipično je karcinomski depozit ustrezal urotelnemu izvoru (Hepatocit-, TTF1-1-, PSA-, PAP-, RCC-, CK7+, CK20+) (slika 5). Dodatne IHK-preiskave so ponovno izključile možnost nevroendokrinega izvora (imunonereaktivnost na Kromogranin A, CD56 NCAM in Synaptofizin).

Slika 5. IHK: karcinomske celice so difuzno močno CK7 pozitivne (levo) in neenakomerno CK 20 pozitivne (desno) (100x).



Dva meseca po operativnem posegu je opravil 28 radioterapij. V nadaljnjem iskanju izvora metastatskega depozita je bil opravljen UZ abdomna in UZ vodena perkutana biopsija leve nadledvične žleze (atipične cistične spremembe). Kontrolni PET CT po enem letu od operativnega posega in radioterapije je pokazal kopičenje v predelu telesa vretenca L1 levo; kontrolna MR-preiskava, s prisotno minimalno povišano intenziteto po aplikaciji kontrastnega sredstva, pa je bila brez znakov razširjanja tumorja.

Na zadnji kontroli, 30 mesecev po operaciji, je bilo njegovo splošno počutje dobro, bil je vitalen, aktiven, brez rezidualnih bolečin in brez nevroloških izpadov, razen prisotne hiposenzibilitete po dermatomu T12 desno, kjer smo prekinili živec za dostop do vretenca L1.

Razprava

Preživetje bolnikov z zasevki je v največji meri odvisno od tipa primarnega tumorja. Približno 70 % vseh hrbteničnih zasevkov najdemo v prsni hrbtenici, 20 % v ledveni in 10 % v vratni hrbtenici. Do 40 % bolnikov ima številčne zasevke (8).

Prvo pravo retrospektivno poročilo serije kirurških bolnikov s hrbteničnimi zasevki neznanega izvora v letih 1993 do 2007 (Aizenberg et Co., 2011) govori o tem, da število teh ne vpliva na preživetje, prisotnost ekstraspinalne širitve pa je slab prognostični dejavnik. Povprečno preživetje 51 bolnikov je bilo 15,8 meseca od diagnoze in 8,1 meseca od operacije. Obsežnost resekcije pri operativnem posegu ni vplivala tako na preživetje kot na lokalni recidiv bolezni (5).

Različni točkovniki so v pomoč pri iskanju najboljšega individualnega pristopa k zdravljenju. Upošteva se nevrološki status, mehanično stabilnost hrbtenice, splošno stanje bolnika in občutljivost primarnega tumorja na obsevalno terapijo (Neurologic symptoms, Oncologic assessment, Mechanical instability, Systemic diseases; NOMS-koncept) si lahko olajšamo odločitve glede operativnega zdravljenja. Dva od številnih sistemov točkovanja, s katerimi si pomagamo pri postavljanju prognoze in strategije zdravljenja, sta tudi Tokuhashi-Score (2005) in Bauer-Score (2008), ki izpostavljata biologijo tumorskih rašč (8, 10). Pri zasevkih karcinomov ščitnice, dojke, ledvic in prostate ter limfomih je operativni poseg predviden pred ostalimi zdravljenji (8). Različne ustanove po svetu imajo različne algoritme zdravljenja.

Kirurško naj bi se zdravili bolniki: 1) pri katerih je pričakovati, da bodo preživeli vsaj 6 tednov (6), po nekaterih virih več kot 3 do 6 mesecev (10); 2) s patološkim zlomom oz. hudimi neznoznimi bolečinami, ki ne minejo ob podpornem zdravljenju; 3) s stisnjeno hrbtenjačo oz. progresivnimi nevrološkimi izpadi zaradi radiorezistentnega tumorja; 4) s poslabšanjem nevrološkega stanja oz. z napredovalo lokalno rastjo tumorja med onkološkim zdravljenjem; 5) s segmentno nestabilnostjo in hudimi bolečinami oz. grozečimi nevrološkimi okvarami; 6) zaradi potrebe po dokončni histološki diagnozi (6, 9, 10).

Najpomembnejša cilja kirurškega zdravljenja sta stabilnost hrbtenice in zmanjšanje bolečin ob ohranitvi nevroloških funkcij, torej optimizacija kakovosti življenja bolnika. Razvoj kirurških tehnik in inštrumentov narekuje ventralne in posterolateralne pristope; v primerih, kjer gre za kurativni poseg zaradi solitarne metastaze ali pri dobro prekravljenih

tumorskih raščah, pa bi se naj naredila »en-bloc« spondilektomija s histološko v zdravo izrezanimi robovi (8).

V našem primeru smo uporabili način zdravljenja s široko ekscizijo, ki se uporablja pri primarnih malignomih brez zasevkov in pri posameznih zasevkih karcinomov, kjer je večja verjetnost za daljše preživetje (dojke, prostate, ledvic). Zadnji stabilizaciji hrbtenice je sledila vertebrektomija in vstavev umetnega materiala, intervertebralne kletke. V literaturi najdemo še možnost rekonstrukcije telesa vretenca s kostnim transplantatom ali pa izvedbo vertebroplastike (6, 9). Številna poročila govorijo o 76 do 100 % izboljšanju bolečinske simptomatike ter 50 do 76 % izboljšanju funkcionalnega stanja po resekciji novotvorbe in stabilizaciji segmenta hrbtenice (9). Avtorji priporočajo, naj pri operativnem posegu prisostvuje žilni kirurg in/ali splošni kirurg. Podobni posegi so povezani z visokim deležem komplikacij (kolorektalno; okolica pooperativne rane).

Obsevalna terapija v maksimalnih dozah je omejene uporabe zaradi bližine hrbtenjače, spinalnih ganglijev ali požiralnika. Sama laminektomija (navadno opisana brez stabilizacije) pa v primerjavi z obsevanjem do danes ni pokazala bistvene prednosti, zato se večino zasevkov začetno zdravi prav z obsevanjem. Ghogawala s sodelavci je dokazal, da obstaja zaradi predoperativnega obsevanja signifikantni porast pooperativnih zapletov na rani, vključno z okužbami in z visokim deležem revizijskih operacij s funkcionalnimi izgubami, vse do izgube mobilnosti (8). Bolnika smo predstavili onkologom, ki so se odločili za radioterapijo po operaciji, kar je najbrž privedlo do ustavitve rasti ostanka tumorja.

Na nivoju splošnih in urgentnih zdravnikov je aplikacija steroidov pri lumbagu, brez rentgenske diagnostike oz. brez znanega vzroka za radikulopatijo, strokovno vprašljiva, saj je eden od teh lahko tudi razširjena metastatska bolezen, ki je zajela živčno korenino. V tem primeru lahko pride do onkološkega učinka določenih zasevkov, kot so limfomi in timom, kar ima lahko za posledico nekrozo in neuspešno biopsijo ter zakasnjeno zdravljenje (9).

Zaključek

Izvora zasevka v telesu vretenca L1 do objave tega prispevka še nismo našli. Pregled literature pove, da se ga ne najde niti po opravljeni avtopsiji pri 1 do 5 % bolnikov (4). Najverjetneje gre za urotelni karcinom; v prid temu govorijo zadnje patološke preiskave. PET-CT 13 mesecev po operaciji pokaže kopičenje samo na levi strani L1 vretenca in nikjer drugje v telesu. Bolnik je redno voden pri ortopedu in urologih.

Literatura

- 1 Wibmer C, Leithner A, Hofmann G, Clar H, Kapitan M, Berghold A, et al. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36(23): 1977-86.
- 2 Khan L, Mitera G, Probyn L, et al. Inter-rater reliability between musculoskeletal radiologists and orthopedic surgeons on computed tomography imaging features of spinal metastases. *Curr Oncol* 2011; 18(6): 282-7.
- 3 Victor T. Spinal Metastasis. <http://emedicine.medscape.com/article/1157987-overview>. Updated: Mar 9, 2012.

- 4 Vigorita VJ. Orthopaedic Pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 472-89.
- 5 Aizenberg MR, Fox BD, Suki D, McCutcheon IE, Rao G, Rhines LD. Surgical management of unknown primary tumors metastatic to spine. J Neurosurg Spine 2012; 16(1): 86-92.
- 6 Herkowitz HN, Garfin SR, Bell GR, Balderston RA, Rothman-Simeone. THE SPINE. 6th EDIT, 2011: 1495-506.
- 7 Bilsky MH, Lis E, Raizer J, Lee H, Boland P. The Oncologist 1999; 4: 459-69.
- 8 Akbar M, Ayache A, Eicher M, Klotz M, Wiedenhöfer B, Lehner B. Management der Wirbelsäulenmetastase, Strategien und operative Indikationen. Orthopäde 2012; 41: 632-39.
- 9 Bilsky MH, Lis E, Raizer J, Lee H, Patric B. The Diagnosis and Treatment of Metastatic Spinal Tumor. The Oncologist 1999; 4: 459-69.
- 10 Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, Talac R, Currier BL. Axial Metastatic Bone Disease. Clinical Orthopaedics and related research 2003; 415:165-75.

