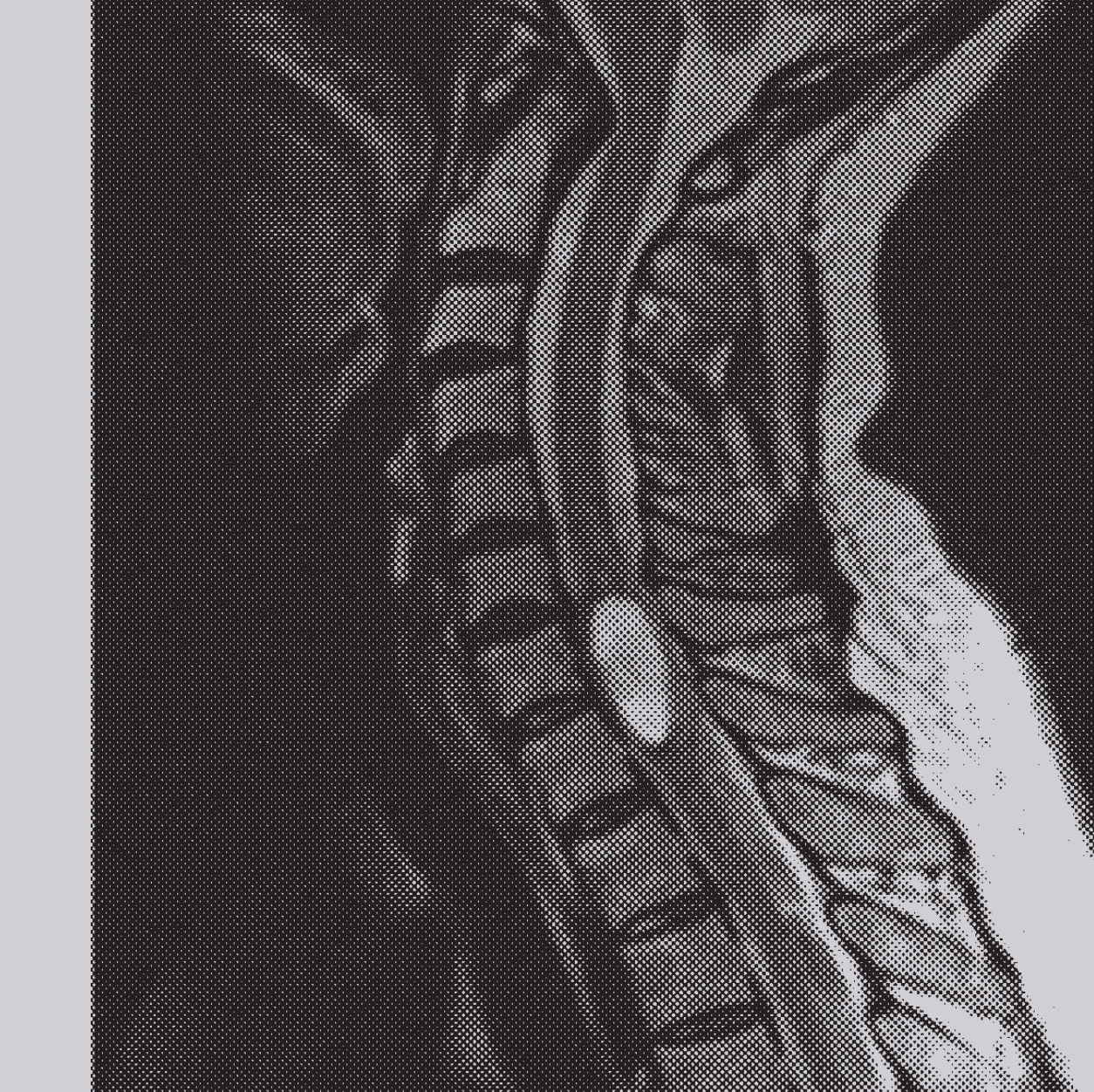




KREŠIMIR ROTIM

TUMORI KRALJEŽNICE

ZBORNİK RADOVA sa znanstvenog simpozija
održanog u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti u Zagrebu 17. travnja 2015.

HRVATSKA AKADEMIJA
ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

KLINIKA ZA NEUROKIRURGIJU
KBC SESTRE MILOSRDNICE



HRVATSKO DRUŠTVO ZA
SPINALNU KIRURGIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

TUMORI KRALJEŽNICE

Urednik

Prof. dr. sc. Krešimir Rotim, dr. med.

Izvršna urednica

Dr. sc. Marta Borić, dr. med.

Recenzenti

Akademkinja Vida Demarin

Prof. dr. sc. Gorazd Bunc, dr. med.

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 000930936.

ISBN 978-953-347-076-4

Tiskano potporom Zaklade Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

Razred za medicinske znanosti

i

KLINIKA ZA NEUROKIRURGIJU KBC SESTRE MILOSRDNICE

Hrvatsko društvo za spinalnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora

TUMORI KRALJEŽNICE

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog u
Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti
u Zagrebu 17. travnja 2015.



HRVATSKO DRUŠTVO ZA
SPINALNU KIRURGIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Zagreb, 2016.

SADRŽAJ

Krešimir Rotim, Ivan Koprek

Pregled i epidemiologija tumora kralježnice	9
Review and Epidemiology of Spine Tumors.....	14

Vanja Bašić Kes, Marijana Lisak

Klinička slika tumora kralježnice.....	15
Clinical Presentation of Spine Tumors.....	23

Tomislav Gregurić, Hrvoje Ivan Pećina

Radiološka dijagnostika tumora kralježnice i kralježnične moždine	25
Radiologic Assessment of Neoplastic Diseases of the Spine and the Spinal Cord...	34

Krešimir Rotim, Darko Stipić

Kirurško liječenje primarnih i metastatskih tumora koštanog dijela kralježnice	35
Surgical Management of Primary and Metastatic Osseous Spine Tumors.....	52

Marta Borić, Krešimir Rotim

Tumori vratnog dijela kralježnice	53
Tumors of the Cervical Spine	61

Zlatko Kolić, Marijana Karlović-Vidaković, Melita Kukuljan, Duje Vukas

Mogućnosti kirurškog liječenja tumora kranio-cervikalnog prijelaza.....	63
Surgical Management of the Tumors in the Occipitocervical Region	75

Tomislav Sajko, Nikolina Sesar, Krešimir Rotim

Intraduralni tumori torakalnog i lumbalnog dijela kralježnice.....	77
Intradural Tumors of Thoracic and Lumbar Spine	88

Matjaž Voršič, Janez Ravnik, Gorazd Bunc, Jaka Košar, Igor Movrin, Alojz Krajnc

Kompleksno kirurško liječenje malignih ekstraduralnih tumora kralježnice	89
Complex Surgical Treatment of Malignant Extradural Spine Tumors.....	94

Leo Pažanin

Patohistološka dijagnostika tumora kralježnice	95
Pathohistological Diagnosis of Spine Tumors.....	111

Marina Zmajević Schönwald

Intraoperacijsko neurofiziološko praćenje operacija tumora kralježnične moždine	113
Intraoperative Neurophysiological Monitoring during Operation of Spinal Cord Tumors	129

Valentina Matijević, Jelena Marunica Karšaj

Fizikalna terapija i rehabilitacija nakon operacija tumora kralježnice	131
Physical Therapy and Rehabilitation after Spine Tumor Operation	137

Lukas Rasulić

Tumori omotača perifernih nerava.....	139
Peripheral Nerve Tumors.....	163

PREDGOVOR

Zbornik koji držite u ruci skup je radova vezanih za temu simpozija Hrvatskoga društva za spinalnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora. Svake godine Društvo nastoji obraditi temu vezanu za kralježnicu – „glavni koštani oslonac trupa nuždan za pokretanje, potporu gornjeg trupa i glave, stabilizaciju zdjelice, stav tijela i zaštitu osjetljivih struktura kralježnične moždine”.

S kirurškog gledišta, najveći napredak postignut u pristupu patološkim promjenama kralježnice jest razvoj minimalno invazivne kirurgije. Prema literaturi te na temelju istraživanja provedenih na egipatskim mumijama, kirurgija kralježnice stara je 5.000 godina. Smatra se da je Hipokrat – zbog svojih brojnih zapisa o principima liječenja bolesti kralježnice – otac kirurgije kralježnice. Primjerice, prva trakcija kralježnice učinjena je, prema Hipokratu, 390. godine prije Krista. Prvu operaciju kralježnice izveo je u 7. stoljeću Paulus od Aegina. Razvoj kirurgije napredovao je jako polako i gotovo obeshrabrujuće. Zahvati su bili ograničeni i uglavnom je bila riječ o dekompresijama, različitim postupcima fuzije te primjenama korektivnih ortoza s odgođenim i stupnjevitim zahvatima. Takvi postupci obično su trajali jako dugo, imali su visok stupanj mortaliteta i morbiditeta te su rezultirali negativnim psihološkim sekvelama. U '80. godina prošlog stoljeća napravljena je prva fiksacija kralježnice metalnim implantatima. Prvi takvi zahvati bili su i dugotrajni, uzrokovali su ekstenzivna oštećenja mekog tkiva te neuralnih i vaskularnih struktura rezultirajući ishemijskim i denervacijskim promjenama.

Kako obično biva, upornost se isplatila i, zahvaljujući tehnološkom razvoju, tijekom zadnjih 20-ak godina postignut je ubrzan i velik napredak u području kirurgije kralježnice. Slikovne metode prikaza i najmanjih struktura kralježnice, a ujedno i patoloških procesa, poput RTG-a, CT-a, MR-a te endoskopije, pridonijele su boljem uvidu u status kralježnice te mogućim kirurškim pristupima. Najveći doprinos u razvoju minimalno invazivne kirurgije kralježnice temelji se na kirurškom instrumentariju. Upravo razvoj instrumentarija za minimalno invazivne pristupe patološkim procesima kralježnice, u kombinaciji sa slikovnim metodama, omogućuje korištenje uskih i anatomskih koridora, što rezultira minimalnim oštećenjem okolnoga tkiva, kraćim trajanjem operacije i bržim oporavkom.

Kao Društvo, prva dva simpozija posvetili smo prednostima i nedostacima minimalno invazivne kirurgije kako bi se i šira medicinska javnost upoznala s novim metodama. Ovog puta naš fokus bio je ciljan – tumori kralježnice. Riječ je o relativno rijetkom patološkom supstratu koji se često dijagnosticira kada već postoje neurološka oštećenja. Cilj nam je bio naglasiti važnost ranog prepoznavanja simptoma i znakova tumora kralježnice te primjene metoda dijagnosticiranja i liječenja u sklopu multidisciplinskog pristupa. Upravo je tako koncipiran i ovaj zbornik, za koji se nadam da će svakom tko ga nastavi listati biti vrijedan izvor informacija o tumorima kralježnice.

Krešimir Rotim

PREGLED I EPIDEMIOLOGIJA TUMORA KRALJEŽNICE

Krešimir Rotim*, Ivan Koprek**

Sažetak

Tumori kralježnice i kralježnične moždine rijetke su, ali vrlo ozbiljne bolesti koje su još uvijek, uz brojne kontroverze oko prevalencije, prognoze i optimalnog liječenja, dijagnostički izazov. U zadnjih nekoliko desetljeća tehnološki napredak ostavio je trag i u liječenju te vrlo heterogene skupine neoplazija. Tumori kralježnice obuhvaćaju širok spektar histološki različitih lezija koje, u odnosu na kralježničnu moždinu, mogu biti smještene u tri anatomska odjeljka: intramedularnom, intraduralnom ekstramedularnom i ekstraduralnom. Metastatski tumori kralježnice 40 su puta češći od primarnih, mogu se naći u sva tri anatomska odjeljka, ali najčešće su ekstraduralni. Ti tumori prezentiraju se sporoprogredirajućim simptomima koji nastaju kao posljedica kompresije, a ne invazije, kralježnične moždine.

Magnetska rezonancija (MR) danas je neizostavna dijagnostička pretraga za tumore kralježnice i kralježnične moždine. Svrha liječenja jest otklanjanje kompresivnog učinka na živčane strukture. Radikalna kirurška zahvat metoda je izbora kada je to moguće. Radijacijska terapija primjenjuje se u većini centara. Radiokirurgija (gama-nož) posljednjih godina dobiva na važnosti. Najvažnije je rano prepoznavanje simptoma i znakova spinalnih tumora, rana radiološka dijagnostika, dobivanje konačne patohistološke dijagnoze biopsijom ili primarnom ekscizijom te pravodobno započinjanje kirurškog ili adjuvantnog liječenja.

Ključne riječi: epidemiologija; kralježnica; tumori.

Tumori kralježnice i kralježnične moždine rijetke su, ali vrlo ozbiljne bolesti koje su još uvijek dijagnostički izazov zbog ispreplitanja kliničkih simptoma i složene anatomije tih struktura, te danas u literaturi postoje brojne kontroverze oko prevalencije, prognoze i optimalnog liječenja. Riječ je o vrlo heterogenoj skupini neoplazija, a u posljednjih pet desetljeća opća smrtnost i pobol uzrokovani tim tumorima drastično su smanjeni [1]. Napretkom u ranoj dijagnostici suvremenim slikovnim metodama i sofisticiranom preoperativnom evaluacijom

* Prof. dr. sc. Krešimir Rotim, Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, neuroklinika@kbsm.hr

** Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice

te uporabom modernih neurokirurških instrumenata kao što je intraoperativno elektrofiziologijsko nadziranje, kirurški mikroskop i ultrazvučni aspirator, koji omogućuju agresivniji pristup tumoru, ali i poboljšanom sistemskom terapijom te dostupnošću novih implantata i biomaterijala, postigli smo smanjenje kirurškog morbiditeta i poboljšanje kratkoročne i dugoročne prognoze i ishoda liječenja [2,3].

Povijest neurokirurškog liječenja tumora kralježnične moždine nije duga. Nakon što je dr. Villiam Gower, samo na osnovi neurološkog pregleda, ne samo dijagnosticirao tumor nego ga i precizno lokalizirao, Sir Victor Horsley 1888. je načinio laminektomiju i prvu resekciju intraduralno ekstramedularno lokaliziranog tumora, najvjerojatnije meningeoma, uz zadovoljavajući ishod liječenja. Elsberg-Renzi bio je 1907. g. prvi kirurg koji je uspješno izvršio resekciju intramedularnog tumora. Dandy je 1919. g. u kliničku praksu uveo pneumomijelografiju znatno poboljšavši dijagnostiku i lokalizacijsku pouzdanost, a Sicard je 1921. uveo mijelografiju s kontrastom. U terapijskom smislu uvođenje bipolarne koagulacije u standardnu operacijsku tehniku (Greenwood, 1940.) značilo je znatan napredak omogućujući dodatnu poštedu živčanih struktura. Prva uporaba kirurškog mikroskopa u kirurgiji kralježnične moždine (Kurze, 1964.) definitivno je označila početak primjene standardne neurokirurške tehnike kakva se primjenjuje i danas [4,5]. Postupno uvođenje novih neuroradioloških tehnika (CT, MR) omogućilo je ne samo dijagnosticiranje i lokaliziranje lezija nego i prijeoperacijsko pouzdano prepoznavanje vrsta tumora. Najzad, potrebno je istaknuti da su suvremene metode neurofiziološkog intraoperacijskog nadziranja (somato-senzorni evocirani potencijali, SSEP) omogućile dopunsku sigurnost kirurgu za vrijeme operacije omogućujući slobodniji rad tijekom resekcije, bez opasnosti od mogućeg daljnjeg oštećenja već kompromitiranih neuroloških funkcija.

Tumori kralježnice obuhvaćaju širok spektar histološki različitih lezija koje, u odnosu na kralježničnu moždinu, mogu biti smještene u tri anatomska odjeljka: intramedularnom, intraduralnom ekstramedularnom i ekstraduralnom. Tumori koji se nalaze u intramedularnom prostoru potječu iz kralježnične moždine, intraduralni ekstramedularni tumori potječu iz okolnih leptomeninga, a ekstraduralni tumori iz ekstraduralnih mekih tkiva i koštanih struktura, ali se mogu širiti i u kralježnični kanal te sekundarno zahvatiti neuralne strukture. Sva tri anatomska odjeljka mogu također biti sekundarno zahvaćena metastatskim procesom (pluća, dojka, prostata, bubrezi i štitnjača najčešći su izvor metastaza, osobito ako je riječ o adenokarcinomima) koje limfnim tokovima ili krvlju (veoma rijetko metastaze se šire i likvorskim putevima) bivaju doplavljene u spinalni kanal i tu nastavljaju svoj rast. Osim njih, mogu se naći i sistemski limforetikularni

malignomi (limfomi, mijelomi), tumori leukemijskog podrijetla itd. Metastatski tumori kralježnice 40 su puta češći od primarnih, čine oko 97% svih tumora kralježnice i kralježnične moždine, mogu se naći u sva tri anatomska odjeljka, ali najčešće su ekstraduralni. Lokalizacija same lezije može biti indikativna kada je u pitanju njezina priroda. Tako većina malignih tumora, primarnih i metastatskih, nastaje više sprijeda, zahvaćajući tijelo kralješka te jedan ili oba pedikula, dok stroga stražnja lokalizacija upućuje na dobroćudnu leziju, čak kada je njome zahvaćeno više segmenata kralježnice [2,5,6].

Razlog nastanka primarnih tumora nije poznat, a kod nekih su se uspjeli identificirati genski defekti. Podjela tumora kralježnice i kralježnične moždine na anatomske odjeljke korisna je jer simptomi, radiološke karakteristike, planiranje i liječenje te kirurški pristup tim tumorima uvelike ovise o zahvaćenosti pojedinog odjeljka, a manje o histološkim značajkama tih tumora.

Osim navedene podjele tumori kralježnice i kralježnične moždine mogu se podijeliti i na tumore kraniocervikalnog prijelaza, cervikalnog, torakalnog i lumbosakralnog segmenta te torakolumbalnog prijelaza.

Epidemiološki su podaci o incidenciji i prevalenciji primarnih tumora kralježnice oskudni, većinom nisu suvremeni nego se baziraju na starim kirurškim serijama. Smatra se da godišnja incidencija iznosi 2,5 – 8,5 slučajeva na 100.000 osoba. Spinalni tumori češće se javljaju u mladima i osoba srednje životne dobi. Intramedularni spinalni tumori čine otprilike 2 – 4,5% svih tumora središnjega živčanog sustava. Za razliku od intrakranijskih tumora središnjega živčanog sustava, većina primarnih tumora kralježnične moždine histološki je benigna, odnosno niskog stupnja malignosti. Najčešći su tipovi intramedularnih spinalnih tumora ependimomi, astrocitomi i hemangioblastomi, a ekstramedularnih tumora menigeomi i tumori ovojnica živčanih korjenova.

Procjenjuje se da intramedularni tumori u odrasloj populaciji čine 20% svih primarnih spinalnih tumora, a ekstramedularni intraduralni ili ekstraduralni 80%. Ependimomi su najčešća vrsta intramedularnih tumora (40 – 60%), a prosječna je dob oboljelih 35 – 40 godina. Procjenjuje se da je u pedijatrijskoj populaciji 36% spinalnih tumora intramedularno, 24% ekstramedularno intraduralno, a 24% ekstraduralno. Astrocitomi su najčešća vrsta tumora te čine oko 60% pedijatrijskih intramedularnih tumora, a prosječna je dob oboljelih 5 – 10 godina [3,7].

Klinička slika koštanih tumora koji se šire u kralježnični kanal ima značajke sporoprogredirajućih simptoma koji nastaju kao posljedica kompresije, a ne invazije, kralježnične moždine s početnim, pretežno motoričkim gubitkom koji slijedi progresivna disfunkcija sfinktera te rastući senzorni gubitak. Ipak, početkom ere primjene magnetske rezonancije klinička slika razvijena do po-

stavljanja dijagnoze bitno se promijenila. Najčešći inicijalni simptom jest lokalna bol dužinom spinalne osi, koja je najakutnija u koštanom segmentu neposredno uz tumor. Tipično je da je bol jača u ležećem položaju, kada se zbog venske kongestije dodatno isteže duralna vreća i uzrokuje karakteristične noćne bolove. Slabost nogu najčešće se najprije manifestira promjenama u hodu, a slijede je radikularna bol (javlja se u otprilike 10% pacijenata i najčešće je ograničena na jedan-dva dermatoma), parestezije, bolne disestezije i, rijetko, disfunkcije sfinktera. Različite vrste spinalnih tumora mogu se prezentirati ponešto drugačijom kliničkom slikom. Tako naprimjer klinička prezentacija rijetkih malignih astrocitoma uključuje naglije nastale poremećaje hoda i bol čiji se intenzitet naglo pojačava. Cervikalne ependimome karakteriziraju bilateralne simetrične disestezije. Kao što se može očekivati, anatomska lokalizacija tumora korelira s kliničkom slikom. Tako se tumori cervikalnog segmenta mogu prezentirati tortikolisom, a tumori torakalnog segmenta skoliozom. Disfunkcija sfinktera smatra se kasnim znakom progresije tumora, osim kada su tumorom zahvaćeni *conus medullaris* i *cauda equina*. Hidrocefalus je često komplikacija intramedularnih tumora u male djece, najvjerojatnije zbog velike sekrecije proteina u cerebrospinalnu tekućinu.

Magnetska rezonancija (MR) preferirana je dijagnostička pretraga za tumore kralježnice i kralježične moždine zbog svoje neinvazivnosti i mogućnosti izvrsne anatomske razlučivosti za spinalni kanal i kralježničnu moždinu. MR s kontrastom (gadolinij) sa sagitalnim i aksijalnim rekonstrukcijama u T1 i T2 vremenu esencijalni je element za preoperativno planiranje. Kontrastno sredstvo pomaže u razlikovanju cista ili sirinksa od neoplazije i omogućuje raspoznavanje granica neoplazije. U slučaju ograničenosti primjene MR-a, CT mijelografija sljedeća je tehnika izbora. Digitalna supstrakcijska angiografija može prikazati odnose tumora s hranećim arterijama i odvodnim venama, ali i omogućiti planiranje intervencija poput embolizacije, a osobito je bitna kod vaskularnih tumora poput hemangioblastoma [6].

Svrha liječenja jest otklanjanje kompresivnog učinka na živčane strukture. Što dulje kompresija traje, oporavak je sporiji i nepotpuniji. Poseban oprez potreban je kod metastatskih tumora čiji je rast brz i progresivan, a razvoj neurološkog deficita iznenađan i često konačan. Već za vrijeme dijagnostičke obrade preporučuje se početi s administriranjem antiedematozne terapije (kortikosteroidi) koja će smanjiti upalne efekte (vazogeni perifokalni edem) i privremeno olakšati simptome te dovesti do prolaznog neurološkog poboljšanja. Radikalan kirurški zahvat metoda je izbora kada je to moguće da se ne ugroze okolne živčane strukture, a nerijetko su nakon otklanjanja tumora i okolnih potpornih struktura kralježnice nužne stabilizacijske operacije. Radijacijska terapija primjenjuje

se u većini centara, te je kod metastatskih tumora već dugi niz godina etablirana procedura koja je dokazala svoju vrijednost, napose kod radiosenzitivnih tumora (mijelomi, limfomi, karcinomi prostate), a kemoterapija u liječenju primarnih spinalnih tumora ima ograničenu vrijednost [7]. Radiokirurgija (gama-nož) posljednjih godina dobiva na važnosti, pogotovo u liječenju biološki agresivnih tumora, kod kojih potpuna kirurška resekcija nije moguća, kao i kod tumora kod kojih je nastupila rekurencija ubrzo nakon operacije.

I dalje je teško izravno uspoređivati protokole liječenja za različite vrste tumora jer su njihovi individualni brojevi mali, a klinička prezentacija često se razlikuje. Uz to, kako se adjuvantna terapija poboljšava i evoluira, smanjuje se mogućnost usporedbe novih rezultata liječenja s donedavnim. Ipak, jasno je da kod pomno odabranih pacijenata kirurško liječenje nudi najveću šansu za funkcionalno poboljšanje, smanjenje boli, a u nekim slučajevima i izlječenje od bolesti. Upravo zbog toga, vrlo je važno rano prepoznavanje simptoma i znakova spinalnih tumora, rana radiološka dijagnostika, dobivanje konačne patohistološke dijagnoze biopsijom ili primarnom ekscizijom te pravodobno započinjanje kirurškog ili adjuvantnog liječenja prema vrsti tumora i stanju pacijenta kod prezentacije.

Tablica 1. Najčešći tumori kralježnice i kralježnične moždine prema položaju u pojedinim anatomske odjeljcima

EKSTRADURALNI		INTRADURALNI– EKSTRAMEDULARNI	INTRAMEDULARNI
BENIGNI	MALIGNI		
Hemangiom	Metastaze	Tumori živčanih stanica (Schwannom, neurofibrom)	Ependimom
Osteoblastom	Mijelom	Meningeom	Miksopapilarni ependimom
Osteokondrom	Limfom	Paragangliom	Astrocitom
Eozinofilni granulom	Osteosarkom	Lipom	Hemangioblastom
Lipom	Ewingov sarkom	Metastaze (leptomeningealno)	Paragliom
Tumor divovskih stanica	Kordom	Epidermoidna cista	Kavernom
Osteoidni osteom	Kondrosarkom	Dermoidna cista	Metastaze
Aneurizmataska koštana cista		Teratom	Limfom
Enkondrom		Neuroblastom	

Literatura

- [1] Herkovitz i sur.: Rothman-Simeone: The Spine, Sixth edition; Elsevier Saunders 2011.
- [2] Morrey BF: Master Techniques in Orthopaedic Surgery; Third Edition, Wolters Kluwer I Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [3] Packer RJ i sur.: Neuro-oncology, First Edition; Wiley-Blackwell, 2012.
- [4] Benzel EC i sur.: Spine Surgery: Third Edition; Elsevier Saunders 2012.
- [5] Šimunović VJ: Neurokirurgija, Medicinska naklada, 2008.
- [6] Bešenski N, Janković S.: Klinička neuroradiologija kralježnice i kralježnične moždine; Medicinska naklada, 2013.
- [7] Winn HR: Youmans neurological surgery, Sixth Edition, Saunders Elsevier, 2011.

Summary

Review and Epidemiology of Spine Tumors

Tumors of the spine and spinal cord are rare, but very serious disease that still pose a diagnostic challenge with many controversies about the prevalence, prognosis and optimal treatment. In the past few decades technological progress left a mark in the treatment of this very heterogeneous group of tumors. Tumors of the spine include a wide range of different histological lesions that can be found in relation to the spinal cord in the three anatomical compartments: intramedullary, intradural-extramedullary, and extradural. Metastatic tumors of the spine are 40 times more common than primary, can be found in all three anatomical sections, but the most common are extradural. These tumors present themselves with slowly progressive symptoms that occur as a result of compression, rarely invasion, of the spinal cord.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the indispensable diagnostic method for tumors of the spine and spinal cord. The purpose of treatment is to eliminate the effect of compression on the neural structures. Radical surgery is the method of choice when possible. Radiation therapy is applied in most centers. Radiosurgery (gamma-knife) is gaining in importance. Early recognition of signs and symptoms of spinal tumors, early radiologic workup, final histopathological diagnosis by biopsy or excision, surgical or adjuvant treatment is of greatest importance in the treatment of this lesions.

Keywords: epidemiology; spine; tumors.

KLINIČKA SLIKA TUMORA KRALJEŽNICE

Vanja Bašić Kes*, Marijana Lisak**

Sažetak

Najčešći tumori kralježnice (spinalni tumori) dijele se na intraduralne (ekstramedularne i intramedularne) te na ekstraduralne tumore. Godišnja incidencija spinalnih tumora procjenjuje se na 2,5 – 8,5 slučajeva na 100.000 osoba. U kliničkoj slici tumora kralježnice dominiraju tzv. spinalni sindromi, koji uključuju neurološki deficit uzrokovan transverzalnim oštećenjima kralježnične moždine s ispadom motornih, osjetnih i vegetativnih funkcija te kompresijom spinalnog segmenta i pripadajućih spinalnih korijena (akutne i subakutne transverzalne kompresivne mijelopatije), i bol s neuropatskom komponentom (križobolja s radikulopatijom). Transverzalna oštećenja kralježnične moždine mogu biti potpuna ili nepotpuna (transverzalno oštećenje polovice kralježnične moždine, zatim prednje, centralno ili posteriorno oštećenje kralježnične moždine te sindrom konusa i sindrom konjskog repa (sindrom kaude ekvine / *caudae equinae*). Transverzalna mijelopatija ili potpuno oštećenje kralježnične moždine označava gubitak svih osjetnih, motoričkih i autonomnih funkcija ispod razine lezije, paraplegiju ili tetraplegiju, ovisno o visini oštećenja kralježnice. Simptomatologija nepotpunih transverzalnih oštećenja kralježnice ovisi o segmentnoj lokalizaciji. Dob bolesnika i lokalizacija važni su parametri u diferencijalnoj dijagnostici spinalnih tumora koja uključuje vaskularne, traumatske te razne upalne i autoimune poremećaje. Pravovremena dijagnoza i liječenje primarnih tumora kralježnice znatno određuju tijek i prognozu bolesti. U neurološkoj diferencijalnoj dijagnostici spinalnih tumora potrebno je razmotriti brojne degenerativne procese kralježnice, infekcije, mišićna naprezanja i neoplastične procese. Uz temeljitu anamnezu, detaljan organsko-neurološki pregled te neuroradiološku i neurofiziološku dijagnostiku, moguće je pravovremeno uspostaviti odgovarajuću dijagnozu i započeti liječenje bolesnika.

Ključne riječi: spinalni tumori; spinalni sindromi; transverzalna mijelopatija.

* Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med., Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, vanjakes@net.hr

** Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice

Tumori kralježnice

Tumori kralježnice (spinalni tumori) pojavljuju se rjeđe od moždanih tumora, a godišnja incidencija procjenjuje se na 2,5 – 8,5 slučajeva na 100.000 osoba. Spinalni tumori češće se javljaju u mladim i osoba srednje životne dobi. Najčešće se dijele na: intraduralne (ekstramedularne, intramedularne) i ekstraduralne tumore. Intraduralni ekstramedularni tumori najčešće su benigni i sporoprogresivni tumori (neurinomi [švanomi, neurofibromi] i meningeomi), dok su intramedularni tumori uglavnom maligni (ependimom, astrocitom, hemangioblastom) ili metastaze. Primarni tumori (osteoblastom, osteohondrom, hondrosarkom, multipli mijelom) ili metastaze koštanog dijela kralježnice najčešći su ekstraduralni tumori [2,19].

Klinička slika tumora kralježnice

U kliničkoj slici tumora kralježnice dominira neurološki deficit uzrokovan transverzalnim oštećenjima kralježnične moždine s ispadom motornih, osjetnih i vegetativnih funkcija, kompresijom spinalnog segmenta i pripadajućih spinalnih korijena (akutne i subakutne transverzalne kompresivne mijelopatije) te bol s neuropatskom komponentom (križobolja s radikulopatijom). Transverzalna oštećenja kralježnične moždine ili tzv. spinalni sindromi mogu biti potpuni ili nepotpuni. Nepotpuna oštećenja kralježnične moždine obuhvaćaju transverzalno oštećenje polovice kralježnične moždine, zatim prednje, centralno ili posteriorno oštećenje kralježnične moždine te sindrom konusa i sindrom konjskog repa (sindrom kaude ekvine). Simptomatologija tumora kralježnice ovisi o segmentnoj lokalizaciji. Kod lezija u vratnom segmentu javlja se bol u vratu, radikularna bol i parestezije gornjih ekstremiteta. Ako je lezija u području velikog foramena, često su zahvaćeni donji kranijalni živci. Za torakalni segment karakteristična je visina osjetnog poremećaja, dok su za lumbo-sakralni segment karakteristične radikularne boli, motorička slabost i osjetni poremećaji funkcije donjih ekstremiteta. U području konusa i kaude ekvine javlja se bol u donjem dijelu leđa, u području rektuma i u nogama, anestezija u području sjedećih struktura (jahaćih hlača) te disfunkcija mokraćnog mjehura i stolice.

POTPUNO (KOMPLETNO) OŠTEĆENJE KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Kompletno oštećenje kralježnične moždine (transverzalna mijelopatija) označava gubitak svih osjetnih, motoričkih i autonomnih funkcija ispod razine lezije, paraplegiju ili tetraplegiju, ovisno o visini oštećenja kralježnice. Ako je lezija prisutna u području cervikalne intumescencije, javlja se spastička paraplegija ispod

oštećenja, s karakteristikama oštećenja gornjeg motoneurona, potpun gubitak osjeta ispod razine oštećenja te poremećaj funkcije sfinktera i genitalnih funkcija. Ako je lezija u području torakalne kralježnice, javlja se oštećenje motoričkih i osjetnih funkcija gornjih ekstremiteta, spastična paraplegija donjih ekstremiteta s ispadom osjetnih funkcija ispod razine oštećenja i poremećajem funkcije sfinktera. Diferencijalnodijagnostički u obzir treba uzeti traumatu, kompresiju kralježnične moždine, akutni mijelitis, virusni mijelitis, transverzalni mijelitis i multiplu sklerozu.

NEPOTPUNA (INKOMPLETNA) OŠTEĆENJA KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Centralno oštećenje kralježnične moždine

Kod centralnog oštećenja kralježnične moždine zahvaćeni su ukriženi spinalni putevi te kortikospinalni i vegetativni putevi. Klinički nalaz obuhvaća segmentnu disocijaciju osjeta (oštećenje površinskog osjeta (analgezija, termoanestezija) u dermatomu koji odgovara zahvaćenom segmentu kralježnične moždine, uz relativnu očuvanost finog taktilnog osjeta; duboki je osjet očuvan, a prisutan je ispad motorike (progresivna spastična parapareza). Diferencijalnodijagnostički je značajna siringomijelija, cistično proširenje centralnog kanala ili hematomijelija.

Oštećenje anteriornih dijelova kralježnične moždine

Kod oštećenja anteriornih dijelova kralježnične moždine obostrano su zahvaćeni prednji rogovi te kortikospinalni, spinalni i autonomni putevi. Oštećenja se mogu javiti u smislu bilateralne flakidne motoričke slabosti, gubitka osjeta boli i temperature te autonomnih funkcija, dok su duboki osjet i propriocepcija neoštećeni. Diferencijalnodijagnostički je značajna akutna okluzija prednje spinalne arterije.

Transverzalno oštećenje polovice kralježnične moždine (Brown-Sequardov sindrom)

Transverzalno oštećenje polovice kralježnične moždine ili tzv. Brown-Sequardov sindrom uključuje ipsilateralnu spastičku motoričku parezu ispod razine oštećenja (hemipareza, monopareza), s ipsilateralnom facilitacijom miotatskih refleksa, patološkim refleksima, gubitkom trbušnih refleksa, ipsilateralnim ispa-

dom propriocepcije te ipsilateralnim ispadom vegetativnog sustava, uz kontralateralni gubitak površnog osjeta i flakcidnu slabost u miotomu u visini lezije. Diferencijalnodijagnostički u obzir treba uzeti traumu, lezije u multiploj sklerozi, kompresiju moždine, akutnu demijelinizirajuću encefalomijelopatiju i cervikalnu spondilomijelopatiju.

Oštećenje stražnjih funikula

Oštećenje stražnjih funikula (lemniskalni put) zahvaća obostrano stražnje kolumne uz gubitak proprioceptivnog osjeta (kinestezija, posturalni osjet, osjet duboke boli), osjetnu ataksiju, gubitak miotatskih refleksa, Lhermitteov znak i parestezije, dok je površinski osjet neoštećen. Diferencijalnodijagnostički su značajni subakutna kombinirana degeneracija, *tabes dorsalis*, paraneoplastični poremećaj i Friedrichova ataksija.

Oštećenje kaude ekvine

Dominantan simptom u oštećenju kaude ekvine jest spontana bol radikularnog karaktera, unilateralna ili asimetrična, koja se širi prema perineju, bedru, nogama, stražnjici ili mokraćnom mjehuru u distribuciji sakralnih živaca. Javlja se osjetni ispad u području jahaćih hlača (S3 – S5 dermatom), unilateralno, asimetrično, bez disocijacije osjetnog ispada. Motorički je ispad asimetričan, a simptomi mokraćnog mjehura i rektuma pojavljuju se kasno i slabog su intenziteta.

Diferencijalna dijagnoza transverzalnih oštećenja kralježnične moždine

Spinalni tumori razvijaju se postupno, a zatim nastupa brz razvoj i progresija kliničkih ispada do paraplegije ili čak tetraplegije, ovisno o visini spinalnih segmenata koji su zahvaćeni tumorom, stoga u diferencijalnoj dijagnozi akutne simptomatologije treba uzeti u obzir akutni upalni mijelitis. Bol i neurološki deficit (transverzalna potpuna i nepotpuna oštećenja kralježnične moždine) najčešći su prezentirajući simptomi spinalnih tumora. Dob bolesnika i lokalizacija važni su parametri u diferencijalnoj dijagnostici spinalnih tumora. Spinalni tumori većinom su lokalizirani u srednjem torakalnom segmentu, a karakterizirani su subjektivnim osjećajem stezanja i pritiska u prsištu. Najčešći neurološki ispad jest paraplegija uz osjetnu razinu koja odgovara visini oštećenja te inkontinenciju/retenciju. U diferencijalnoj dijagnozi važan je spinalni infarkt i spinalna trauma te upalni autoimuni poremećaji (npr. multipla skleroza) koji često zahvaćaju vratni dio kralježnične moždine i karakterizirani su simptomima transverzalnog mijelitisa te su najčešće praćeni iritativnim osjetnim simptomima (parestezije).

Klinička slika i diferencijalna dijagnoza intramedularnih tumora

Intramedularni tumori većim su dijelom maligni tumori, najčešće ependimom i astrocitom te hemangioblastom. Tumori daju simptome u nekoliko segmenata kraljeznične moždine kojima se protežu, a simptomi ovise o specifičnim karakteristikama zahvaćenog spinalnog segmenta. Benigni intramedularni tumori vrlo su rijetki, a češće su ostale intramedularne ciste i lezije (siringomijelija, transverzalni mijelitis ili lezije u multiploj sklerozi) [1,8,11,14,15,18,19]. U diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir intramedularni apsces, tuberkulom, sarkoidozu i metastaze meduloblastoma. Intramedularni tumori često se javljaju u vratnom i torakalnom segmentu ili, nešto rjeđe, u području konusa, a klinička slika obuhvaća transverzalna oštećenja kralježnice (najčešće centralno, a može se javiti i sindrom konusa i kaude) s ispadom motorike, osjeta i vegetativnih funkcija te bol.

Ependimom je najčešći intramedularni tumor u odraslih (čini oko 60% spinalnih glioma). U dobi 30 – 50 godina podjednako se javlja u žena i muškaraca, i to najčešće u području vratne kralježnice i konusa [4,5]. Tumor koji potječe iz ependimalnih stanica centralnog kanala i iz filuma terminale često obilježavaju cistična degeneracija i krvarenja te, uz simetričnu intramedularnu ekspanziju, uzrokuje zadebljanje kraljeznične moždine i eroziju kralježaka. Klinička slika uključuje potpuno ili nepotpuno transverzalno oštećenje kralježnice (centralno oštećenje kraljeznične moždine, sindrom konusa i kaude ekvine) uz ispad motorike, osjeta i vegetativnih funkcija te bol.

Astrocitom je drugi najčešći intramedularni tumor, a uglavnom se javlja u dobi 20 – 40 godina. Potječe iz stanica astrocita, a većinom se javlja u cervikalnom i torakalnom segmentu kralježnice. Cistične formacije unutar tumora i sirinks često su povezani, a u dječjoj dobi tumor se povezuje sa skoliozom. Klinička slika slična je onoj u bolesnika s ependimomom, pa je u diferencijalnoj dijagnostici potrebno učiniti biopsiju tumora.

Hemangiom je treći najčešći intramedularni tumor te čini 2 – 6% svih intramedularnih tumora [6,13]. Javlja se u dva oblika, kao benigna solitarna vaskularna lezija (sporadično) ili u obliku multiplih lezija (von Hippel-Lindauov sindrom). Najčešće se javlja u torakalnom segmentu (50%), a zatim u vratnom segmentu (40%). Klinička slika obuhvaća potpuno ili nepotpuno transverzalno oštećenje kraljeznične moždine (prednje oštećenje, Brown-Sequard) s ispadom motorike, osjeta i vegetativnih funkcija te bol. Rijetko uzrokuju subarahnoidno krvarenje (SAH) ili hematomijeliju.

Intramedularne metastaze javljaju se rijetko, a primarno sijelo najčešće su dojke, pluća, limfom, maligni melanom, leukemija [3,16,17]. U bolesnika s pozna-

tom malignom bolesti primarni simptom spinalne kompresije jest bol (križobolja). Dominirana funikularna neuropatska bol, tj. centralni tip difuzne žareće intenzivne boli s nepotpunom lokalizacijom. Bol je kontinuirana, pogoršava se noću i ne smanjuje se u mirovanju te je povezana s ostalim znakovima maligne bolesti. U patofiziologiji neuropatske boli važnu ulogu ima periferna i središnja senzitivizacija te aktivnost neurona širokoga dinamičkog raspona u dorzalnom rogu leđne moždine, što uzrokuje širenje boli izvan žarišta. Često je uključen i simpatički živčani sustav jer povišena koncentracija noradrenalina povećava bolnu osjetljivost preko regionalnih vazomotornih i sudomotornih promjena, dok acetilkolin može povećati lokalnu kontrakciju mišića.

Klinička slika i diferencijalna dijagnoza ekstramedularnih tumora

Ekstramedularni tumori intraduralne lokalizacije najčešće su relativno benigni tumori – neurinomi (neurofibromi, švanomi) i meningeomi, rjeđe epidermoidni tumori, dermoidne ciste, lipomi ili teratomi [7,9,10,12]. Švanomi i neurofibromi najčešći su ekstramedularni intraduralni tumori, a javljaju se sporadično i u bolesnika s neurofibromatozom tipa II. Potječu iz dorzalnih osjetnih i ventralnih motornih korjenova cervikalnog i lumbalnog, rjeđe torakalnog, segmenta, a prezentiraju se radikularnim bolovima i mijelopatijom. Meningeomi su drugi najčešći ekstramedularni intraduralni tumori koji se najčešće javljaju u torakalnom segmentu (postero-lateralno), a rjeđe u cervikalnom segmentu (anteriorno). Klinička slika obuhvaća nepotpuna transverzalna oštećenja kralježnične moždine s motoričkim, osjetnim i vegetativnim ispadom te radikularni bol zbog kompresije i oštećenja spinalnih živaca. Radikularni bol obilježava dermatomska distribucija boli i osjetnog poremećaja, parestezije, hipoestezija ili anestezija u inervacijskom području određenog spinalnog korijena. Miotomska distribucija motoričkog poremećaja označava oštećenja motoričkog korijena koja uzrokuju motoričke ispade, koji pak odgovaraju radikularnoj ili segmentnoj inervaciji mišića. U diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir hernijaciju diska, spondiloza i upalu.

Spinalne arteriovenske malformacije (AVM) dijele se prema tipovima na: tip I (perimedularna AV-fistula), tip II (intramedularna-glomus tip malformacija), tip III (juvenilna-intramedularna i ekstramedularna malformacija), tip IV (izravna ekstramedularna AV-fistula). Najčešće su lokalizirane u cervikalnom i torakalnom segmentu, a često se manifestiraju nespecifičnim i kroničnim kliničkim simptomima (radikularna bol, osjetni i motorički ispadi donjih ekstremiteta, vegetativni poremećaji te sporoprogresivna mijelopatija, zbog kompresije kralježnične moždine). Akutni klinički simptomi diferencijalnodijagnostički

mogu ukazivati na infarkt kralježnične moždine, hematomijeliju, spinalni SAH ili epiduralno krvarenje, a potrebno je isključiti ekstraduralne metastaze i apsces.

Spinalne duralne AV-fistule najčešće su smještene perimedularno na površini kralježnične moždine. Najčešće je riječ i o stečenoj malformaciji koja se češće javlja u muškaraca, a simptomi su izraženi u srednjoj i starijoj dobi. Spinalne duralne AV-fistule najčešće su lokalizirane u torakolumbalnom prijelazu, intraduralno u blizini spinalnih korijena, ponekad u blizini velikog foramina. Simptomi se javljaju simetrično ili asimetrično, a javlja se i kronična progresivna mijelopatija (zbog venske kongestije i edema kralježnične moždine), radikularna i neuropatska bol u nogama, u području perineuma i u analnoj regiji uz disfunkciju mokraćnog mjehura, motorička slabost (dipareza/parapareza) te ispad osjeta. Simptomi se pogoršavaju u hodaњу i stajaњу te mogu imitirati pseudoklaudika-cijske simptome zbog spinalne stenoze.

Klinička slika i diferencijalna dijagnoza ekstraduralnih tumora

Ekstraduralni tumori potječu is kostiju kralježaka, intervertebralnih disko-va i okolnoga mekog tkiva. Javljaju se rijetko, tipično u populaciji mlađih osoba i sporoprogresivnog su tijeka. Primarni benigni ekstraduralni tumori jesu hemangiom, osteoidni osteom i osteohondrom, a maligni tumori hondrom, limfom i sarkom (osteosarkom, hondrosarkom, multipli mijelom). Sekundarni ekstraduralni tumori su metastaze. Simptomatologija ekstraduralnih tumora obuhvaća: bol, metastatsku epiduralnu kompresiju kralježnične moždine, motorički ispad (naglo nastala pareza ili paraliza donjih ekstremiteta), osjetni ispad i inkontinenciju. Diferencijalnodijagnostički u obzir treba uzeti degenerativne bolesti kralježnice, epiduralni apsces i kronični adhezivni arahnoiditis.

Zaključak

Pravovremena dijagnoza i liječenje primarnih tumora kralježnice bitno određuju tijek i prognozu bolesti. Iako su primarni tumori kralježnice rijetki i čine manje od 5% svih koštanih neoplazmi, metastatska bolest kralježnice mnogo je češća. Neoplastične bolesti često se prezentiraju križoboljom koja se teško razlikuje od benigne boli, što je izazov u dijagnostici i liječenju boli. U neurološkoj diferencijalnoj dijagnostici spinalnih tumora potrebno je razmotriti brojne degenerativne procese kralježnice, infekcije, mišićna naprezanja i neoplastične procese. Uz temeljitu anamnezu, detaljan organsko-neurološki pregled te neuro-radiološku i neurofiziološku dijagnostiku, moguće je pravovremeno uspostaviti odgovarajuću dijagnozu i započeti liječenje bolesnika.

Literatura

- [1] Tobin MK, Geraghty JR, Engelhard HH, Linninger AA, Mehta AI. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E14. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15158. PubMed PMID: 26235012.
- [2] Gebauer G, Farjoodi P, Sciubba DM, Gokaslan ZL, Riley LH 3rd, Wasserman BA, Khanna AJ. Magnetic resonance imaging of spine tumors: classification, differential diagnosis, and spectrum of disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Nov;90 Suppl 4:146-62. doi: 10.2106/JBJS.H.00825.
- [3] Payer S, Mende KC, Pract M, Westphal M, Eicker SO. Intramedullary spinal cord metastases: an increasingly common diagnosis. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E15. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15149. PubMed PMID: 26235013.
- [4] Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 1: Intramedullary ependymomas. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E6. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15161. PubMed PMID: 26235023.
- [5] Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 2: Ependymomas of the filum terminale. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E7. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15151. PubMed PMID: 26235024.
- [6] Joaquim AF, Ghizoni E, Santos MJ, Valadares MG, Silva FS, Tedeschi H. Intramedullary hemangioblastomas: surgical results in 16 patients. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E18. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15171. PubMed PMID: 26235016.
- [7] Drazin D, Gokaslan ZL, Mendel E, Johnson JP. Introduction: Intradural spinal tumors. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug;39(2):E1. doi: 10.3171/2015.5.FOCUS15254. PubMed PMID: 26235007.
- [8] Naito K, Yamagata T, Arima H, Abe J, Tsuyuguchi N, Ohata K, Takami T. Qualitative analysis of spinal intramedullary lesions using PET/CT. *J Neurosurg Spine*. 2015 Jul 31:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26230418.
- [9] Yamaguchi S, Takeda M, Takahashi T, Yamahata H, Mitsuhara T, Niino T, Hanakita J, Hida K, Arita K, Kurisu K. Ginkgo leaf sign: a highly predictive imaging feature of spinal meningioma. *J Neurosurg Spine*. 2015 Jul 31:1-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26230423.
- [10] Çeçen DA, Tatarlı N, Turan Süslü H, Özdoğan S, Barışık NÖ. Primary Dural Spinal Lymphoma Presentation of a Rare Spinal Tumor Case. *Case Rep Surg*. 2015;2015:639253. doi: 10.1155/2015/639253. Epub 2015 Jun 23. PubMed PMID: 26199784; PubMed Central PMCID: PMC4493298.
- [11] Juthani RG, Bilsky MH, Vogelbaum MA. Current Management and Treatment Modalities for Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Aug;16(8):358. doi: 10.1007/s11864-015-0358-0. PubMed PMID: 26143269.
- [12] Aboukais R, Bonne NX, Baroncini M, Zairi F, Schapira S, Vincent C, Lejeune JP. Management of multiple tumors in neurofibromatosis type 2 patients. *Neurochirurgie*. 2015 Jun 9. pii: S0028-3770(15)00055-7. doi:10.1016/j.neuchi.2014.11.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26071178.
- [13] Goldstein CL, Varga PP, Gokaslan ZL, Boriani S, Luzzati A, Rhines L, Fisher CG,

- Chou D, Williams RP, Dekutoski MB, Quraishi NA, Bettgowda C, Kawahara N, Fehlings MG. Spinal hemangiomas: results of surgical management for local recurrence and mortality in a multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 May 1;40(9):656-64. doi: 10.1097/BRS.0000000000000840. PubMed PMID: 26030216.
- [14] Cai G, He D, Chu L, Dai Q, Xu Z, Zhang Y. Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Three New Cases and A Review of the Literature. *Int J Neurosci*. 2015 May 26:1-21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26010208.
- [15] Munyon CN, Hart DJ. Vascular disease of the spine. *Neurologist*. 2015 May;19(5):121-7. doi: 10.1097/NRL.0000000000000018. PubMed PMID: 25970833.
- [16] Ozkal B, Yaldiz C, Yaman O, Ozdemir N, Dalbayrak S. Extraosseous, epidural cavernous hemangioma with back pain. *Pol J Radiol*. 2015 Apr 22;80:206-9. doi:10.12659/PJR.893424. eCollection 2015. PubMed PMID: 25960818; PubMed Central PMCID: PMC4410728.
- [17] Bowers B. Recognising metastatic spinal cord compression. *Br J Community Nurs*. 2015 Apr;20(4):162-5. doi: 10.12968/bjcn.2015.20.4.162. PubMed PMID: 25839873.
- [18] Strahle J, Muraszko KM, Garton HJ, Smith BW, Starr J, Kapurch JR 2nd, Maher CO. Syrinx location and size according to etiology: identification of Chiari-associated syrinx. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 Jul;16(1):21-9. doi: 10.3171/2014.12.PEDS14463. Epub 2015 Apr 3. PubMed PMID: 25837888.
- [19] Gebauer GP, et al. Magnetic Resonance Imaging of Spine Tumors: Classification, Differential Diagnosis, and Spectrum of Disease. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2008; 90: 149

Summary

Clinical Presentation of Spine Tumors

The most common tumors of the spine (spinal tumors) are divided into extra- and intradural intramedullary and the extradural tumors. The annual incidence of spinal tumors is estimated to be from 2.5 to 8.5 cases per 100 000 persons. The clinical picture is dominated by the so-called spinal syndromes that include neurological deficit caused by transverse defects of the spinal cord with a breakdown of motor, sensory and autonomic functions, compression of the spinal segment and associated spinal roots (acute and sub-acute transverse compressive myelopathy) and pain with a neuropathic component (low back pain with radiculopathy). Transverse damage of the spinal cord can be complete or incomplete (transverse damage to half of the spinal cord, then the front, central and posterior spinal cord damage and cone syndrome and cauda equina syndrome). Transverse myelopathy or complete spinal cord damage means the loss of sensory, motor and autonomic function below the level of the lesions, paraplegia or tetraplegia, depending on the amount of damage to the spine. Symptomatology of incomplete transverse spinal damage depends on the segmental localization. Patient age and localization are important parameters in the differential diagnosis of spinal tumors involving vascular, traumatic and various inflammatory and autoimmune disorders.

Keywords: spinal tumors; spinal syndromes; transverse myelopathy

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA TUMORA KRALJEŽNICE I KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Tomislav Gregurić*, Hrvoje Ivan Pećina**

Sažetak

Magnetska rezonancija (MR) kralježnice danas se smatra metodom izbora u dijagnostici tumora kralježnice. Rendgenske snimke kralježnice ograničenih su mogućnosti u dijagnostici intramedularnih tumora. Iako se u odraslih bolesnika s intramedularnim tumorom rijetko vide promjene na rendgenskim snimkama, kod djece se mogu vidjeti koštane promjene na kralježnici s proširenjem spinalnog kanala, skoliozom ili izravnanjem kralježnice. Intramedularni tumori mogu uzrokovati uleknucé stražnje konture kralježaka, a intraduralni ekstramedularni tumori mogu se širiti u ekstraduralni ili paravertebralni prostor i dovesti do proširenja neuralnih foramena. Danas je kompjutorizirana tomografija (CT) većim dijelom zamijenila rendgenske snimke kralježnice u analizi koštanih promjena u kralježnici. Kod bolesnika s tumorom kralježnice na CT-u se mogu vidjeti proširenja neuralnih foramena, proširenje spinalnog kanala, kalcifikacije u tumoru ili koštana destrukcija kralježaka. CT nije metoda izbora u dijagnostici tumora spinalnog kanala zbog svoje slabije kontrastne rezolucije mekotičnih struktura u spinalnom kanalu. Danas se MR smatra metodom izbora u dijagnostici tumora spinalnog kanala i u analizi lokalizacije tumora u spinalnom kanalu. Primjena kontrastnog sredstva prilikom MR snimanja obavezna je jer se dobro prikazuju solidni dijelovi tumora, a MR-om se mogu prikazati cistični dijelovi tumora i područja krvarenja u tumoru. MR je metoda izbora u analizi proširenosti tumora kralježnice.

Ključne riječi: magnetska rezonancija; kompjutorizirana tomografija; rendgenske snimke kralježnice; tumori kralježnice.

Najvažnije radiološke metode kojima možemo dijagnosticirati tumore kralježnice i kralježnične moždine jesu rendgenske snimke kralježnice, kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Dodatne dijagnostičke metode koje se mogu primjenjivati u analizi tumora u spinalnom kanalu jesu

* Tomislav Gregurić, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, tomlav_greguric@inet.hr

** Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice

MR mijelografija i MR angiografija, dok se digitalna suptrakcijska angiografija (DSA), mijelografija i CT mijelografija, s obzirom na svoju invazivnost i moguće komplikacije, danas samo iznimno primjenjuju. Da bi se postavila dijagnoza tumora kralježnice, potrebno je poznavati dijagnostičke mogućnosti i specifičnosti pojedine dijagnostičke pretrage. Najraširenija su dijagnostička metoda snimanja kralježnice rendgenske (konvencionalne) snimke kralježnice. Na rendgenskim se snimkama, uz degenerativne bolesti, mogu prikazati upalne bolesti, koštani tumori kralježnice, maligne hematološke bolesti i koštane metastaze, koje mogu biti osteosklerotične, osteolitičke i mješovite. Osteolitičke promjene na trupovima kralježaka relativno se kasno uočavaju na konvencionalnim rendgenskim snimkama jer mora biti razoreno više od 30 – 50% trabekularne kosti da bi se osteolitička promjena mogla vidjeti [1]. Stoga su danas rendgenske snimke kralježnice u dijagnostici tumora kralježničnog kanala gotovo potpuno izgubile na značenju te su zamijenjene novijim dijagnostičkim metodama, kompjutoriziranim tomografijom i magnetskom rezonancijom. Iako se u odraslih bolesnika s intramedularnim tumorom rijetko vide promjene na rendgenskim snimkama, kod djece se mogu vidjeti koštane promjene na kralježnici s proširenjem spinalnog kanala, skoliozom ili izravnanjem kralježnice [2]. Intramedularni tumori mogu uzrokovati uleknucé stražnje konture kralježaka, a intraduralni ekstramedularni tumori mogu se širiti u ekstraduralni ili paravertebralni prostor i dovesti do proširenja neuralnih foramina.

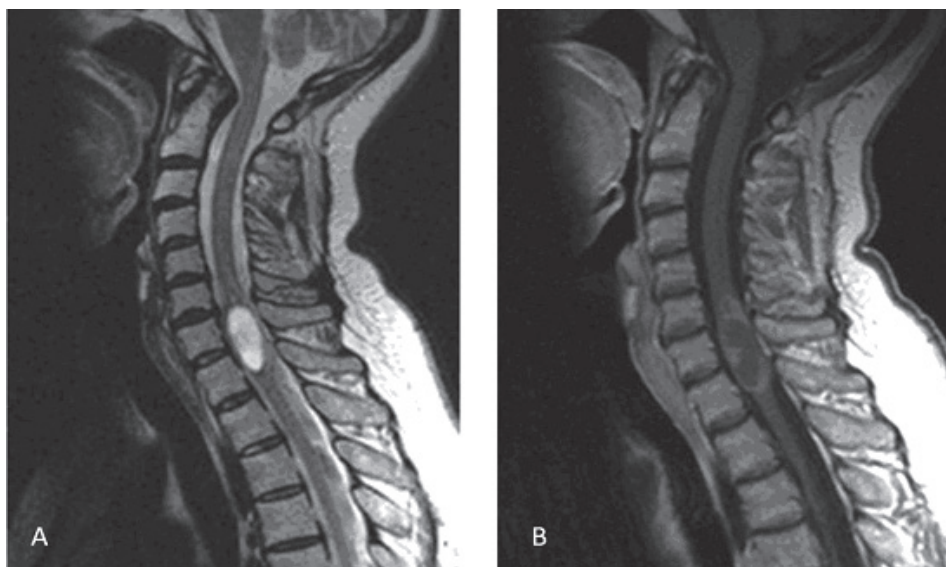
Danas je CT većim dijelom zamijenio rendgenske snimke kralježnice i idealna je metoda u analizi koštanih promjena [3]. Sve promjene uzrokovane tumorima koje se vide na rendgenskim snimkama mogu se vidjeti i na CT-u, ali znatno ranije nego na rendgenskim snimkama zbog veće osjetljivosti pretrage za koštane promjene. CT-om se dobro mogu vidjeti kalcifikacije u tumorima spinalnog kanala. Primjenom i.v. urotrpnog kontrastnog sredstva mogu se vidjeti tumori spinalnog kanala koji se imbibiraju kontrastom, ponajprije ekstramedularni tumori sa širenjem u pojedine anatomske odjeljke, dok se CT-om intramedularni tumori teže prikazuju. Danas se MR smatra metodom izbora u dijagnostici tumora spinalnog kanala zbog svoje visoke kontrastne rezolucije (mogućnosti razlikovanja dvije različite vrste tkiva) i zbog izostanka artefakata koje stvaraju koštane strukture spinalnog kanala [4]. MR je metoda izbora u analizi lokalizacije tumora u spinalnom kanalu, tako da se može odrediti je li riječ o intramedularnom, intraduralnom ekstramedularnom ili ekstraduralnom tumoru.

U standardne tehnike MR snimanja uključene su T1, T2 i *fast spin echo* (FSE) sekvence. STIR i sekvence sa saturacijom masti (FS) uklanjaju signal masti u koštanoj srži, pa se jasnije prikazuju koštani edem i koštane metastaze. Primjenom

T1 FS sekvence s primjenom kontrasta jasnije se prikazuju područja pojačane imbibicije u odnosu na masnu konverziju koštane srži. Nedostaci snimanja MR-om jesu postojanje artefakata kod nemirnih bolesnika, slab prikaz kalcifikacija i koštane skleroze, postojanje relativnih i apsolutnih kontraindikacija za snimanje MR-om (implantirani elektrostimulator srca, umjetna pužnica, feromagnetični osteosintetski materijali, alergija na paramagnetno kontrastno sredstvo, rana trudnoća itd.). Primjenom različitih tehnika MR snimanja mogu se odrediti radiomorfološke osobine tumora kao što su ekspanzivni učinak, područja nekroze, tumorske ciste, krvarenja, veličina procesa, prisutnost perifokalnog edema i uzorak imbibicije kontrasta u tumoru.

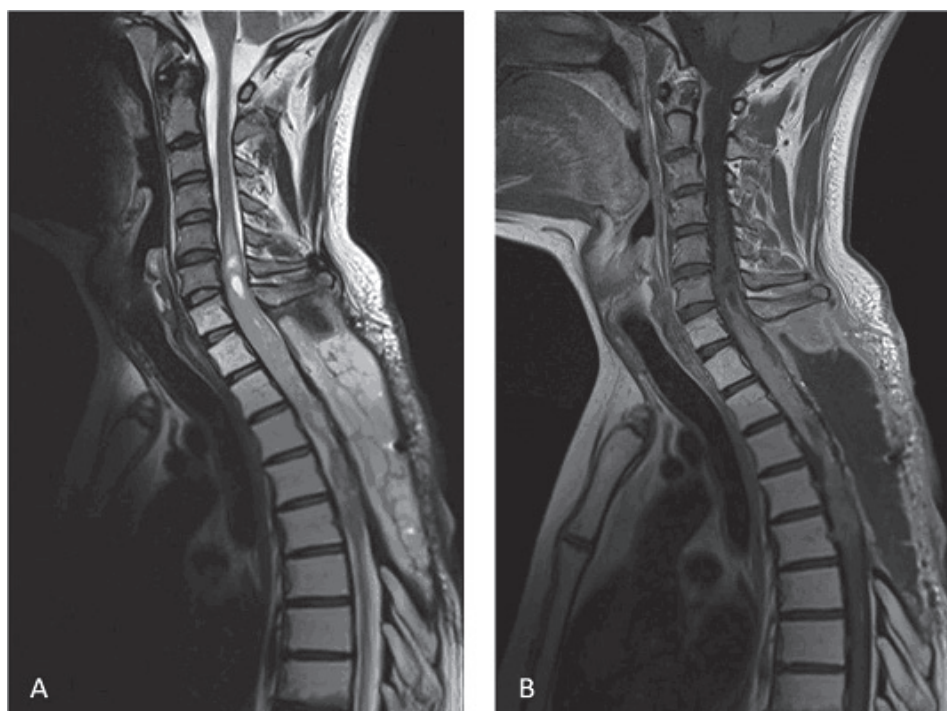
Obavezna je primjena kontrastnog sredstva prilikom MR snimanja jer se dobro prikazuju solidni dijelovi tumora. Većina tumora u spinalnom kanalu pokazuje imbibiciju kontrasta.

Najčešći intramedularni tumori jesu astroцитom i ependimom. Bolesnici s ependimomom starije su starosne skupine. Ependimomi su češće lokalizirani centralno u meduli, češće sadrže područja krvarenja i tumorske ciste, a nakon davanja kontrasta pokazuju imbibiciju kontrastom [5]. Slika 1 prikazuje cistični ependimom u vratnoj kralježničnoj moždini.



Slika 1. Cistični intramedularni ependimom s rubnim hemoragičnim depozitima i postkontrastnom imbibicijom. T2 mjerena snimka (A), postkontrastna T1 mjerena snimka (B).

Astroцитomi su infiltrativni tumori kralježnične moždine koji nastaju iz potpornih (glijalnih) stanica. Tumorom je medula zahvaćena obično u dužini manjoj od 4 segmenta kralježnice, a rijetko su multisegmentni ili infiltriraju gotovo cijelu medulu [6]. Astroцитomi se najčešće imbibiraju kontrastom, mogu sadržavati tumorske ciste, a rijetko se vide područja krvarenja u tumoru [7]. Slika 2 prikazuje recidiv intramedularnog anaplastičnog pilocitičnog astroцитoma. S intramedularnim tumorima često su udružene siringohidromijelija i netumorske ciste [8]. U tablici 1 navedene su najčešće morfološke osobine intramedularnog ependimoma i astroцитoma.



Slika 2. Anaplastični pilocitični astroцитom dužeg segmenta torakalne i vratne kralježnične moždine. T2 mjerena slika (A), postkontrastna T1 mjerena slika (B).

Radiomorfološke karakteristike intramedularnih tumora nisu specifične za histološki tip tumora, ali lokalizacija tumora, prisutnost krvi, ciste ili kalcifikacije mogu upućivati na određenu vrstu tumora ili sužiti diferencijalnu dijagnozu.

U najčešće ekstramedularne tumore ubrajamo švanome, meningeome i neurofibrome. Švanomi su najčešći ekstramedularni tumori i mogu biti lokalizirani

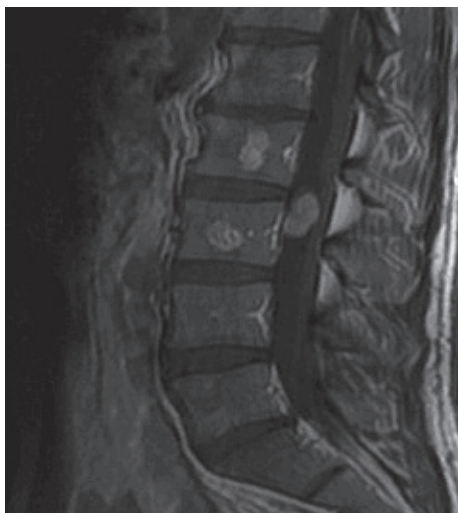
Tablica 1. Radiomorfološke osobine astrocitoma i ependimoma spinalnog kanala

	EPENDIMOM	ASTROCITOM
Dob	35 – 45 g.	djeca: 60% odrasli: 20%
Veličina	3 – 4 segmenta	< 4 segmenta, <i>holocord</i>
Lokalizacija	vratna > torakalna > konus	torakalna > cervikalna
	simetričan	asimetričan
Imbibicija	84 – 89%	70 – 80%
Uzorak imbibicije	nodularna – heterogena	blaga – intenzivna heterogena – homogena
Tumorske ciste	62 – 76%	16 – 36%
Krvarenje	50 – 90%	rijetko
T1	izointenzivan – hipointenzivan	izointenzivan – hipointenzivan
T2	hiperintenzivan	hiperintenzivan

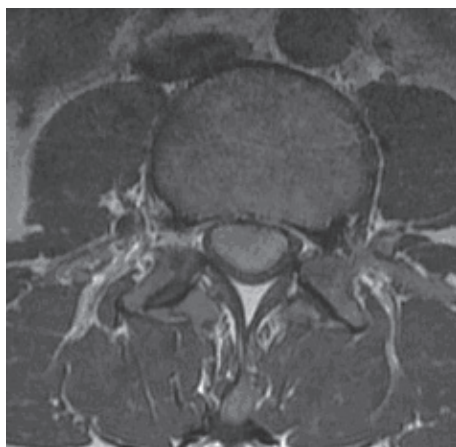
unutar duralne vreće (70 – 75%), a rjeđe su lokalizirani ekstraduralno (15%) ili transforaminalno (15%) [7]. Slike 3 i 4 prikazuju intraduralni švanom.

Neurofibromi su dobroćudni tumori građeni od Schwannovih stanica, fibroblasta i perineuralnih stanica. Pleksiformni neurofibromi karakteristični su za neurofibromatozu tipa I kod koje se nalaze multipli neurofibromi. Na MR snimci neurofibromi se prikazuju kao tvorbe hiperintenzivnog signala u T2 mjerenoj snimci koje imaju rubni hiperintenzivni signal i središnji hipointenzivni signal što se opisuje kao izgled poput „mete“ [7]. Slika 5 prikazuje multiple neurofibrome u bolesnika s neurofibromatozom tipa I.

Meningeomi su intraduralno ekstramedularno smješteni tumori vezani za duralnu ovojniciu. Najčešće se nalaze u torakalnoj kralježnici (80%), a rjeđe u vratnoj i lumbalnoj kralježnici [9]. Meningeomi mogu sadržavati kalcifikate. U T1 i T2 mjerenoj slici meningeomi su izointenzivnog signala, a nakon primjene kontrasta pokazuju intenzivnu imbibiciju. Uz tumor se često nalazi zadebljanje dure koje se opisuje kao *dural tail*. Slika 6 prikazuje meningeom u vratnoj kralježnici, karakterističnog morfološkog izgleda, i zadebljanje duralne ovojnice uz tumor.



Slika 3. Intraduralni švanom. Postkontrastna T1 mjerena snimka, sagitalni presjek.



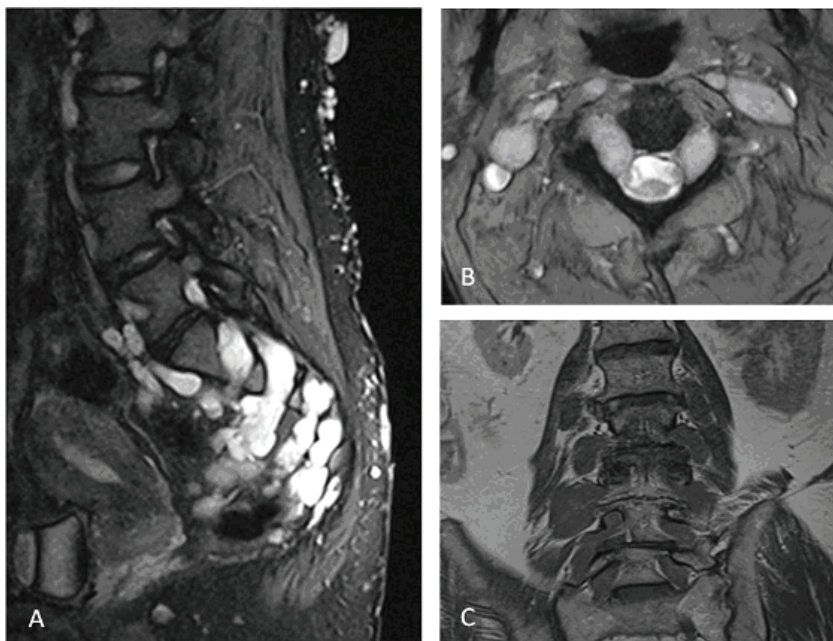
Slika 4. Intraduralni švanom. Postkontrastna T1 mjerena snimka, aksijalni presjek.

Najčešći tumor kralježnice jest hemangiom, dobroćudni vaskularni tumor, koji se nalazi u oko 11% svih bolesnika [4]. Većina se hemangioma u kralježnici otkriva slučajno i rijetko izazivaju simptome. Na rendgenskim snimkama i CT-u vidi se smanjeni broj koštanih gredica, a preostale gredice vertikalno su orijentirane, zadebljale i sklerotične. Zbog povišenog sadržaja masti u hemangiomima, oni su na MR snimkama najčešće povišenog signala u T1 i T2 mjerenoj snimci. Rijetko uzrokuju simptome zbog širenja u spinalni kanal ili kolapsa kralješka. Slika 7 prikazuje tipičan izgled hemangioma na T1 mjerenoj slici.

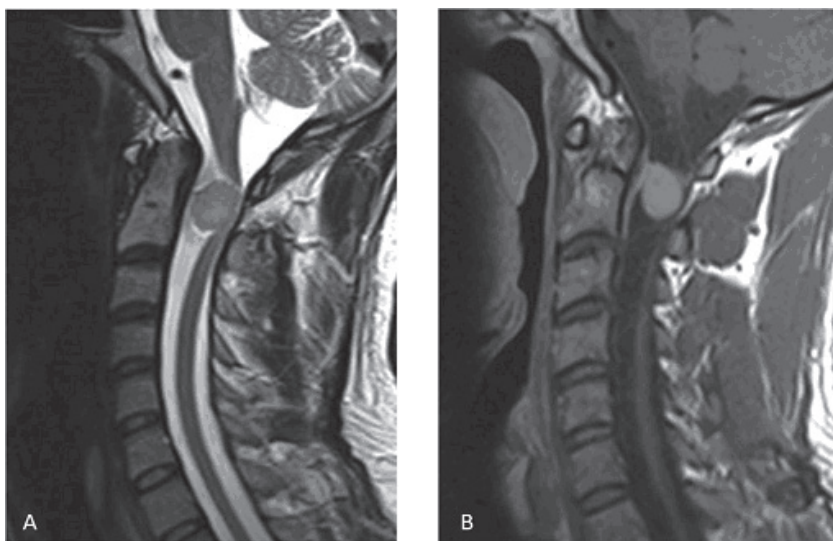
Najčešći su maligni tumori kralježnice metastaze. Metastaze najčešće zahvaćaju koštani dio kralješka, stoga su u spinalnom kanalu najčešće lokalizirane ekstraduralno, a znatno rjeđe intraduralno ili intramedularno. Na rendgenskim snimkama i na CT-u metastaze mogu biti osteolitičke, osteosklerotične ili mješovite. MR je vrlo osjetljiva metoda u detekciji koštanih metastaza [10].

Metastaze kralježnice u 50% slučajeva pojavljuju se kao multiple lezije, a najčešće se nalaze u torakalnom dijelu kralježnice. Metastaze su hipointenzivnog signala u T1 mjerenoj slici, a u T2 slici mogu biti hipointenzivne ili hiperintenzivne u odnosu na signal koštane srži. Na STIR sekvenci većina metastaza visokog je signala, a nakon primjene kontrasta metastaze se imbibiraju kontrastom. Slika 8 prikazuje multiple metastaze karcinoma kolona u vratnoj i torakalnoj kralježnici.

MR je danas metoda izbora u analizi lokalizacije tumora i proširenosti tumora izvan kralježnice te prikazu kompresije na kralježničnu moždinu. MR

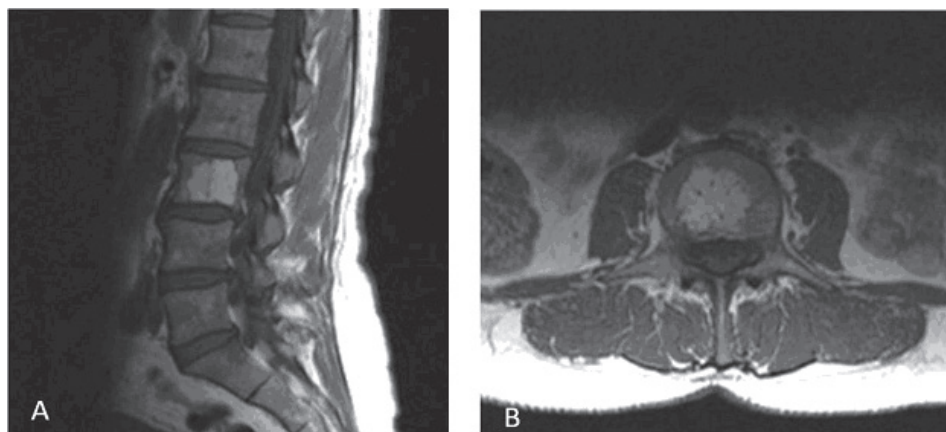


Slika 5. Obostrani, multipli neurofibromi u bolesnika s neurofibromatozom tipa I

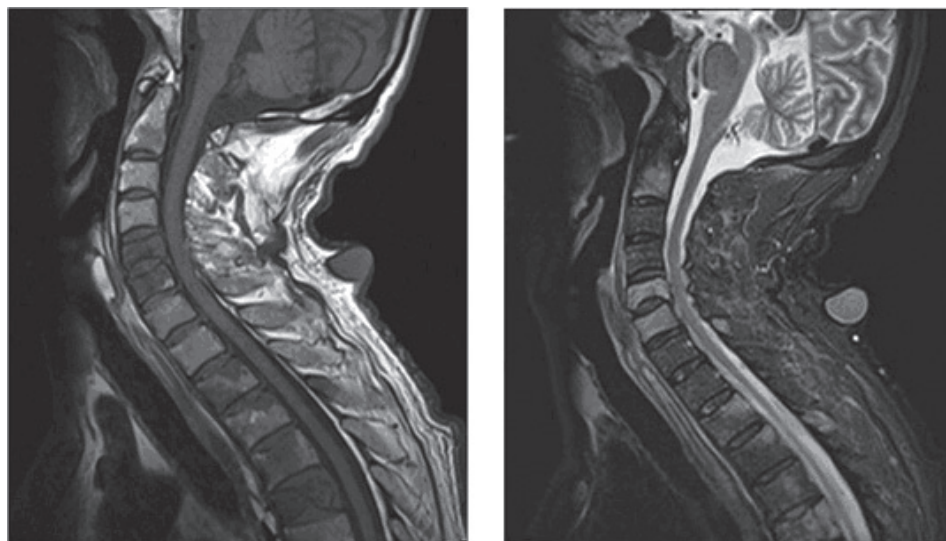


Slika 6. Meningeom u vratnom dijelu kralježnice sa zadebljanjem i imbibicijom duralne ovojnice uz tumor. T2 mjerena snimka (A), postkontrastna T1 mjerena snimka (B).

dijagnostika primjenjuje se u razlikovanju benignog prijeloma kralješka od patološke frakture, a važna je i u razlikovanju tumorskih od netumorskih lezija kralježične moždine. U interpretaciji radiološkog nalaza, osim slikovnog prikaza patološkog procesa kralježične moždine, važna je i podudarnost radiomorfološkog nalaza s kliničkom slikom.



Slika 7. Hemangiom u trupu L3 kralješka, povišenog signala u T1 mjerenoj slici s vertikalno orijentiranim trabekulama. T1 mjerena snimka, sagitalni presjek (A), T1 mjerena snimka, aksijalni presjek (B).



Slika 8. Multiple metastaze hipointenzivnog signala u T1 mjerenoj slici i hiperintenzivnog signala u STIR-u

Literatura

- [1] Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebell ES. The radiologic demonstration of osseous metastases: experimental observations. *Clin Radiol* 1967; 18:158-164.
- [2] van Goethem, Johan W.M., van den Hauwe, Luc, Parizel, Paul M. *Spinal imaging*. Springer, 2007. 18:418-422.
- [3] Janković S, Bešenski N. Klinička neuroradiologija kralježnice i kralježnične moždine. *Medicinska naklada*, 6:149-219.
- [4] Scott WA. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business 2009. 26:1508-1559.
- [5] Kim DH, Kim JH, Choi SH. Differentiation between Intramedullary spinal ependymoma and astrocytoma: Comparative MR analysis. *Clin Radiol*. 2014; 69:29-35.
- [6] Williams AL, Haughton VM, Pojunas KW. Differentiation of intramedullary neoplasms and cysts by MR. *AJNR Am J Neuroradiol*.1987; 8:527-532.
- [7] Ross JS, Moore KR, Shah LM. *Spine*. 2nd ed. Amirsys, Inc. 2010. 5:7-137.
- [8] Koller KK et al. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20:1721-1749.
- [9] De Verdelhan O, Haegelen C, Carsin-Nicol B, Riffaud L, Amlashi SF, Brassier G, Carsin M, Morandi X. MR imaging features of spinal schwannomas and meningiomas. *J Neuroradiol*. 2005 Jan;32(1):42-9.
- [10] Smoker WR, Godersky JC, Knutzon RK, Keyes WD, Norman D, Bergman W. The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Dec;149(6):1241-8.

Summary

Radiologic Assessment of Neoplastic Diseases of the Spine and the Spinal Cord

Today, magnetic resonance imaging (MRI) is considered to be the essential procedure of choice for the work up of all spinal tumors. Plain X-ray films are usually of very limited value in the case of an intramedullary tumor in an adult patient. Although plain films are rarely abnormal in patient with intramedullary tumor, they may show anomalies in children like enlargement of the spinal canal, scoliosis, or straightening of the spine. Intramedullary tumors may be responsible for „scalloping” of the posterior part of the vertebrae and intradural extramedullary tumors may expand into extradural and paravertebral space causing enlargement of spinal foramina that can be detected on X-ray films. Today, multidetector computed tomography (CT) has almost completely replaced standard X-ray film in detection of vertebral bony structures. In case of tumor pathology CT may display enlargement of the vertebral foramina and the spinal canal and detect tumor calcification or bone destruction. However, because of limited soft tissue resolution for the content of the spinal canal, CT is not the initial modality for evaluation of intramedullary lesions. MRI with superb soft tissue resolution is diagnostic modality of choice in evaluation of spinal canal tumors and for assessing the compartment in which lesion is situated. Contrast injection is indispensable in order to better identify enhancing solid tumor components. MRI can differentiate tumor cysts from solid parts and is sensitive to identify tumor hemorrhage. MRI is diagnostic modality of choice in evaluation of tumor extension in paravertebral space.

Keywords: magnetic resonance imaging; computed tomography; plain film radiography; spinal tumors.

KIRURŠKO LIJEČENJE PRIMARNIH I METASTATSKIH TUMORA KOŠTANOG DIJELA KRALJEŽNICE

Krešimir Rotim*, Darko Stipić**

Sažetak

Tumori koštanog dijela kralježnice obuhvaćaju primarne i metastatske tumore. Primarni tumori veoma su rijetki. Metastatski tumori mnogo su češći: oko 40 – 80% pacijenata koji boluju od tumora ima metastaze kralježnice. Tumori koštanog dijela kralježnice klinički se najčešće prezentiraju bolovima te znakovima i simptomima kompresije neuralnih struktura – kralježnične moždine i kralježničnih živaca. Liječenje tih tumora zahtijeva multidisciplinski pristup. Cilj ovog poglavlja jest dati pregled osnovnih kirurških principa u liječenju tumora koštanog dijela kralježnice.

Ključne riječi: koštani dio kralježnice; tumori.

Uvod

Liječenje primarnih i metastatskih tumora koštanog dijela kralježnice složeno je i zahtijeva multidisciplinski pristup. On uključuje suradnju među specijalistima različitih medicinskih struka: spinalnog kirurga, kirurga drugih specijalnosti, onkologa, radiologa, specijalista fizikalne medicine, anesteziologa, specijalista za liječenje boli te patologa. Prvi i ključni korak u liječenju bolesnika jest pravodobno i rano postavljanje sumnje na postojanje tumora kralježnice. Dijagnostička obrada uključuje detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, laboratorijske krvne pretrage te radiološku obradu i biopsiju. Radi poboljšanja ishoda liječenja te smanjivanja mogućnosti perioperativnih komplikacija, potrebno je detaljno i pedantno planirati operaciju i daljnje onkološko liječenje. Aksijalni skelet često je mjesto pojave primarnih i metastatskih tumora, s tim da su potonji mnogo češći. Oboje, primarni i metastatski tumori kralježnice pokazuju različit stupanj agresivnosti – od benignih lezija do visokoinfiltrativnih i malignih tumora [1]. Cilj nam je u ovom poglavlju prikazati principe dijagnostike i liječenja primar-

* Prof. dr. sc. Krešimir Rotim, dr. med., Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, neuroklinika@kbcsm.hr

** Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice

nih i metastatskih tumora koštanog dijela kralježnice. Svaki od različitih tipova tumora iskazuje jedinstvene histološke, patofiziološke i biološke karakteristike koje nas usmjeravaju prilikom promišljanja i odlučivanja o izboru dijagnostičkih i terapijskih modaliteta. U ovom poglavlju kratko će se opisati i različite kirurške tehnike, uz naglasak na napredak ostvaren *en bloc* vertebroktomijom te napredak ostvaren razvojem suvremene radioterapije i radiokirurgije. Od kirurških postupaka u liječenju primarnih tumora možemo spomenuti konvencionalni *debulking* nasuprot *en bloc* resekciji te minimalno invazivnu kirurgiju. Diferencijalna dijagnoza primarnih koštanih tumora kralježnice obuhvaća kordom, *giant cell* tumor, hemangiom, osteosarkom, hondrosarkom, sinovijski sarkom, aneurizmatSKU koštanu cistu, eozinofilni granulom, osteoidni osteom i osteoblastom. Ostale lezije koje se mogu prezentirati kliničkom slikom primarnih tumora kralježnice jesu metastaze, infekcije i hematomi (spontani ili traumatski).

Današnje kirurško liječenje metastatskih tumora kralježnice još je uvijek, nažalost, isključivo palijativno. Operacijsko liječenje obuhvaća raspon kirurških postupaka od jednostavnih dekompresijskih postupaka i perkutanog injektiranja koštanog cementa pa sve do radikalnih resekcija popraćenih kompleksnim rekonstrukcijama i stabilizacijama kralježnice.

Napredak na području adjuvantnog liječenja metastatske bolesti kralježnice također zahtijeva multidisciplinski pristup i udružene napore kirurga, onkologa, specijalista fizikalne medicine, psihologa/psihijatra i drugih specijalnosti. Unatoč tome što uloga kirurgije u liječenju metastaza kralježnice ostaje uglavnom palijativna, uz primjerenu primjenu adjuvantnih terapijskih postupaka mogu se ostvariti izvanredni rezultati u lokalnoj kontroli tumora [2,3]. Ciljevi su kirurškog liječenja metastatske bolesti kralježnice: očuvanje i obnova neurološke funkcije, stabilizacija kralježnice te ublažavanje boli. Primjerenim izborom pacijenta kirurškim se liječenjem može postići znatno poboljšanje kvalitete pacijentova života, ublažavanje bolova, poboljšanje funkcionalnog statusa i stvaranje preduvjeta za primjenu pomoćne adjuvantne terapije. Diferencijalna dijagnoza primarnog tumora kod metastatskih tumora kralježnice prilično je široka, te obuhvaća neoplazme pluća, dojke, prostate, bubrega i gastrointestinalnog trakta. Iako su takvi slučajevi rijetki, u kralježnicu mogu lokalnim širenjem urasti i tumori iz susjednih anatomskih područja.

Klinička slika tumora kralježnice

Glavna funkcija kralježnice jest zaštita leđne moždine i živčanih korjenova te očuvanje strukturnog biomehaničkog integriteta. Infiltracija tumorom može utjecati na obje navedene funkcije te ugroziti kako neuralne elemente tako i me-

haničku stabilnost. Većina pacijenata s tumorom kralježnice obično se tuži na kronične i progresivno pojačavajuće bolove u leđima. Kod pacijenata s poznatom malignom bolešću svaki bolni simptom u kralježnici zahtijeva temeljitu dijagnostičku obradu [4,5]. To se posebno odnosi na bolove u torakalnom dijelu kralježnice zato što degenerativni poremećaji taj dio kralježnice zahvaćaju mnogo rjeđe negoli vratnu i slabinsku kralježnicu. Bolovi mogu biti radikularni, mehanički ili biološki. Za *biološke bolove* smatra se da su povezani s lokaliziranim upalnim odgovorom izazvanim imunološkom reakcijom i tumorskim medijatorima. Ti se bolovi najčešće opisuju kao duboki, a najjači su noću. Biološki se bolovi uspješno suzbijaju kortikosteroidima i drugim protuupalnim lijekovima te tumoricidnom terapijom [6].

Radikularne bolove uzrokuje kompresija živčanih korjenova, obično se prezentiraju kao žarenje, a šire se prema dermatomskoj raspodjeli. Radikularni bolovi liječe se kirurškom dekompresijom zahvaćenog korijena, radijacijskom terapijom i medikamentno – analgeticima i neurolepticima.

Mehanički bolovi uzrokovani su gubitkom strukturnog integriteta kralježnice, a pojavljuju se prilikom fizičke aktivnosti i izvođenja kretnji koje izazivaju opterećenje kralježnice. Mehanički se bolovi u načelu teško ublažavaju medikamentnom terapijom i radioterapijom te zahtijevaju kiruršku stabilizaciju. Paraspinalne bolove može izazvati i infiltracija tumora u okolno mišićno i supkutano tkivo.

Uz bol, metastatski se tumori kralježnice najčešće manifestiraju neurološkim ispadima. Tumor koji se širi u spinalni kanal u epiduralnom prostoru može izazvati kompresiju neuralnih struktura i kompromitirati neurološku funkciju. Tumor može komprimirati neuralne strukture bilo izravno, to jest rastom, bilo nastajanjem patološke frakture [7,8].

Ovisno o karakteristikama tumora – veličini, anatomskoj lokalizaciji i stupnju infiltracije i/ili kompresije okolnih neurovaskularnih i mekih tkiva – bolesnici se mogu klinički manifestirati lokalnim bolovima, radikularnim simptomima, mijelopatijom ili sindromom kaude ekvine (*cauda equina*). Ne treba zaboraviti ni da se metastatski tumori kralježnice prezentiraju i općim simptomima malignih bolesti.

Klinički pregled

Kompresija leđne moždine dovodi do različitih stupnjeva mijelopatije, koja se očituje motoričkom slabošću udova, ataksijom, disfunkcijom probavnog sustava i mokraćnog mjehura, smetnjama kontrole sfinktera, nestabilnošću pri hodu i smetnjama osjeta ispod senzorne razine na kojoj se nalazi kompresija. Prilikom fizikalnog pregleda mogu se uočiti znakovi kao što je hiperrefleksija,

klonus te pozitivni Hoffmannov znak ili znak Babinskoga. Kompresija vratnog dijela leđne moždine u simptomatskom pogledu može biti popraćena pozitivnim Hoffmannovim znakom, spastičkom motoričkom slabošću, hiperrefleksijom mišića ruku i nogu, bilateralnim znakom Babinskog i nesigurnim hodom. S daljnjim rastom tumora dolazi do ugrožavanja vaskularne opskrbe leđne moždine te do kompresije neuralnih struktura. Pacijenti s teškom kompresijom leđne moždine mogu biti pogođeni i kvadriplegijom te gubitkom osjeta [9,10].

Kompresija pojedinih živčanih korijena može dovesti do radikulopatije – bolova ili parestezija koji imaju dermatomsku distribuciju, odnosno do slabosti mišićnih skupina inerviranih zahvaćenim korijenom.

Napokon, lumbosakralni tumori sa znatno izraženom kompresijom spinalnog kanala i foraminalnom kompromitacijom na razini kaude ekvine mogu dovesti do bolova u križima i sindroma kaude ekvine – smetnji osjeta perinealnog područja – u „području sedla“, smetnji kontrole sfinktera i motoričkih slabosti jednog ili oba donja ekstremiteta [11]. Klasični trijas sindroma kaude ekvine jest: retencija mokraće, anestezija u području sedla i motorička slabost donjih ekstremiteta.

Dijagnostika tumora koštanog dijela kralježnice

Ključne dijagnostičke pretrage kojima se koristimo u otkrivanju tumora kralježnice jesu rendgensko snimanje (RTG), kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), scintigrafija i pozitronska emisijska tomografija (PET).

Magnetska rezonancija (*Magnetic resonance imaging*, MR, MRI) osnovna je i standardna pretraga u dijagnostici spinalnih tumora. MR mnogo jasnije od CT-a prikazuje strukturu tumora i njegov odnos prema okolnim mekim tkivima. MR dobro prikazuje strukturu tumora, njegove solidne, cistične ili nekrotične dijelove. On pruža detaljne informacije o izgledu mekih tkiva, a mogu se analizirati i koštane tvorbe, doduše slabije nego na CT-u. MR nam daje detaljne informacije o stupnju kompresije leđne moždine i korjenova živaca te infiltracije okolnoga tkiva, o edemu kosti te o stanju ligamenata, paraspinalnih mišića i zglobova. Dodatne informacije i jasniji prikaz tumorskog tkiva omogućuje korištenje kontrasta – gadolinija [12,13].

Kompjutorizirana tomografija (CT) metoda je izbora u slučaju kad je potrebna detaljna vizualizacija koštanih struktura. U velikoj mjeri zamijenila je obične rendgenogramе kao osnovne pretrage u prikazu koštanih struktura, iako RTG snimke i dalje imaju važno mjesto u dijagnostici tumora kralježnice. Moderni CT uređaji omogućuju brzo snimanje čitave kralježnice stvarajući dvodimenzionalne aksijalne presjeke iz kojih je moguće napraviti detaljne koronarne i sagitalne rekonstrukcije te trodimenzionalne prikaze skeleta. Metastatski se tumori

na CT-u, ovisno o tome stvaraju li ili razaraju kost, vide kao litičke, blastičke ili miješane lezije. Te informacije mogu biti jedna od odrednica stabilnosti kralježnice. Epiduralna komponenta tumorske ekstenzije može biti mekana, ali i nastala retropulzijom posteriornog korteksa trupa kralješka. Iako je tu razliku ponekad teško razlučiti na MR-u, CT lako razlučuje koštane i meke dijelove tumora, što može odigrati važnu ulogu pri donošenju odluke o tome treba li bolesnika podvrgnuti operaciji ili uputiti na potencijalno uspješnu radioterapiju. Napokon, CT je važno sredstvo planiranja operacije i postoperativnog praćenja pacijenta. On dopušta precizno mjerenje dimenzija pedikula i tijela kralježaka kako bi se odredile optimalne mjere implantata. CT se često primjenjuje postoperativno zbog verifikacije ispravnog položaja implantata, procjene korekcije deformacije i izgleda konture kralježnice te procjene stupnja koštane fuzije. CT mijelografija korisna je pretraga za određivanje opsega epiduralnog širenja tumora kod pacijenata sa spinalnom instrumentacijom s obzirom na to da implantati stvaraju artefakte na MR-u koji, u pravilu, jako otežavaju analizu.

CT mijelografija postala je standardna pretraga za planiranje stereotaktičkih radiokirurških postupaka u bolesnika sa spinalnom instrumentacijom.

Radionuklidne pretrage igraju važnu ulogu u određivanju lokalizacije i broja metastaza kralježnice te pri stupnjevanju bolesti. Nuklearna scintigrafija kostiju prikazuje područja remodeliranja kostiju. Iako zone remodeliranja kostiju mogu ukazivati na tumorsku tvorbu, mogu biti i posljedica upale, infekcija i frakture. Stoga, iako se scintigrafija odlikuje visokom osjetljivošću pri otkrivanju koštanih metastaza, njezina je specifičnost, nažalost, prilično niska [14].

Monofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (*Single-photon emission computed tomography*, SPECT) omogućuje trodimenzionalni prikaz uz nadmoćno visoku osjetljivost i specifičnost pri dijagnosticiranju tumora kostiju. Ta dijagnostička pretraga razlikuje neoplazme od upalnih i infektivnih lezija jer daje njihov detaljni metabolički profil.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) detektira područja izmijenjenog metabolizma uz pomoć radioaktivno obilježenih molekula koje se pojačano nakupljaju u tim područjima. Izotop fluora-18 (^{18}F) nakuplja se u dijelovima kostiju koji pojačano apsorbiraju fluoride, pa je ^{18}F marker remodeliranja kostiju. 18-Fluorodeoksiglukoza (18FDG) nakuplja se u područjima povećane metaboličke aktivnosti u kosturu i mekim tkivima te ukazuje na područja tumorske, upalne i infektivne aktivnosti. 18F-PET i 18FDG-PET, u kombinaciji s CT-om i MR-om, korisne su pretrage pri stupnjevanju kod određivanja stupnja tumorskih bolesti (*staging*). Kombinacija više različitih modaliteta radionuklidnih pretraga omogu-

čuje bolje razlučivanje litičkih i mješovitih lezija od sklerotičnih – čija je karakteristika hipocelularnost i usporen metabolizam [15].

Rutinski laboratorijski testovi pomažu u procjeni općeg stanja pacijenta i pripremi pacijenta za operaciju. Mogu ukazati na eventualnu infekciju te druge disbalanse u organizmu.

Ako je slikovnim dijagnostičkim pretragama (CT, MRI, PET) isključeno postojanje primarnog tumora ili raširene bolesti te ako ne postoji akutno stanje – kompresija neuralnih struktura ili nestabilna patološka fraktura, tada se može napraviti biopsija izolirane lezije kralježnice radi postavljanja konačne patohistološke dijagnoze. Biopsiju može izvesti interventni radiološki tim ili spinalni kirurg. Izvodi se perkutano, biopsijskom iglom, pomoću fluoroskopskog ili CT navođenja. Kod malignih lezija put biopsijske igle valja označiti i prilikom konačne operacije odstraniti. Otvorenu biopsiju potencijalno malignih tumora treba izbjegavati zbog rizika od širenja metastaza. Nakon postavljanja dijagnoze može se pristupiti multidisciplinskom planiranju liječenja. Razlučivanje je li riječ o primarnom tumoru, metastazi ili infekciji ključan je postupak prije početka kirurškog liječenja. Metastaze se klasično liječe intralezijskim uklanjanjem (*debulking*) zbog opterećenja organizma primarnim tumorom, dok je *en bloc* resekcija primarnih tumora kralježnice u proteklom desetljeću poboljšala prognozu i stopu preživljavanja.

PRIMARNI TUMORI KRALJEŽNICE

Primarni su tumori kralježnice rijetkost. Među primarne maligne tumore kralježnice ubrajamo hondrosarkom, osteosarkom, Ewingov sarkom i kordom. Kod tih tumora najveću vjerojatnost izlječenja nudi *en bloc* resekcija uz adjuvantnu radioterapiju. Nasuprot tome, benigni primarni tumori kralježnice, primjerice aneurizmatska koštana cista, *giant cell* tumor ili osteoblastom, mogu se uspješno liječiti *debulkingom*, tj. intralezijskim uklanjanjem i/ili radioterapijom, čime se smanjuje opasnost od komplikacija i kirurškog morbiditeta. U nastavku će biti prikazane indikacije za *en bloc* resekciju i napredak adjuvantne terapije u liječenju primarnih tumora kralježnice.

En bloc resekcija primarnih tumora kralježnice

Mnoge studije opravdavaju primjenu *en bloc* resekcije kao standardnog postupka kirurškog liječenja primarnih tumora kralježnice. Cilj *en bloc* resekcije jest uklanjanje tumora u cijelosti, postizanje lokalne kontrole tumora i sprečavanje mogućnosti širenja malignih stanica na okolna tkiva. Takvom strategijom spre-

čava se diseminacija tumora, što u konačnom ishodu dovodi do smanjene učestalosti lokalnog recidiva i do produženja života bez ponovne pojave bolesti te ukupne stope preživljavanja. Ipak, prikladnost tog postupka često je ograničena anatomskim razlozima [16]. *En bloc* resekcija tumora vratne kralježnice naprimjer složen je postupak praćen visokom stopom komplikacija, morbiditeta i mortaliteta. Iz tog razloga, pri planiranju operacije, iznimno je važno razumjeti histološki tip i biološko ponašanje tumora, anatomske odnose, involviranost neurovaskularnih struktura u tumor i poznavanje intrakranijske vaskularne anatomije. Jedna od komplikacija pri operacijama u području vrata jest opasnost od povrede vertebralnih arterija. Ovisno o morfologiji i proširenosti primarnog tumora, vertebralne arterije mogu biti uklopljene u tumorsku masu, što povećava rizik od lezije arterije. Preoperativno je bitno učiniti angiografiju intrakranijskih krvih žila zbog evidentiranja dominantnosti vertebralne arterije i mogućnosti opskrbe područja irigacije vertebralne arterije preko prednje cirkulacije. To je iznimno važno u slučajevima povrede dominantne ili obje vertebralne arterije ili pak u slučaju intraoperativnog ili postoperativnog vazospazma. Pri operacijama u toj regiji isto je tako iznimno važno koristiti se intraoperacijskim neuromonitoringom [17]. Pri manipulacijama vertebralnom arterijom, kao naprimjer u slučaju podvezivanja, pad evociranih intraoperacijskih potencijala pomaže kirurgu da prilagodi i usmjeri svoju operaciju u smislu očuvanja vertebralne arterije. Iako su neke studije jasno preporučile izbjegavanje *en bloc* vertebroktomije u području vratne kralježnice zbog opasnosti od lezije vertebralne arterije i vratnih korjenova živaca, druge su studije objavile rezultate koji dokazuju sigurnost i primjenjivost vertebroktomije. Tako su Hoshino et al objavili studiju o 15 pacijenata na kojima je pri *en bloc* resekciji tumora vratne kralježnice bila podvezana jedna vertebralna arterija bez štetnog učinka na moždano deblo, leđnu moždinu i mali mozak. U meta-analizi što su je proveli Cloyd et al. u 8 od 18 pacijenata kojima je podvezana jedna vertebralna arterija pri *en bloc* resekciji nisu se razvila neurološka oštećenja. Ostale moguće komplikacije i rizici pri *en bloc* resekciji primarnih tumora vratne kralježnice jesu infekcija, krvarenje, disfagija, nestabilnost kralježnice, presađivanje tumorskih stanica u okolno tkivo, ali i u cerebrospinalnu tekućinu u slučaju oštećenja dure, povreda leđne moždine, korjenova živaca i velikih žila. Pažljivo planiranje operacije smanjuje postotak komplikacija. Tomita i suradnici opisali su primjenu preoperativne embolizacije tumorskih žila. Osim preoperativne embolizacije, gubitak krvi može se smanjiti i korištenjem hemostatskih materijala i fibrinskog ljepljiva te, naravno, odgovarajućom kirurškom tehnikom. Primjena operacijskog mikroskopa i mikrokirurške tehnike iznimno je važna kod zahvaćenosti osjetljivih neurovaskularnih struktura [18]. Pokazano

je kako je upotreba „T“ pile prilikom osteotomija i resekcija prednje kolumne povezana s manjim rasapom malignih stanica.

Pri *en bloc* resekciji tumora treba uzeti u obzir i potrebu za rekonstrukcijom kralježnice koja u pojedinim slučajevima može biti veoma opsežna. Za rekonstrukciju kralježnice uzimaju se autologna tkiva poput kosti ili umjetni materijali od titana, PEEK-a ili drugih materijala.

Zahvaljujući napretku kirurške tehnike, korist *en bloc* resekcije u liječenju različitih vrsta primarnih tumora kralježnice dokazalo je više autora, neovisno jedan o drugome. U svojoj ključnoj studiji Boraiani et al. iznijeli su stopu recidiva bolesti poslije kirurškog uklanjanja hondrosarkoma kod 22 pacijenta od samo 21,4% u slučaju bolesnika u kojih je primijenjena *en bloc* resekcija, nasuprot stopi od 100% kod pacijenata podvrgnutih uzastopnoj kiretaži. Strike i McCarthy izvijestili su o kohorti od 16 pacijenata s hondrosarkomom niskog stupnja, ali na kojima je bila učinjena potpuna ekstirpacija tumora. Ta studija izvještava da je, unatoč tome što je 14 od 16 pacijenata bilo podvrgnuto totalnoj resekciji, srednje trajanje postoperativnog života iznosilo 3,6 godina, pri čemu je 43,8% pacijenata umrlo od plućnih metastaza. Nadalje, metastaze su se razvile kod svih pacijenata s reziduom tumora. Talac i suradnici proučavali su pacijente s primarnim sarkomom kralježnice podvrgnutih *en bloc* resekciji s histološki čistim rubovima tkiva, *piecemeal* resekciji s histološki negativnim rubovima te svim resekcijama s pozitivnim rubovima i izvijestili o stopi recidiva od 11%, 33%, odnosno čak 70%. Osim toga, Barrenechea i suradnici proučili su 7 pacijenata podvrgnutih intralezijskoj redukciji cervikalnih kordoma te zabilježili stopu recidiva od otprilike 30% pri medijanu razdoblja praćenja od 2 godine [6,10]. Na mobilnom i sakralnom dijelu kralježnice, *en bloc* resekcija kordoma može produžiti vrijeme preživljavanja. U dosad najvećoj studiji pacijenata s kordomom na mobilnom dijelu kralježnice Boriani i suradnici izvješćuju o bitno poboljšanom ishodu liječenja kod pacijenata liječenih *en bloc* resekcijom i adjuvantnom terapijom; kod 4 se pacijenta bolest nije vratila u prosječnom razdoblju od 77 mjeseci. Osim toga, višestruke su studije sakralnih kordoma potvrdile poboljšanje stope preživljavanja i smanjenje stope recidiva kod pacijenata podvrgnutih *en bloc* resekciji. Kirurško liječenje Ewingova i osteogenog sarkoma u posljednjih je desetak godina doživjelo znatan napredak. Sciubba i suradnici objavili su podatke te ih popratili preporukom poduprtom umjereno čvrstim dokazima u korist neoadjuvantne kemoterapije i blagom preporukom poduprtom slabim dokazima u korist *en bloc* resekcije Ewingova sarkoma kralježnice. Osim toga, izvijestili su i da *en bloc* resekcija dovodi do uspješnije lokalne kontrole, ali ne i poboljšanja ukupne stope preživljavanja. Nasuprot tome, u slučaju benignih no agresivnih tumora kraljež-

nice, u pravilu se preporučuje intralezijska resekcija (*debulking*). U jednoj studiji Harrop i suradnici razmotrili su kvalitetu dokaza u korist kirurškog liječenja aneurizmatске koštane ciste, *giant cell* tumora i osteoblastoma, te su zaključili da je kompletna ekscizija, uklanjanje, primjereno liječenje za takve tumore. Stopa recidiva za takve benigne lezije nije međutim zanemariva.

Jumming i suradnici analizirali su 21 pacijenta podvrgnutog *piecemeal* resekciji cervikalnog *giant cell* tumora te zabilježili stopu recidiva od 33% u srednjem razdoblju praćenja od 68 mjeseci. Osim toga, Boriani i suradnici objavili su seriju od 51 pacijenta s osteoblastomom kralježnice i zaključili da je *en bloc* resekcija djelotvornija u slučaju tumora gradusa 3 nego gradusa 2 [15].

Adjuvantna terapija primarnih tumora

Uloga adjuvantne terapije – kemoterapije i radioterapije u liječenju primarnih tumora kralježnice još nije potpuno jasna. Kordomi su, kako je dobro poznato, otporni na konvencionalnu radioterapiju pri dozama podnošljivim za okolna tkiva, dakle ispod 60 Gy. Nasuprot tome, radioterapija protonskim zrakama (*proton beam radiotherapy*, PBRT), koja u tkiva dostavlja mnogo uži snop ionizirajućeg zračenja, uz manji rasap, i time omogućuje dostavu veće doze zračenja, ima dokazano bolji učinak u liječenju rezidua ili neoperiranih kordoma kralježnice. U kohorti od 44 pacijenta s kordomom ili hondrosarkomom baze lubanje PBRT je, udružen s konvencionalnom fotonskom radioterapijom, postigao trogodišnju stopu lokalnog suzbijanja od 83,1% za kordome i 90% za hondrosarkome. O uspješnosti radioterapije u liječenju benignih primarnih tumora, primjerice *giant cell* tumora, još se raspravlja. U retrospektivnoj studiji 239 liječenih *giant cell* tumora Leggon i suradnici iznose podatak da stope recidiva nisu bile niže za pacijente tretirane i kirurški i radijacijski u odnosu na one kod kojih je primijenjen samo jedan terapijski modalitet. Druga retrospektivna studija na 25 pacijenata s *giant cell* tumorom izvještava o ukupnoj petogodišnjoj stopi preživljavanja od 91%. Autori te studije zaključuju da je primarna konvencionalna radioterapija opravdana u slučaju inoperabilnih *giant cell* tumora te kao pomoćna terapija. Treba spomenuti i da komplikacije povezane s radioterapijom nisu beznačajne. U komplikacije ulazi stvaranje defekata tkiva i kože, dehiscijencija rana i infekcija (napose ako se radioterapija primijeni najmanje 2 tjedna prije kirurškog zahvata), neurološki deficit zbog radijacijske nekroze i radijacijom induciran rast novog tumora.

Isto tako postoji korist od neoadjuvantne kemoterapije (kemoterapije primijenjene prije glavnog modaliteta liječenja) u liječenju Ewingova sarkoma i osteogenog

sarkoma. Postoje slabi dokazi da kemoterapija imatinib mesilatom može pomoći pacijentima s kordomom kralježnice, iako je za to potrebno daljnje istraživanje.

METASTATSKI TUMORI KRALJEŽNICE

Uvod.

Kostur je organ najizloženiji pojavi metastatskih tumora, a gotovo trećina skeletnih metastaza locirana je u kralježnici. Osim toga, patološke sekcije pokazale su da čak 70% oboljelih od karcinoma ima metastaze u kralježnici. Spinalne metastaze s kompresijom leđne moždine nalazimo u 5 – 14% oboljelih od raka, a godišnja incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 20.000 slučajeva. U proteklih nekoliko desetljeća preživljavanje pacijenata s metastazama skeletnog sustava pokazuje trend poboljšanja. Osim toga, napredak adjuvantnih terapija doveo je do smanjenja učestalosti kirurške intervencije u korist radioterapije. Kirurško liječenje međutim ima vodeću ulogu u liječenju metastatskih tumora kralježnice. Napredak kirurških tehnika i instrumentacije doveo je do poboljšanja prognoze i povećanja broja operacijskih postupaka dostupnih pacijentima. Ciljevi kirurškog liječenja ostaju i dalje palijativni te obuhvaćaju očuvanje i obnavljanje neurološke funkcije, mehaničke stabilnosti te u rijetkim slučajevima i onkološku kontrolu. Pravodobna dijagnostika i primjereni odabir terapijskih postupaka ključni su za optimalan ishod liječenja metastaza kralježnice. Mogući načini širenja metastaza jesu hematogeno širenje, širenje cerebrospinalnom tekućinom te izravni rast. Kralježnica je obilno prokrvljen organ, pa je hematogeno širenje najčešće. Osim toga, stanice tumora mogu putovati i kroz cerebrospinalnu tekućinu, nakon prodora tumora u subarahnoidni prostor ili poslije evakuacija intrakranijskih metastaza. Napokon, metastatsku invaziju kralježnice može izazvati i izravno širenje tumora iz susjednih organa, kao primjerice u slučaju Pancoastova tumora pluća. Metastatski tumori iznimno rijetko nastaju u intraduralnom prostoru. Ipak, opisane su intramedularne i ekstramedularne, intraduralne metastaze. Metastatski tumori mnogo se češće pojavljuju u prsnom i lumbalnom dijelu kralježnice te, mnogo rjeđe, u vratnom, cervikalnom i sakralnom segmentu. Susreću se i multiple metastaze kralježnice.

Terapijske mogućnosti

Razvoj kirurške tehnike, radioterapije i kemoterapije znatno su popravili kako kvalitetu tako i trajanje života oboljelih od malignih bolesti. U današnjem liječenju metastatskih tumora kralježnice redovito sudjeluje multidisciplin-

ski tim kirurga, onkologa, radiologa i stručnjaka za rehabilitacijsku medicinu. Sposobnost liječenja sistemskih i lokaliziranih tumora u posljednjih je nekoliko desetljeća drastično uznapredovala, ali je cilj liječenja metastatskih tumora kralježnice ostao i dalje uglavnom palijativan. Pacijenti s metastatskim tumorima i dalje podliježu sistemskim komplikacijama, a radikalno odstranjivanje spinalnih metastaza nije se pokazalo pouzdanim u smislu poboljšanja preživljavanja. Ciljevi su liječenja metastatskih tumora kralježnice očuvanje i obnavljanje neurološke funkcije i stabilnosti kralježnice, ublažavanje bolova te suzbijanje lokalnih tumora. U trenutnom terapijskom algoritmu metastatskih tumora kralježnice nalazimo kirurško liječenje, radijacijsku terapiju i kemoterapiju. Glavni faktori pri izboru terapije obuhvaćaju neurološke, onkološke, mehaničke i sistemske parametre (NOMS).

Proširenost tumora

Weinstein-Boriani-Biaginijev sustav stupnjevanja, u početku razrađen za opisivanje primarnih tumora kralježnice, primjenjivao se i u kontekstu spinalnih metastaza. Taj sustav dijeli aksijalni presjek trupa kralješka na 5 koncentričnih i 12 radijalnih segmenata. U novije je vrijeme međutim Studijska grupa za onkologiju kralježnice (*Spine Oncology Study Group*) razradila ljestvicu sa 6 točaka posebno osmišljenu za opisivanje metastatskih tumora kralježnice. Stupanj 0 čine tumori ograničeni na kost bez epiduralnog širenja, stupanj 1 tumori s epiduralnim širenjem, no bez kompresije leđne moždine, kod stupnja 2 tumori dotiču ili deformiraju leđnu moždinu s tim da oko moždine i dalje ostaje sloj cerebrospinalne tekućine, dok stupanj 3 označava kompresiju moždine oko koje nema sloja cerebrospinalne tekućine. Tumori 2. i 3. stupnja najčešće izazivaju neurološki deficit te oni, s iznimkom radiosenzitivnih tumora, u pravilu zahtijevaju kiruršku dekompresiju [3].

Histološki tip tumora

Histološki tip tumora važan je čimbenik pri određivanju osjetljivosti tumora na radijacijsku terapiju i kemoterapiju. Hematološki maligniteti, karcinom pluća malih stanica i koriokarcinomi osjetljivi su na radioterapiju i kemoterapiju te rjeđe zahtijevaju kiruršku dekompresiju. Metastaze odlikuje širok spektar radiosenzitivnosti. Karcinom dojke osjetljiv je na konvencionalnu radioterapiju (*external beam radiation therapy*, EBRT); karcinom debelog crijeva i karcinomi malih stanica pluća pokazuju umjerenu radiorezistentnost, dok karcinom bubrega te melanom i sarkom pokazuju visok stupanj rezistentnosti na konvencionalni

EBRT. Radiorezistentni tumori s umjerenom do visokom kompresijom moždine u pravilu zahtijevaju kiruršku dekompresiju. Ipak, radiosenzitivni tumori, čak i u slučajevima kompresije leđne moždine, obično se daju liječiti radioterapijom.

Nestabilnost kralježnice

Rast metastaze u trupu kralješka često dovodi do nesposobnosti odupiranju kralježnice fiziološkim mehaničkim opterećenjima, što onda dovodi do nestabilnosti. Sama definicija stabilnosti kralježnice u kontekstu spinalnih tumora neprekidno evoluirala. Raniji su se kriteriji stabilnosti oslanjali na model 3 stupca koji je razvio Denis. Taj je model međutim bio razvijen u kontekstu spinalne traume. Rast tumora i djelovanje radijacije utječu na ligamente i paraspinalno mišićje drukčije od traumatske ozljede. Iako koštana fraktura u oba slučaja može izgledati slično, stabilnost kralježnice može biti sasvim drukčija. Jedan je od zajedničkih pokazatelja nestabilnosti kralježnice bol izazvana uobičajenim, fiziološkim aktivnostima. Fisher i suradnici iz Studijske grupe za onkologiju kralježnice preuzeli su klasičnu definiciju nestabilnosti kralježnice koju su dali Panjabi i White, pa se odnedavno nestabilnost u kontekstu metastatske bolesti definira kao „gubitak integriteta kralježnice do kojeg je došlo zbog neoplastičkog procesa, a povezan je s bolovima izazvanim kretanjima, simptomatskom ili progresivnom deformacijom i/ili neurološkim oštećenjem nastalim pod fiziološkim opterećenjem“. Oni su razradili šestodijelnu ljestvicu kao pomagalo pri određivanju nestabilnosti u kontekstu metastatske bolesti kralježnice te su u nju ugradili mjesto, vrstu bolova, stupanj ispravljenosti, radiografsku sliku lezije, stupanj kolapsa vertebralnog tijela i zahvaćenost posteriornih elemenata [18]. Tumori smješteni u prijelaznim regijama, primjerice okcipitocervikalnoj, cervikotorakalnoj, torakolumbalnoj i lumbosakralnoj, te u mobilnim segmentima kralježnice (C3 – C6 i L2 – L4) češće su povezani s nestabilnošću. Ublažavanje bolova ležanjem i bolovi izazvani kretanjima ili aksijalnim opterećenjem smatraju se simptomatičnim za nestabilnost. Osim toga, postojanje subluksacije ili translacije, kolapsa preko 50% vertebralnog dijela, litičkog izgleda i bilateralne invazije malih zglobova i pedikula radiografski su markeri povezani s povećanom vjerojatnošću pojave nestabilnosti. Nestabilna kralježnica u kontekstu metastatskih tumora zahtijeva kiruršku stabilizaciju zato što radioterapija i kemoterapija ne mogu obnoviti stabilnost čak ni u slučaju uspješnog liječenja tumora.

Sistemska razmatranja

Napokon, pri odgovaranju na pitanje je li pacijent prikladan kandidat za operaciju, u obzir treba uzeti i opće stanje pacijenta. Treba procijeniti u kakvoj je

pacijent kondiciji i koliko je njegovo opće stanje narušeno malignom bolešću te ostalim vrstama komorbiditeta. Općenito govoreći, pri odluci za operaciju očekivano trajanje života pacijenta trebalo bi biti duže od 3 mjeseca, iako je ta granica donekle proizvoljna. Operacije kralježnice često traju po nekoliko sati i zahtijevaju infuzije velikih količina tekućina i krvnih pripravaka, stoga pacijent mora biti u dovoljno dobroj općoj kondiciji kako bi mogao podnijeti opću anesteziju i stres uzrokovan operacijom. Postoperativno bolesnike treba što prije skinuti s aparata i mobilizirati.

Kirurško liječenje

Uloga operacije u liječenju metastatske bolesti kralježnice kroz povijest kirurgije uvelike se mijenjala. Povijesno gledano, pacijenti su bili liječeni dekompresijom i resekcijom tumora, ali bez instrumentacije. Usporedbom operacije bez instrumentacije s EBRT-om nije otkrivena nikakva razlika u ishodu, zbog čega je radioterapija postala standardnom terapijom kod svih pacijenata s metastazom kralježnice, dok je kirurško liječenje ostalo rezervirano samo za rijetke slučajeve. Evolucija spinalne instrumentacije međutim dovela je kirurško liječenje još jednom na čelo terapijskih opcija. Prospektivna multicentrična randomizirana studija koju su proveli Patchel i suradnici uvjerljivo je dokazala prednost kirurškog liječenja s postoperativnom adjuvantnom radioterapijom u odnosu na radioterapiju kao jedini modalitet liječenja. Prednosti su se očitovale u boljoj kontroli boli, sposobnosti hodanja i kontrole sfinktera.

Pacijenti s metastazama kralježnice mogu biti podvrgnuti širokom spektru kirurških intervencija, od ograničene dekompresije pa sve do radikalne ekscizije tumora. Tomita i suradnici razradili su bodovnu ljestvicu u svrhu određivanja cilja i radikalnosti kirurškog zahvata. Bodovanje u obzir uzima histološki tip tumora i postojanje visceralnih i koštanih metastaza. Prema Tomiti, kod pacijenata s brzorastućim tumorima, primjerice pluća i želuca, te sistemskim metastazama, cilj je liječenja uglavnom kratkoročna palijativa ili terminalna skrb; zbog toga su takvi pacijenti kandidati za ograničeni, palijativni dekompresijski kirurški zahvat ili samo adjuvantno liječenje. Nasuprot tome, pacijenti sa spororastućim tumorima, primjerice dojke i štitnjače, te solitarnim metastazama kralježnice, kandidati su za radikalnu resekciju tumora kojom bi se on dugotrajno suzbio. Tokuhashi i suradnici predložili su bodovnu ljestvicu s 15 bodova, koja se temelji na 6 parametara: općem funkcionalnom statusu, broju koštanih metastaza izvan kralježnice, broju metastaza kralježnice, rasprostranjenosti visceralnih metastaza, histološkom tipu tumora i opsegu neurološkog deficita. Njihova je ljestvica bila usklađena s očekivanim preživljavanjem pacijenta. Oni su preporučili ki-

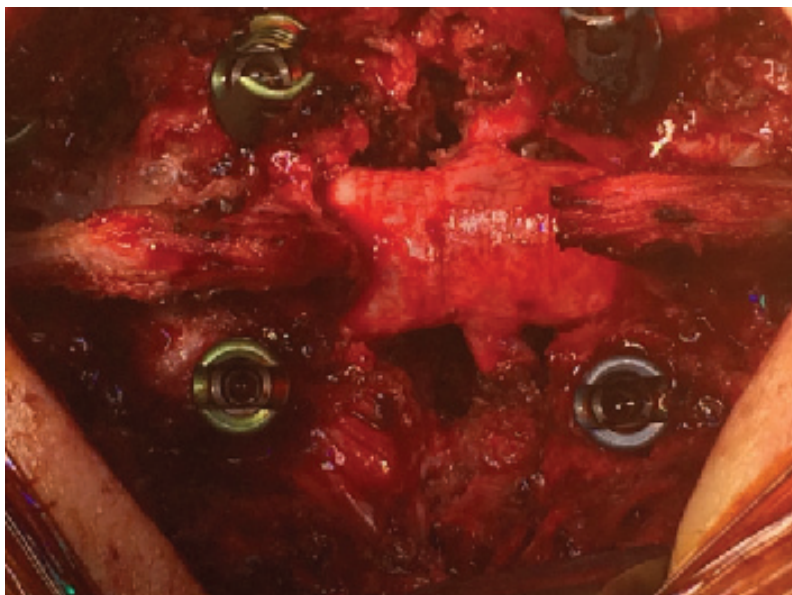
kirurško liječenje kod pacijenata s povoljnim histološkim tipom tumora, dobrim funkcionalnim i neurološkim statusom te ograničenom metastatskom bolešću te s očekivanim preživljavanjem dužim od 1 godine. Kod pacijenata kod kojih se očekuje manje od 6 mjeseci života autori su preporučili konzervativno liječenje terapiju, a za one sa 6 mjeseci do 1 godine očekivanog života ograničeni paliativni kirurški zahvat [5,6]. Prema preporukama opisanih sustava bodovanja, kirurško liječenje može uključivati raspon od ograničene intralezijske kiretaže pa do *en bloc* resekcije tumora sa širokim, zdravim rubovima tkiva. Većina modernih operacija pri liječenju spinalnih metastaza uključuje i stabilizaciju kralježnice. Ovisno o mjestu tumora i cilju operacije, može se primijeniti prednji, stražnji i lateralni pristup te njihova kombinacija. Većina tumora infiltrira samo trup kralješka, zbog toga prednji pristup omogućuje najizravniji put do lezije. Ipak, treba reći da su pristupi osjetljivim regijama kao što je kranio-cervikalni i torakocervikalni povezani s visokim morbiditetom, stoga se u kontekstu metastatskih tumora primjenjuju rijetko. U novije se doba primjenjuju transnazalni i transcervikalni pristupi kranio-cervikalnom spoju. Transcervikalni prilaz osim toga osigurava i pristup subaksijalnom i gornjem prsnom dijelu kralježnice. Prednji pristup razinama T1 – T4 otežan je velikim krvnim žilama i mediastinalnim organima. Kad je potrebno, radi pristupa gornjoj prsnoj regiji, može se učiniti manubriotomija i sternotomija. Trupovi kralježaka T5 – L1 mogu se općenito doseći torakotomijom, a L2 – L5 retroperitonealnim pristupom. Vrlo su često oboljeli od raka već podvrgnuti radijacijskoj terapiji ili operaciji vrata, toraksa i trbušne šupljine. Osim toga, metastaze na plućima i abdomenu mogu poremetiti normalne anatomske odnose i zakomplicirati prednji pristup. U takvim slučajevima poželjna je suradnja s kirurzima specijaliziranim za to područje – *access surgeons*. Alternativno se može primijeniti i stražnji pristup. Stražnji pristup kralježnici dopušta izravan pristup duralnoj vreći i korjenovima živaca. Osim toga, živčani korjenovi T3 – T12 uglavnom se mogu žrtvovati, čime se olakšava transpedikularni pristup ventralnim dijelovima kralježnice. Većina je spinalnih kirurga bolje upoznata sa stražnjim pristupom, pa je stražnji pristup najčešći put pri dekompresiji i stabilizaciji kralježnice. Danas na raspolaganju stoji velik izbor rekonstrukcijske instrumentacije. Moderni se sustavi za stražnju stabilizaciju sastoje od transpedikularnih multiaksijalnih vijaka i šipki, izrađenih od titana. Ventralna se potpora osigurava različitim implantatima (*cage*), napravljenim od titana ili polietilketona (PEEK) i od polimetil-metakrilatnog (PMMA) cementa. Osim toga, uz tradicionalne otvorene operacije, danas su nam na raspolaganju i sustavi za perkutanu, minimalno invazivnu instrumentaciju te endoskopska kirurgija.

Vertebroplastika/kifoplastika

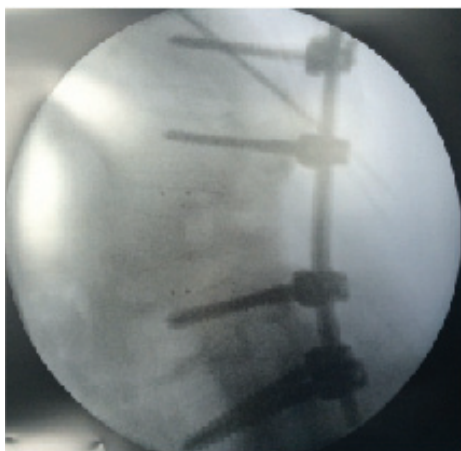
Vertebroplastika i kifoplastika postupci su perkutanog injektiranja koštanog cementa u trup kralješka pod kontrolom RTG uređaja. Od više vrsta koštanih cementa, najčešće se injicira polimetil-metakrilat (PMMA). Ti postupci najčešće se primjenjuju u liječenju osteoporotičnih kompresivnih fraktura, a cilj im je obnova visine i oblika trupa kralješka, a time i stabilnosti kralježnice te smanjivanje boli. Dok vertebroplastika predmnijeva izravno injektiranje cementa iglom, kod kifoplastike se prije injektiranja cementa najprije pomoću balona na napuhivanje stvara šupljina u kosti u koju se onda pod niskim tlakom ubrizgava cement; napuhavanjem balona pokušava se obnoviti visina vertebralnog tijela. Injekcija cementa stvara strukturalnu potporu vertebralnom tijelu, a osim toga dovodi i do ublažavanja bolova, teoretski, zbog termoablacije nociceptivnih živčanih završetaka. Najčešće su komplikacije pri injektiranju cementa curenje cementa iz trupa kralješka u okolni prostor i embolizacija preko krvožilnog sustava. Ipak, ta komplikacija u pravilu prolazi bez pojave simptoma i ne zahtijeva nikakvu daljnju intervenciju. Kod svih je pacijenata s mehaničkom nestabilnošću potrebno kirurški stabilizirati kralježnicu zato što radioterapija i kemoterapija ne mogu obnoviti stabilnost kralježnice. Ovisno o stupnju nestabilnosti i infiltracije tumora, primjenjuje se instrumentacija ili vertebroplastika. Kifoplastika i vertebroplastika osiguravaju prilično trajno i konzistentno ublažavanje bolova kod pacijenata s metastazom trupa kralješka, bez infiltracije/kompresije spinalnog kanala ili stražnjih kolumni kralježnice. Ako postoji infiltracija stražnjih kolumni ili spinalnog kanala, u pravilu je potrebno provesti instrumentaciju kako bi se postigla stabilnost i osiguralo primjereno ublažavanje bolova [19]. Općenito govoreći, pacijenti s metastazama kralježnice, no bez nestabilnosti ili kompresije struktura spinalnog kanala, mogu se uspješno liječiti radijacijskom terapijom. Kompresija neuralnih struktura spinalnog kanala svakako je indikacija za kiruršku dekompresiju. Pacijenti s radiosenzitivnim tumorima, primjerice limfomom ili multiplim mijelomom, mogu se liječiti radijacijskom terapijom bez obzira na stupanj kompresije moždine, dakako pod uvjetom da ne postoji neurološki ispad ili nestabilnost kralježnice.



Slika 1. Metastaza planoce-lularnog karcinoma pluća u trupu L2 kralješka, s kompresijom spinalnog kanala



Slika 2. Dekompresija, vertebrektomija L2 i stabilizacija stražnjim pristupom



Slika 3. Postoperativne snimke. Vidi se uredan položaj implantata.

Literatura

- [1] Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*. 2008 Nov;17(11):1488-95.
- [2] Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine*. 2010 Oct 15;35(22):E1221-9.
- [3] Sundaresan N, Rosen G, Boriani S. Primary malignant tumors of the spine. *Orthop Clin North Am*. 2009;40(1):21-36.
- [4] Hsieh PC, Xu R, Sciubba DM, et al. Long-term clinical outcomes following en bloc resections for sacral chordomas and chondrosarcomas: a series of twenty consecutive patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(20):2233- 2239.
- [5] Tomita K, Kawahara N, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci*. 2006;11(1):3-12.
- [6] Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):298-306.
- [7] Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(19):2186-2191.
- [8] Laufer I, Sciubba DM, Madera M, Bydon A, Witham TJ, Gokaslan ZL, et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2012 Apr;19(2):122-8.
- [9] Kaloostian PE, Zadnik PL, Etame AB, Vrionis FD, Gokaslan ZL, Sciubba DM. Surgical management of primary and metastatic spinal tumors. *Cancer Control*. 2014 Apr;21(2):133–9.
- [10] Toma CD, Dominkus M, Nedelcu T, et al. Metastatic bone disease: a 36-year single centre trend-analysis of patients admitted to a tertiary orthopaedic surgical department. *J Surg Oncol*. 2007;96(5):404-410.
- [11] Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine*. 2005;3(4):296-301.
- [12] Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*. 2001;26(3):298-306.
- [13] Bilsky MH, Laufer I, Burch S. Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease. *Spine*. 2009;34(22 suppl):S101-S107.
- [14] Gabriel K, Schiff D. Metastatic spinal cord compression by solid tumors. *Semin Neurol*. 2004;24(4):375-383.
- [15] Harrop JS, Schmidt MH, Boriani S, et al. Aggressive “benign” primary spine neoplasms: osteblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumor. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(22 suppl):S39-S47.

- [16] Molina CA, Gokaslan ZL, Sciubba DM. A systematic review of the current role of minimally invasive spine surgery in the management of metastatic spine disease. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:598148.
- [17] Gokaslan ZL, York JE, Walsh GL, et al. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. *J Neurosurg*. 1998;89(4):599-609.
- [18] Hsu W, Kosztowski TA, Zaidi HA, et al. Multidisciplinary management of primary tumors of the vertebral column. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1-2):107-125.
- [19] Jansson KA, Bauer HC. Survival, complications and outcome in 282 patients operated for neurological deficit due to thoracic or lumbar spinal metastases. *Eur Spine J*. 2006;15(2):196-202.

Summary

Surgical Management of Primary and Metastatic Osseous Spine Tumors

Tumors arising within the osseous spine include primary and metastatic tumors. Primary tumors are very rare. Metastatic tumors are more common since 40-80% of the patients with tumors have vertebral metastases. These tumors present with pain or with symptoms and signs of neural compression – spinal cord or spinal roots. The treatment of these tumors requires multidisciplinary approach. The aim of this chapter is to describe basic principles of the surgical treatment of osseous spine tumors.

Keywords: osseous spine; tumors.

TUMORI VRATNOG DIJELA KRALJEŽNICE

Marta Borić*, Krešimir Rotim**

Sažetak

Tumori vratnog dijela kralježnice su rijetki, a simptomi kojima se prezentiraju najčešće su nespecifični ako isključimo neurološke ispade s obzirom na razinu kompresije neuroloških struktura. Ključna je podjela ona na primarne i sekundarne procese jer se na tome temelji i pristup liječenju. Dok je liječenje sekundarnih procesa palijativno, u slučaju primarnih nastoji se postići maksimalna moguća resekcija uz što manju štetu. Radi planiranja kirurškog pristupa te konačnog liječenja, razvijeni su različiti sustavi stupnjevanja prema kojima se procjenjuju indikacije za kirurško liječenje te kirurška tehnika, ovisno o kakvom je tipu tumora riječ. Prema literaturi, onkološko stupnjevanje tumora prema Ennekingu, praćeno pravilnim tehnikama biopsije i kirurškog planiranja pomoću WBB sustava, povećava dijagnostički i terapijski uspjeh.

Ključne riječi: vratni dio kralježnice; primarni tumori; metastaze.

Uvod

Tumori bilo kojeg dijela tijela, pa tako i oni vratnog dijela kralježnice, u osnovi se dijele na primarne i metastatske. Kralježnica, njezini koštani dijelovi (posebno trupovi kralježaka) općenito su mjesto najčešćeg metastaziranja zloćudnih tumora iz drugih dijelova tijela, i to najčešće iz pluća, dojke i prostate. Osim najčešćih, u područje kralježnice mogu metastazirati i karcinomi gastrointestinalnog sustava, bubrega i štitnjače te limfom, melanom i sarkom. Metastatski tumori ujedno su i najčešći tumori kralježnice te se uglavnom liječe nekirurškim metodama, osim ako ne uzrokuju nestabilnost kralježnice ili neurološki deficit. U nekirurške metode liječenja ubrajaju se kemoterapija i/ili radioterapija prema protokolu za tip primarnog tumora [1].

Primarni tumori kralježnice mogu biti dobroćudni i zloćudni, a potom se dijele i na intraduralne i ekstraduralne. Ekstraduralni tumori najčešće zahvaćaju

* Marta Borić, dr. med., Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, boric.marta@gmail.com

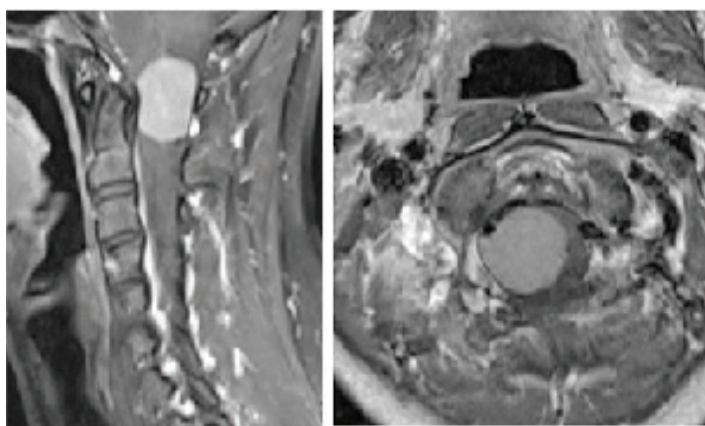
** Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice

koštane strukture, ali mogu nastati i u epiduralnom prostoru. Intraduralni tumori dijele se na intramedularne i ekstramedularne (tablica 1).

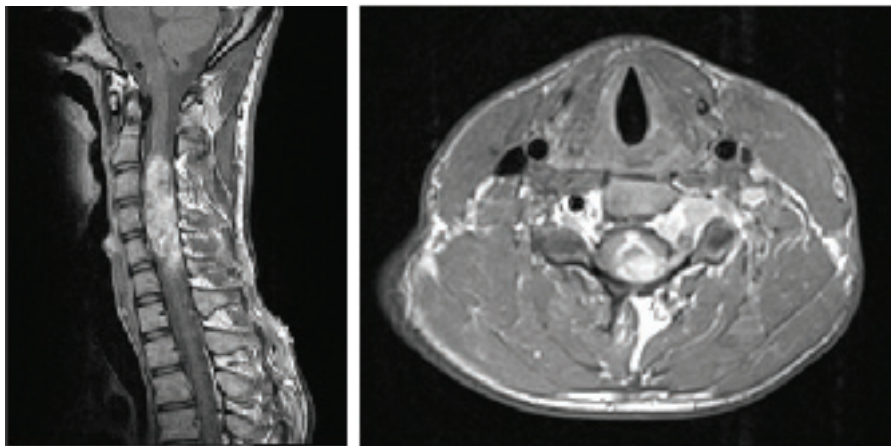
Intraduralni ekstramedularni tumori nastaju iz arahnoidne membrane (meningeomi) i iz korijena živca (švanomi i neurofibromi). Iako su meningeomi najčešće dobroćudni, nezgodni su zbog često teškog kirurškog uklanjanja te

Tablica 1. Podjela tumora vratnog dijela kralježnice

Ekstraduralni tumori – dobroćudni	Ekstraduralni tumori – zloćudni	Intraduralni – ekstramedularni tumori	Intraduralni – intramedularni tumori
• Osteohondrom • Osteoid osteom • Osteoblastom • Aneurizmatiska koštana cista • Hemangiom • Tumor divovskih stanica • Eozinofilni granulom • Angiolipom	• Multipli mijelom • Solitarni plazmacitom • Osteosarkom • Hondrosarkom • Ewingov sarkom • Hordom • Limfom	• Meningeom • Neurofibrom • Švanom • Ependimom	• Astrocitom • Ependimom • Hemangioblastom • Lipom • Dermoid • Epidermoid • Teratom • Neuroblastom • Oligodendrogliom • Holesterolom • Subependimom • PNET



Slika 1. Meningeom



Slika 2. Intramedularni tumor

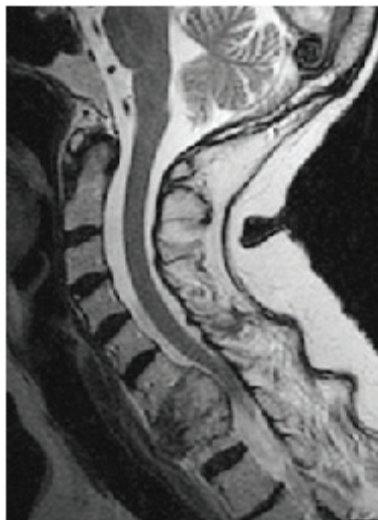
recidiva (slika 1). Švanomi i neurofibromi također su najčešće dobroćudni, iako neurofibromi mogu maligno alterirati tijekom vremena.

Intramedularni tumori rastu unutar kralježnične moždine ili korjenova i upravo su najčešći u području vratnog dijela kralježnice. Tipično nastaju iz glijalnih i ependimalnih stanica te su najčešći tipovi tumora astrocitomi i ependimomi. Uglavnom su dobroćudni, ali ih je teško kirurški ukloniti (slika 2).

Ekstraduralni tumori najčešće su oni metastatski ili je riječ o švanomima korjenova živca. Povremeno se ekstraduralni tumori prošire kroz intervertebralni foramen te se tako lokaliziraju djelomično unutar i djelomično izvan spinalnog kanala.

Metastatski tumori kralježnice razvijaju se u 30 – 70% bolesnika oboljelih od karcinoma. U muškaraca u kralježnicu najčešće metastazira karcinom pluća, a u žena karcinom dojke. Kompresija kralježnične moždine izazvana epiduralnom metastazom javlja se u 5 – 10% bolesnika, od toga je u 10 – 20% asimptomatska (slika 3).

U usporedbi s tumorima mozga, primarni tumori kralježnice znatno su rjeđi, a procjenjuje se da na četiri intrakranijska tu-



Slika 3. Metastaza u području cervikalne kralježnice

mora dolazi jedan tumor kralježnice. Intramedularni tumori čine 5 – 10% svih tumora kralježnice, dok dobroćudni tumori poput meningeoma i neurofibroma čine 55 – 65% svih primarnih tumora kralježnice. Metastatski tumori najčešće su zloćudne lezije kralježnice i čine 70% svih tumora kralježnice [1,2].

Klinička slika i postavljanje dijagnoze

Simptomi i duljina njihova trajanja u kliničkoj su slici tumora vratnog dijela kralježnice potpuno nespecifični. Bol koja se ne može povezati s ozljedom, stresom ili fizičkom aktivnošću najčešći je simptom tumora kralježnice. Bol se pojačava s fizičkom aktivnošću te je vrlo često intenzivnija po noći. Međutim, ovisno o lokalizaciji i tipu lezije, klinička prezentacija tumora vratne kralježnice iznimno je varijabilna. Tumori čak mogu biti dijagnosticirani kao slučajni nalaz tijekom radioloških pretraga zbog drugih razloga. Simptomi mogu varirati od jako blagih bolova, zakočenosti, skolioze pa sve do izraženih neuroloških ispada. Mogu biti prisutni i konstitucijski znakovi poput gubitka na težini i anoreksije. Tijekom postavljanja dijagnoze treba uvijek uzeti u obzir anamnestičke podatke o prethodnim malignim bolestima, čime se onda postavlja sumnja na metastatski proces [1,2,3].

Osim anamneze i kliničkog pregleda adekvatna evaluacija pacijenta u kojeg se sumnja na tumorski proces vratnog dijela kralježnice uključuje radiološku obradu. Magnetska rezonancija (MR) najčešće je metoda izbora koja omogućuje točno definiranje veličine tumora te njegovu lokalnu proširenost, posebno u odnosu na spinalni kanal. Korisna je i u razlikovanju spinalnog tumora od piogene spinalne infekcije jer tumor primarno zahvaća trup kralješka, a ne intervertebralni disk, dok piogeni vertebralni osteomijelitis prije svega zahvaća intervertebralnu pokrovnu plohu i intervertebralni disk. Kompjutorizirana tomografija (CT) omogućuje bolji uvid u koštane strukture u usporedbi s MR-om. U nekim slučajevima indicirana je i scintigrafija kosti, posebno kod malignih bolesti, kako bi se utvrdilo postojanje drugih lezija u ostatku kostura. Cilj obrade jest jasno identificirati lokalizaciju i proširenost lezije te razlučiti je li riječ o primarnom dobroćudnom ili zloćudnom procesu ili pak o metastazi. Nakon što se završi inicijalna obrada, slijedi onkološka procjena te odluka o kirurškom liječenju. U obzir može doći i angiografija te potom embolizacija ako je to indicirano prema onkologu i kirurgu.

U sklopu postavljanja konačne dijagnoze u obzir dolazi i biopsija tumora. Postoje tri načina uzimanja uzorka tkiva: perkutana biopsija iglom, incizijska biopsija i ekscizijska biopsija.

Liječenje

Metoda liječenja tumora vratnog dijela kralježnice ovisi o nekoliko čimbenika koji uključuju starost bolesnika, komorbiditete, tip i proširenost tumora, težinu simptoma te težinu neurološkog ispada i koštane destrukcije. U usporedbi s torakolumbalnim dijelom kralježnice, u vratnom dijelu metastaze češće uzrokuju nestabilnost i/ili neurološki ispad te se češće liječe kirurški.

Indikacije za kirurško liječenje ovise o tipu tumora. Primarni tumori mogu se kirurški čak potpuno ukloniti radi izlječenja. U bolesnika s metastazama liječenje je palijativno s ciljem obnavljanja ili očuvanja neurološke funkcije, stabilizacije kralježnice i smanjenja bolova. Općenito, kirurški zahvat metastatskih tumora razmatra se kao opcija u slučajevima kada je očekivano trajanje života bolesnika dulje od 12 tjedana i kada je tumor rezistentan na zračenje ili kemoterapiju. Indikacije su za kirurško liječenje: bol koja ne reagira na konzervativnu terapiju, kompresija kralježnične moždine te potreba za stabilizacijom patoloških prijeloma.

Dobročudni tumori najčešće se liječe kirurški, međutim, u slučajevima minimalnih bolova, bez dokaza nestabilnosti ili neurološkog ispada, mogu se liječiti konzervativno i radiološki pratiti (MR). Zloćudni tumori često se liječe kirurški uz adjuvantnu kemoterapiju i/ili radioterapiju. Pojedini su tipovi metastatskih tumora – poput onih gastrointestinalnog sustava i bubrega – radiorezistentni te je u tim slučajevima, najčešće, kirurško liječenje metoda izbora. Kirurško liječenje uključuje dekompresiju neuroloških struktura, fuziju i instrumentaciju uz tumorsku resekciju. Ovisno o lokalizaciji tumora i mjestu kompresije neuroloških struktura, tumoru se može pristupiti prednjim, stražnjim ili kombiniranim pristupom [4,5].

Onkološko i kirurško stupnjevanje primarnih tumora

Radi utvrđivanja biološkog ponašanja tumora i odabira adekvatne metode liječenja, u sklopu primarne obrade bolesnika, a nakon postavljene dijagnoze tumorskog procesa kralježnice, potrebno je odrediti histološki tip tumora i točnu lokalizaciju te utvrditi postoje li metastaze. Kirurški pristup pojedinom tumoru može biti različit ovisno o tome o kakvom je tumoru riječ. Postoje tri tipa kirurškog uklanjanja tumora. Ako se tumor uklanja samo unutar njegove kapsule/pseudokapsule, govorimo o intralezijskoj margini, a ako se tumor odstrani u jednom komadu, rezom kroz pseudokapsulu ili reaktivno tkivo oko tumora, govorimo o marginalnoj eksciziji. Problem kod marginalne ekscizije u slučajevima malignih tumora jest što se često na rubu koji ostane neodstranjen mogu naći

maligne stanice. Metoda ekscizije široke margine postiže se uklanjanjem lezije, pseudokapsule i reaktivnog okolnog tkiva te dijela zdravog tkiva koje okružuje tumor (*en bloc* ekscizija).

Ennekingova klasifikacija definira kiruršku terminologiju (kako je gore navedeno), kategorizira tumore te olakšava određivanje rubova kirurške resekcije. Upotreba Ennekingove klasifikacije u pristupu primarnim koštanim tumorima kralježnice znatno je smanjila pojavu lokalnog recidiva te poboljšala preživljenje bolesnika.

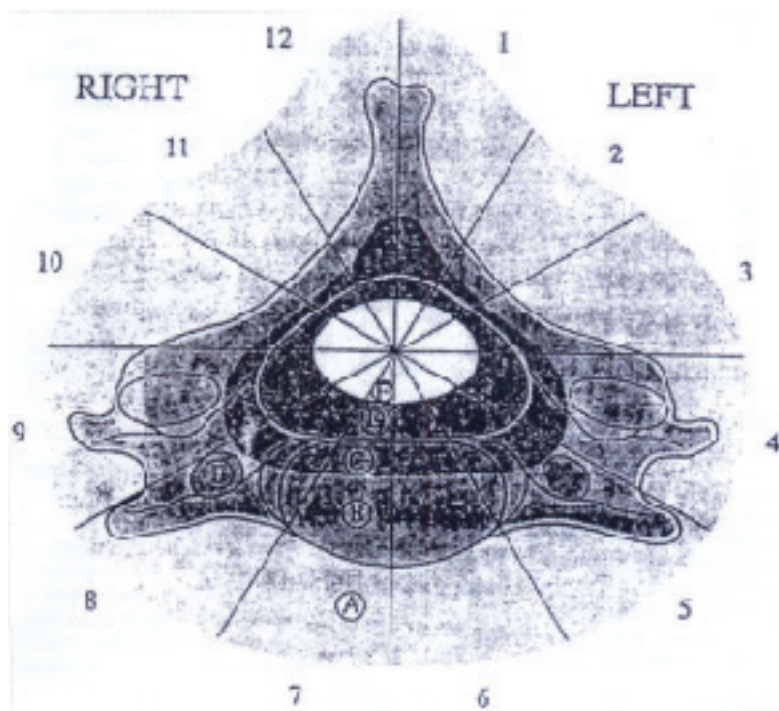
Prema Ennekingovoj klasifikaciji, dobroćudni tumori koštanih dijelova kralježnice dijele se u tri stupnja ovisno o anatomske lokalizaciji, građi tkiva i radiološkom izgledu. **Prvi stupanj (S I)** – latentni ili inaktivni stadij, tumor je manje veličine, ne uzrokuje značajnije simptome, ima pravu ovojnicu građenu od zrelog tkiva te jasnu granicu na radiološkom nalazu. U takve se tumore ubraja hemangiom. Takvi se tumori u suštini ne liječe osim u slučajevima potrebe za palijativnom kirurgijom radi dekompresije ili stabilizacije. **Drugi stupanj (S II)** – aktivni stadij, u kojem tumor polako raste, čime uzrokuje blage simptome, ima tanku pravu ovojnicu i okružen je pseudokapsulom reaktivnog tkiva. Ne širi se izvan trupa kralješka. U takve tumore ubrajaju se osteoblastomi i tumori gigantskih stanica. Liječe se intralezijskom ekscizijom ili kiretažom s niskim postotkom recidiva, marginalnom *en bloc* resekcijom ili, u rijetkim slučajevima, širokom resekcijom. **Treći stupanj (S III)** – agresivni je stadij, u kojem tumori nemaju pravu ovojnicu ili je ona nepotpuna i izrazito tanka, a tumorsko se tkivo djelomično širi prema pseudokapsuli i izvan nje. Tumori na tom stadiju rastu prema okolnim mišićima i epiduralnom prostoru, a među njih se ubrajaju osteoblastomi, tumori gigantskih stanica i aneurizmatске koštane ciste. Liječe se agresivnom marginalnom *en bloc* ekscizijom, a u obzir može doći i adjuvantna embolizacija ili radioterapija [6].

Zloćudni primarni koštani tumori također se dijele u tri stupnja, i to u niski stupanj (I), visoki stupanj (II) i stupanj s udaljenim metastazama (III). Tumori stupnja IA lokalizirani su unutar kralješka, dok se tumori stupnja IB šire u paravertebralne dijelove. Ti tumori nemaju pravu ovojnicu, ali imaju tanku pseudoovojnicu unutar koje se često nalaze maligne stanice, što ih ujedno razlikuje od agresivnog stadija primarnih dobroćudnih tumora. Liječe se, kada je god moguće, *en bloc* ekscizijom uz adjuvantnu radioterapiju. U drugom stupnju rast tumora toliko je brz da se ne stigne razviti ni pseudoovojnica reaktivnog tkiva. Stupanj IIA čine tumori koji su lokalizirani unutar kralješka, dok stupanj IIB čine tumori koji se šire paravertebralno, pa čak i u epiduralni prostor. Prisutne su i manje satelitske nakupine tumorskog tkiva udaljene od primarne mase tumora. Ovamo

ubrajamo osteosarkom i Ewingov sarkom. Stupanj III uključuje sve lezije I. i II. stupnja, ali s udaljenim metastazama [5,6].

Weinstein-Boriani-Biaginijev (WBB) sustav kirurškog stupnjevanja primjenjuje se radi donošenja što racionalnijih kirurških i nekirurških odluka u liječenju tumora kralježnice. Specifična anatomija kralježaka i težina kirurške resekcije zahtijeva detaljan opis anatomskih odjeljaka i proširenost lezije u odnosu na njih. Prema WBB stupnjevanju, transversalni presjek kralješka dijeli se u 12 zona, počevši od prve, koja se odnosi na lijevi dio trnastog nastavka pa dalje u smjeru kazaljke na satu. Također, razlikuje se šest koncentričnih slojeva (A-F). Prednost te podjele jest što naglašava ograničenje izvođenja *en bloc* ekscizije zbog prisutnosti kralježnične moždine. MR, CT te ponekad angiografija potrebni su kako bi se utvrdila proširenost tumora u transversalnoj i longitudinalnoj ravnini. Koristeći se tim sustavom anatomskih zona, slojeva i segmenata kralježnice, kliničar može odrediti proširenost tumora u sve tri dimenzije (slika 4) [6].

Osiguravanje najšire moguće resekcije izrazito je važno za lokalno agresivne tumore, posebno one koji ne reagiraju na adjuvantnu terapiju. Dosadašnji objav-



Slika 4. Weinstein-Boriani-Biaginijev (WBB) sustav kirurškog stupnjevanja [6]

ljeni rezultati pokazali su kako dugoročno preživljenje bolesnika ovisi o opsegu inicijalnog kirurškog zahvata i tipu tumora. Također, pokazalo se kako je korištenje Ennekingove klasifikacije zajedno s WBB sustavom učinkovito u identifikaciji proširenosti tumora, u kirurškom planiranju i u osiguravanju informacija koje se odnose na prognozu nakon kirurške resekcije tumora. Svakako, šira resekcija rezultira boljom prognozom.

Sekundarni tumori i kirurško liječenje

Kirurško liječenje sekundarnih tumora vratnog dijela kralježnice, u slučaju indikacije, samo je palijativnog karaktera. Postoji nekoliko sustava stupnjevanja kojima se procjenjuju indikacije za kirurško ili konzervativno liječenje sekundarnih tumora. Kao najčešće spominju se Harringtonova klasifikacija, Tokuhashijeva klasifikacija i Tomita klasifikacija. Svaka od njih ima kompleksan sustav kojim se pokušava procijeniti preživljenje i korist kirurškog zahvata. U konačnici, cilj je, nakon što se identificira lezija, otkriti primarni tumor, procijeniti mehanički i neurološki status vratnog dijela kralježnice i odrediti adekvatno liječenje kako bi se postigla maksimalna moguća stabilnost i neurološka funkcija, bol stavila pod kontrolu i poboljšala kvaliteta života. U subaksijalnoj regiji najčešće se izabire prednji kirurški pristup zato što većina tumora polazi iz trupa kralješka, što rezultira prednjom kompresijom spinalnog kanala i medule. Prednja dekompresija i stabilizacija uz korištenje polimetilmetakrilata dovodi do zadovoljavajućih kirurških rezultata. U pacijenata u kojih se očekuje duže preživljenje primjenjuje se koštani autotransplantat s instrumentacijom ili bez nje. U slučajevima zahvaćanja više razine, u obzir dolazi kombinacija anteroposteriorne stabilizacije u slučajevima kada je prednja instrumentacija kontraindicirana zbog kvalitete kosti ili je vjerojatnost lokalnog recidiva visoka. Smanjenje bolova najčešće se postiže nakon provedene dekompresije i stabilizacije. Samo široka dekompresivna laminektomija, čak i sa stražnjom stabilizacijom, dostatna je za neurološki oporavak [7].

Zaključak

Tumori vratnog dijela kralježnice, bilo da su primarni ili sekundarni, bilo da su benigni ili maligni, statistički su iznimno rijetki. Najčešći inicijalni simptom jest bol, koji je najjači tijekom noći. Zbrinjavanje takvih lezija najbolje se postiže pravilnom evaluacijom, kirurškim planiranjem, operativnim tehnikama i adjuvantnim terapijama, prema indikacijama. U slučaju metastaza važno je otkriti primarni tumor i odrediti liječenje radi poboljšanja kvalitete života. Većina metastatskih tumora vratnog dijela kralježnice može se liječiti konzervativno, dok su

kirurške, palijativne intervencije rezervirane za mehaničke i neurološke ispade, kontrolu bolova, histološku identifikaciju tumora ili u slučajevima kada konzervativne, onkološke mjere liječenja ne poluče uspjeh.

Bez obzira na tip tumora, pažnja se mora posvetiti svakom pojedinom pacijentu prema tipu multidisciplinskog pristupa. Sve potrebne informacije potrebno je skupiti prije bilo kakvog invazivnog zahvata, uključujući i biopsiju. Onkološko stupnjevanje tumora prema Ennekingu, praćeno pravilnim tehnikama biopsije i kirurškog planiranja pomoću WBB sustava, povećava dijagnostički i terapijski uspjeh.

Literatura

- [1] Abdu W, Provencher M. Primary bone and metastatic tumors of the cervical spine. *Spine* (Phila Pa 1976) 1998;23(24):2757-77.
- [2] Levine AM, Boriani S, et al. Benign Tumors of the cervical spine. *Spine* 1992;17(10):S399-S406.
- [3] Boriani S, Weinstein JN, Biagni R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine* 1997;22:1036.
- [4] Fisher CG, Keynan O, et al. The surgical management of primary tumors of the spine: initial results of an ongoing prospective cohort study. *Spine* 2005;30:1899.
- [5] Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298.
- [6] Virkus WW, Marshall D, Enneking WF, et al. The effect of contaminated surgical margins revisited. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:87-94.
- [7] Gasbarrini A, Li H, et al. Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. *Spine* 2010;35(15):1466-1470.

Summary

Tumors of the Cervical Spine

Tumors of the cervical spine are rare, and symptoms they are presented with are mostly unspecific, excluding neurological deficits that are connected to the level of compression. The key division of tumors is to primary and secondary lesions, because that is the ground on which the treatment approach is chosen. While the treatment of metastatic tumors is palliative, in the case of primary tumors the goal is to achieve maximal possible resection with as less damage as possible. For planning surgical approach and final treatment as well, there have been many staging systems developed by which indications for surgical treatment and surgical technique are determined, depending on the tumor type. According to the literature, oncological staging by Enneking, followed by right biopsy technique and surgical planning with the help of WBB system, maximizes diagnostic and treatment success.

Keywords: cervical spine; primary tumors; metastases.

MOGUĆNOSTI KIRURŠKOG LIJEČENJA TUMORA KRANIOCERVIKALNOG PRIJELAZA

Zlatko Kolić*, Marijana Karlović-Vidaković**, Melita Kukuljan***,
Duje Vukas****

Sažetak

Tumori kranIOCervikalnog prijelaza dugogodišnji su izazov neurokirurzima koji se u toj regiji suočavaju s poteškoćama u dijagnostici i samom operacijskom zahvatu te nemogućnošću odstranjenja cijelog tumora. Primarni tumori kranIOCervikalne regije koštanog su, vezivnog i neuralnog porijekla, a lokalizirani su uglavnom ekstraduralno sa sekundarnim širenjem intraduralno ili prema spinalnom kanalu.

Klinička je slika nespecifična, tako da od pojave simptoma do konačne dijagnostike prođu u prosjeku od dvije do tri godine. Sama klinička slika ovisi o lokalizaciji tumora, koji mogu biti smješteni: intrakranijalno, ekstrakranijalno, u spinalnom kanalu ili pak "jašući" oblik tumora u *foramen magnumu* koji se širi intrakranijalno i intraspinalno.

Kirurški pristup ovisi o lokalizaciji tumora, a tumori se grubo mogu podijeliti u tri skupine: prednje, stražnje i lateralne. Osim lokalizacije, na kirurški pristup utječe i tip tumora, činjenica je li riječ o malignoj ili benignoj leziji, mehanizam kompresije i širenja tumora, uključenost neuralnih i vaskularnih struktura u samom tumoru te koštana stabilnost okcipitocervikalne regije i dob bolesnika.

Cilj kirurškog zahvata jest maksimalno odstranjenje tumora koji pritišću leđnu moždinu i moždano deblo, uz očuvanje koštane stabilnosti okcipitocervikalne regije. Stoga rana dijagnostika, poznavanje mikrokirurške anatomije i izbor pravilnog kirurškog pristupa pridonosi optimalnom ishodu u liječenju te složene patologije.

Ključne riječi: kranIOCervikalni prijelaz; tumori; stabilnost.

* Dr. sc. Zlatko Kolić, dr. med., +385 91 2603350, zkolic@net.hr, Poliklinika Medico, Agatićeva 8, 51000 Rijeka

** Zavod za neuroradiologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka b. b., 88000 Mostar, BiH

*** Zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

**** Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

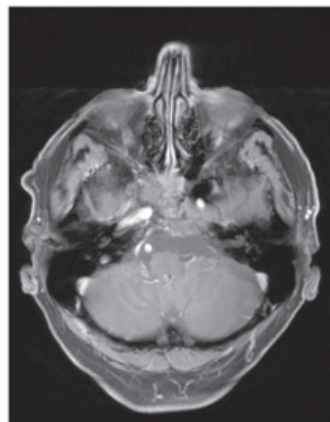
Uvod

Kraniocervikalni prijelaz zasebna je biomehanička i anatomska jedinica koja se sastoji od: klivusa, velikog zatiljnog otvora i prva dva vratna kralješka. Liječenje patoloških promjena u ovom području predmet je interesa neurokirurga, maksilofacijalnih kirurga i otorinolaringologa, a spinalni kirurzi radije prepuštaju liječenje patoloških promjena u tom području neurokirurzima.

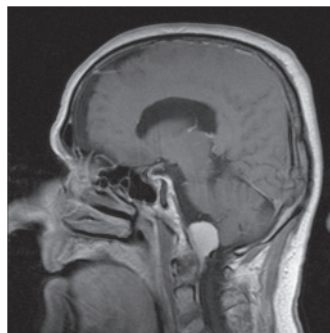
Tumori kraniocervikalnog prijelaza dugogodišnji su izazov neurokirurzima, koji se u toj regiji suočavaju s poteškoćama u dijagnostici, s obzirom na to da od početka simptoma pa do otkrića bolesti prođu dvije do tri godine. Ne postoji jedinstveni simptom ili neurološki deficit koji bi se u ranoj fazi mogao povezati s tumorima te regije jer široki subarahnoidni prostor dozvoljava rast tim lezijama sve do njihova kompresivnog efekta na pripadajuće neuralne i vaskularne strukture (slika 1). Sam operacijski zahvat stvaran je kirurški izazov zbog tehničkih nedostataka instrumentarija koji je potreban pri izvođenju zahvata i zahtjevnosti regije u kojoj se obavlja operacija te često nemogućnosti kompletnog odstranjenja cijelog tumora.

Primarni i sekundarni tumori koji se javljaju u toj regiji čine 5% svih tumora spinalnog kanala i oko 1% intrakranijskih tumora.¹ Porijeklo tumora može biti koštano, neuralno te vezivno. Prema lokalizaciji, najgrublja podjela jest podjela na intraduralne i ekstraduralne tumore, dok su najčešći tumori u toj regiji intraduralni ekstramedularni s ventralnom lokalizacijom [1] (slika 2).

Svaka lokalizacija tumora u ovoj regiji povezana je sa specifičnom grupom tumora i specifičnim topografsko-anatomskim odnosima koji su predmet jedinstvene kirurške strategije. Stoga rana dijagnostika, poznavanje mikrokirurške anatomije i izbor pravilnog kirurškog pristupa pridonosi optimalnom ishodu u liječenju te složene patologije.



Slika 1. Aksijalni T1 MR s kontrastom u području stražnje lubanjske jame s destrukcijom klivusa hordomom i ventralnom kompresijom na moždano deblo u visini *medullae oblongate*



Slika 2. T1 sagitalni presjek s kontrastom koji pokazuje ekspanzivnu tvorbu na ventralnom dijelu velikog zatiljnog otvora – *foramen magnum* meningeoma

Prvi opis tumora u navedenoj regiji potječe s kraja 19. stoljeća, kad je naime francuski dermatolog François Henri Hallopeau kod bolesnika sa spastičnom tetraparezom na obdukciji pronašao tumor veličine kestena koji se od *foramen magnuma* širio distalno. Prvo uspješno odstranjivanje tumora izveli su Elsberg i Strauss 1929. godine, a podjelu tumora na kraniospinalne i spinokranijske, ovisno o dominantnoj anatomske lokalizaciji, dali su Cushing i Eisenhardt 1938. godine [1,2].

Klinički i epidemiološki prikaz tumora kraniocervikalnog prijelaza

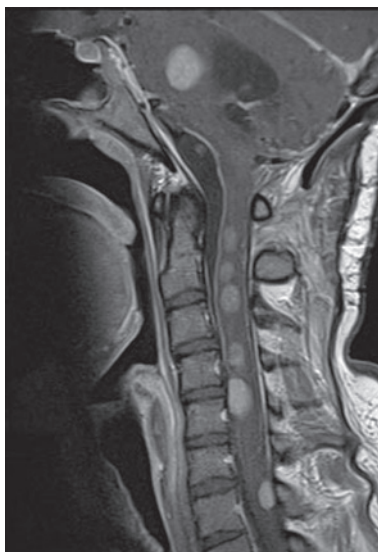
Tumori u ovoj regiji prezentiraju se kao ekstraduralni, intraduralni ekstramedularni i intraksijalni (slika 3).

Intraksijalni tumori uglavnom su gliomi moždanog debla, osim njih mogu biti gangliogliomi, anaplastički astrocitomi, ependimomi i kavernozi hemangiomi, dok se kod djece u toj regiji češće nalaze meduloblastomi i hemangioblastomi.

Intraduralni ekstramedularni tumori pretežno su meningeomi i neurofibromi, dok se, rjeđe, pronalaze i epidermoidni tumori i paragangliomi.

Ekstraduralni tumori primarno su koštano-hrskavičnog porijekla, a među njima je najzastupljeniji kordom. Hondromi i hondrosarkomi ekstraduralni su tumori koje se rjeđe nalaze u ovoj regiji³, osim njih ekstraduralno se mogu proširiti agresivni meningeom i sekundarni tumori, koji se mogu javiti u toj regiji, a čine ih primjerice plazmocitomi, eozinofilni granulomi, karcinomi farinksa, osteoid osteomi i osteoblastomi te nakupine kalcij pirofosfata na poprečnom ligamentu atlasa. Tu se mogu naći benigne koštane lezije kao aneurizmatičke koštane ciste i infektivni procesi od kojih je tuberkuloza najzastupljenija [1].

Symonds i Meadows 1937. godine prvi su opisali simptome kompresije moždanog debla i leđne moždine povezane s ekspanzijom u području kraniocervikalnog prijelaza. Od tada do danas, usprkos svim modernim dijagnostičkim pomagala, di-



Slika 3. T1 sagitalni presjek s kontrastom kroz cervikalni segment kralježnice i stražnju lubanjsku jamu koji pokazuje višestruke ekspanzivne tvorbe cervikalne medule i cerebeluma koje bi diferencijalnodijagnostički mogle odgovarati neurofibromima ili neurinomima

jagnostičke pogreške događaju se u 13 – 15% slučajeva, a period od početka simptoma do otkrića bolesti iznosi 2,25 godina [4].

Najtipičniji simptomi za lezije u tom segmentu jesu zatiljna bol i bol u gornjem cervikalnom segmentu, koji je posljedica nadražaja korijenja C2. Poremećaj osjeta u ekstremitetima tipa žarenja, pečenja, hladnoće, uz postupni gubitak dubokog osjeta, češći je simptom od slabosti ekstremiteta, koji je izraženiji na gornjim ekstremitetima. Prepoznatljiva klinička slika sa slabošću više gornjih nego donjih ekstremiteta, povišenim refleksima, pozitivnim Babinskim, i spastičkim hodom javlja se u kasnijoj fazi bolesti. Rjeđi simptomi tumora u kraniocervikalnom prijelazu jesu vertikalni nistagmus, slabost akcesoriusa, atrofija intrinzičkih mišića šake, edem papile i Hornerov sindrom te nadražaj kranijalnih živaca, V. – X. [3,4].

Diferencijalnodijagnostički navedeni se simptomi mogu javiti i kod drugih neuroloških bolesti, kao što su: cervikalna spondiloza, multipla skleroza, sirin-gomijelija, intramedularni cervikalni tumori, sindrom karpalnog tunela, normotenzivni hidrocefalus, Chiarijeva malformacija i amiotrofična lateralna skleroza. Dijagnostička pogreška javlja se u otprilike 15 – 20% bolesnika, što produžava otkriće bolesti na 2,5 – 3 godine od početka pojave prvih simptoma [3,5].

Neurodijagnostičke pretrage

U otkrivanju složene patologije kraniocervikalnog prijelaza najviše nam pomaže magnetska rezonancija (MRI), koja svojom visokom specifičnošću daje jasan odnos između patološkog procesa u kraniocervikalnom području i neuralnih struktura (slika 4). U detaljnijem razjašnjavanju odnosa između patološke tvorbe i vaskularnih struktura primjenjuje se CT angiografija, MR angiografija, CT – VRT angiografija te DSA angiografija. Elektrofiziološke pretrage, kao EMG i somatosenzorni evocirani potencijali, mnogo su korisniji kao intraoperacijski monitoring nego u smislu dijagnostičke pretrage.



Slika 4. T1 koronarni presjek pokazuje lateralni foramen magnum meningeom s kompresijom moždanog debla i cervikalne medule

Kirurška anatomija i pristupi tumorima kranio-cervikalnog prijelaza

Poznavanje kirurške anatomije od ključne je važnosti za siguran kirurški pristup bilo kojem operacijskom zahvatu. Pristup kranio-cervikalnom području zahtijeva poznavanje anatomskih odnosa između: kostiju stražnje lubanjske jame i prva dva vratna kralješka; mišića ždrijela i mišića prednje i stražnje regije vrata te neuralnih struktura, koje čini moždano deblo, mali mozak, kranijski živci V. – XII. i prva tri spinalna korijena. Kod sigurnog kirurškog pristupa toj regiji potrebno je poznavati i krvne žile koje hrane strukture stražnje lubanjske jame i odvođe vensku krv iz njih jer patološka anatomija može znatno poremetiti odnose u krvožilju te regije. Moderna neurokirurgija temeljena na razvoju neuroradioloških pretraga te mikrokirurškog i endoskopskog instrumentarija omogućuje različite kirurške pristupe koji se temelje na razumijevanju kompleksne anatomije, kraniovertebralne dinamike i širenja same ekspanzije.

- Osnovni čimbenici kirurških pristupa kranio-cervikalnom spoju jesu^{1,5}:
- mehanizam kompresije i smjer širenja ekspanzivne tvorbe
- tip ekspanzije (benigni ili maligni)
- povezanost s neurovaskularnim strukturama
- stabilnost kranio-cervikalnog spoja
- dob bolesnika.

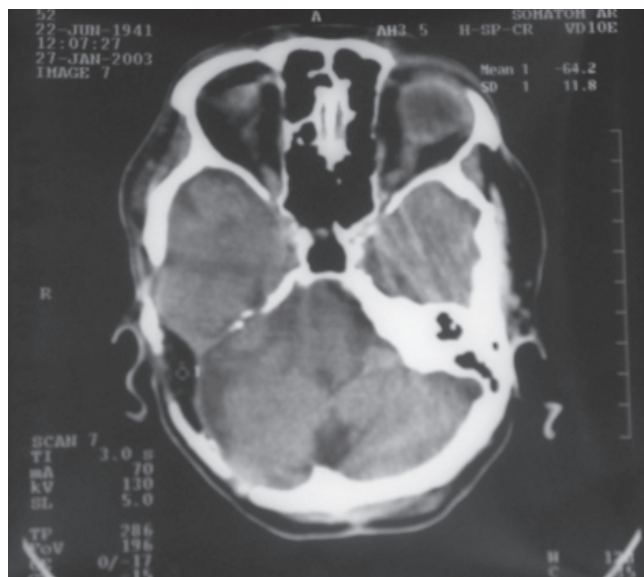
Kirurške pristupe možemo podijeliti prema smjeru pristupa na prednje, lateralne i stražnje.

Transoralni pristup bio je jedan od prvih pristupa ekspanzijama klivusa, nakon njega prednji smjer kirurških pristupa širio se na transpalatofaringealni, transmaksilarni – transfacijalni, transsfenoetmoidni, prošireni endoskopski endonazalni i transbazalni pristup. Prednji pristupi, iako se najčešće primjenjuju, imaju neke manjkavosti: učestalije su postoperacijske infekcije (pristup kroz usnu i nosnu šupljinu, koje primarno nisu sterilne) i likvorske fistule, do kojih dolazi zbog otežane rekonstrukcije dure kod ekstirpacije intraduralnih tumora, potreban je multidisciplinski pristup s otorinolaringologima i čeljusnim kirurzima (resekcije *maxillae* i *mandibulae*) te se javlja postoperacijska nestabilnost kranio-cervikalnog spoja [2,7].

Među prednje pristupe s obzirom na smjer pristupa leziji možemo kao zasebnu skupinu izdvojiti endoskopske zahvate. Razvoj endoskopske neurokirurgije pojednostavnio je prednje pristupe, koji su postali manje agresivni i motilitetni, te ih možemo smatrati minimalno invazivnim zahvatima za ekspanzije kranio-cervikalnog prijelaza [6].

Lateralni pristupi mogu biti transkranijski kao infratemporalni i transpetrosni – presigmoidni, ili ekstrakranijski kao supertemporalni – transzigomatični pre-

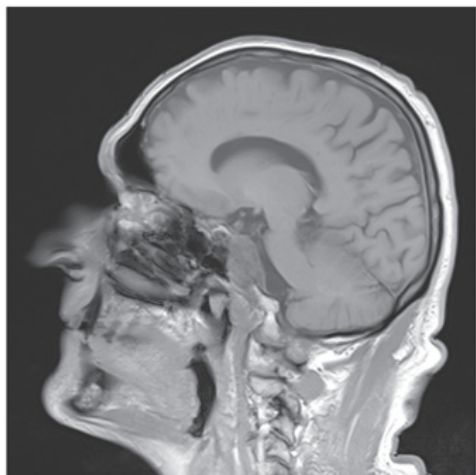
aurikularni pristup, lateralni ekstraparingealni – transcervikalni, ili transkondilarni. Kod tih pristupa najčešće dolazi do lezije kranijalnih živaca IX. – XII. te narušavanja stabilnosti kod transkondilarnog pristupa ako se skine više od polovice kondila (slika 5). Stražnji pristupi ekspanzijama u kranio-cervikalnom spoju najbliže su neurokirurzima jer oni tim putem pristupaju većini lezija u stražnjoj lubanjskoj jami. Među stražnjim su pristupima kranio-cervikalnom spoju posterolateralni retrosigmoidni pristup, *far lateral* pristup i medijalni posteriorni s laminektomijom C1 i C2.



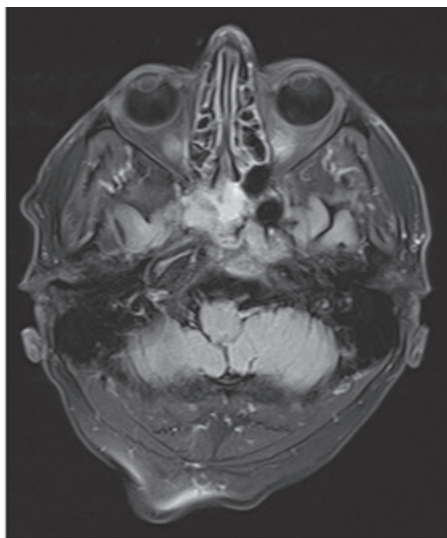
Slika 5. Postoperacijska CT snimka nakon ekscizije klivus meningioma transpetrosnim pristupom

Ekstraduralni tumori kranio-cervikalnog prijelaza

Kordomi su agresivni, lokalno destruktivni tumori mezodermalnog porijekla – notokorda. Javljaju se kod odraslih osoba u četvrtom desetljeću života. U kranio-cervikalnom prijelazu to su najčešći ekstraduralni tumori čija je incidenca 0,2 – 0,5 slučaja na 100.000 stanovnika godišnje te čine 0,15 svih intrakranijskih tumora. Kordomi se dijele u klasične, hondroidne i atipične. Klasičnih je 80 – 85% s tipičnom kliničkom slikom glavobolja i bola u potiljku, dok su atipični najagresivniji i imaju sarkomatozni tijek s dediferencijacijom u hondrosarkom, fibrosarkom ili osteosarkom. Hondroidni kordomi najbenigniji su u tijeku svoje



Slika 6. T1 sagitalni presjek prikazuje destrukciju klivusa hordomom



Slika 7. T1 aksijalni presjek kroz stražnju lubanjsku jamu pokazuje destrukciju klivusa hordomom i invaziju u nazofarinks s destrukcijom stražnjih dijelova nosnih školjki

kliničke slike, koja je spora i traje 15,8 godina. Brojne neurokirurške serije u posljednjih pedesetak godina pokazuju različite rezultate kirurške resekcije kordoma. Suptotalna resekcija učinjena je u otprilike 75 – 80% slučajeva nakon dvije do tri reoperacije u dvije trećine bolesnika, a učinjena je i postoperacijska radijacija od 60cGy kod 60% bolesnika. Desetogodišnjim praćenjem u pojedinim studijama dobilo se prosječno petogodišnje preživljavanje kod 86% bolesnika, s neurološkim oštećenjem i pogoršanjem kliničke slike u odnosu na prijeoperacijski status kod 25 – 30% bolesnika. Zaključak većine kirurških studija jest da je najbolje preživljavanje kod totalne resekcije kordoma s provedenim postoperacijskim zračenjem [3,2,8] (slika 6 i 7).

Plazmocitomi su solitarne nakupine B-staničnih limfoproliferativnih plazma stanica, koje se razlikuju od diseminiranog multiplog mijeloma. Solitarni plazmocitom nalazi se u vezivnoj komponenti kosti u kojoj se širi i raste, dok se diseminirani multipli mijelom nalazi i širi kroz koštanu srž. Osim same lokalizacije i distinkcije te dvije srodne bolesti, njihova je glavna različitost u preživljavanju. Petogodišnje preživljavanje kod solitarnog plazmocitoma iznosi 60%, dok je petogodišnja smrtnost kod diseminiranog multiplog mijeloma 82% [1].

Kirurški tretman bolesnika s plazmocitomom kranio-cervikalnog prijelaza uključuje biopsiju i okcipitocervikalnu stabilizaciju. Daljnje je liječenje hematološko-onkološko.

Eozinofilni granulom jest bolest školske dobi, prezentira se između 11. i 12. godine života u obliku višestrukih koštanih lezija, duž kralježnice se javi u 8% slučajeva. Kod pojave eozinofilnog granuloma na klivusu i gornjim vratnim kralješcima osnovni je simptom bol i spazam vratne muskulature. Neurološki simptomi javljaju se kada dođe do kolapsa kralješka, a oni, uz spazam, izazivaju i tortikolis. Radiološki se vidi osteoliza kosti zahvaćenog segmenta, u uznapredovaloj fazi dolazi do kolapsa kralješka i radiološkog nalaza koji se naziva *vertebra plana*. Cilj kirurškog liječenja jest dobiti točnu dijagnozu lezije. Kirurška resekcija lezije u tom području zahtijeva stabilizaciju kranio-cervikalnog segmenta. Biopsija eozinofilnog granuloma iglom može izazvati krvarenje, zbog čega se preferira otvorena biopsija. Male doze radijacije mogu biti efikasne u tretmanu eozinofilnih granuloma, nakon čega se primjenjuje imobilizacija, koja dovodi do rekonstrukcije visine trupa kralješka. Višestruke lezije koje imaju progresivni oblik kao što su Letterer-Siweova i Hand-Schüller-Christianova bolest zahtijevaju, uz radioterapiju, i kemoterapiju [9].

Nakupina kalcijeva pirofosfata ili pseudogicht rijetka je bolest starijih osoba, kod kojih se nakuplja koštana masa na dorzalnoj strani densa. Klinički simptomi vezani su za suženje *foramen magnuma*, gdje dominiraju bol, parestezije i lezije donjih kranijalnih živaca. Liječenje se provodi kirurškom resekcijom prednjim pristupom – transoralno, a zbog postoperacijske nestabilnosti, u istom je aktu potrebno uraditi okcipitocervikalnu stabilizaciju. Budući da ta bolest zahvaća osobe starije životne dobi koje imaju i prateći komorbiditet, provođenje operacijskih zahvata mora se detaljno planirati.

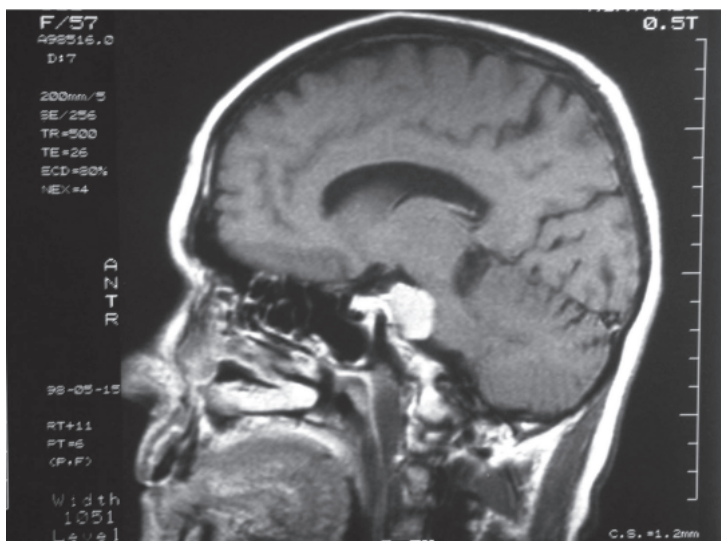
Osteoid osteomi i osteoblastomi koštane su lezije koje obuhvaćaju stražnju vertebralnu kolumnu, s malom mogućnošću maligne alteracije. Osteoid osteomi smješteni su u kortikalisu lukova kralježaka. Javljaju se u drugom i trećem desetljeću života kao bolni sindrom vrata koji je izraženiji noću i dobro reagira na salicilate. Osteoblastomi su veliki osteoidi ili osteofibromi. Šire se koštanom strukturom u spinalni kanal i paravertebralno, smješteni su u artikularnim nastavcima, lukovima i trnastim nastavcima kralježaka. Radiološki se prezentiraju kao osteolitičke lezije. Liječenje tih lezija u kranio-cervikalnom području kirurška je ekscizija.

Aneurizmatске koštane ciste dobro su vaskularizirane benigne koštane tvorbe koje se primarno nalaze u dugim kostima. Lokalizacija koštane ciste u kranio-cervikalnom prijelazu jest prednji luk atlasa, gdje može izazvati i prijelom

uslijed koštane destrukcije. Sekundarne koštane ciste mogu se javiti kao posljedica zračenja glioma moždanog debla i cervikalne medule. Kirurška ekscizija i kiretaža te injiciranje metilprednisolona i kalcitonina perkutano u smislu sklerozacije te supraselektivna embolizacija arterijskih hranilica metoda su liječenja aneurizmatiskih koštanih cista u kraniocervikalnom području.

Intraduralni tumori kraniocervikalnog prijelaza

Foramen magnum meningeomi čine 2 – 3% svih meningeoma, prisutniji su kod žena nego kod muškaraca te se javljaju u sklopu neurofibromatoze. Taj tip meningeoma najčešće se nalazi na prednjem rubu *foramen magnuma* sa širenjem kranijalno i kaudalno, a vertebralna je arterija zahvaćena tumorom. Klinička slika praćena je bolovima, simptomima cervikalne mijelopatije, parezom donjih kranijalnih živaca i smetnjama u cirkulaciji cerebrospinalnog likvora. Radiološka dijagnostika jest MR s angiografijom i venografijom. Kirurška resekcija metoda je liječenja te lezije. Različiti autori opisali su uspješnost liječenja *foramen magnum* meningeoma, a ona se kreće unutar raspona 60 – 90% totalne resekcije. Ostalne lezije nakon suptotalne resekcije tretiraju se stereotaksijskom radiokirurgijom. Postoperacijsko poboljšanje nalazi se u 70% operiranih, a postoperacijski morbiditet kreće se do 40% u smislu zaostalih neuroloških deficita donjih kranijalnih



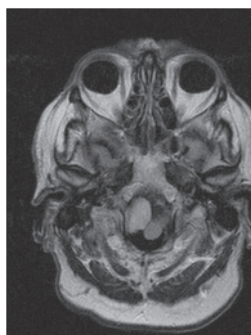
Slika 8. T1 koronarni presjek pokazuje klivus meningeom na granici gornje i srednje trećine klivusa

živaca, likvorske fistule, meningitisa, hidrocefalusa i okcipitocervikalne nestabilnosti. Mortalitet iznosi 7,5% [7] (slika 8, 9 i 10).

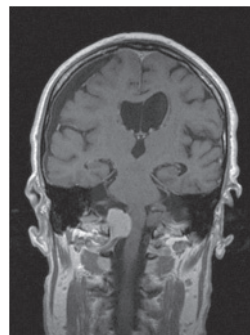
Intraduralni ekstraksijalni

tumori jesu, osim meningeoma, neurofibromi i neurinomi-švanomi koji se nalaze u sklopu neurofibromatoze. Ostali su ekstraksijalni tumori – kao hemangioblastomi, dermoidi, epidermoidi, neuroenteričke ciste i miješani tumori – rijetki. Klinička slika identična je ostalim ekspanzijama u kraniocervikalnom prijelazu. Neurofibromi se javljaju između 20. i 60. godine života često u obliku bilateralnih i višestrukih lezija, a u dječjoj dobi u sklopu neurofibromatoze tipa 1. Neurinomi se nalaze na spinalnim korjenovima C1 i C2. Klinička slika i dijagnostika tih lezija identična je meningeomima *foramen magnuma*, dok se kod neurinoma kao dominantni simptom nalazi hipestezija u području inervacije korijena C2 (slika 11, 12 i 13).

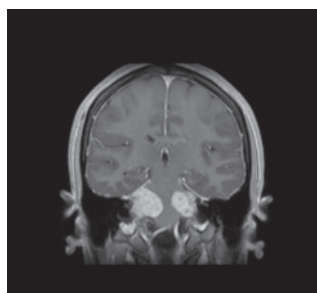
Neuroenteričke ciste razvojne su anomalije koje nastaju od endodermalnih struktura koje se utisnu u spinalni kanal. Osnovna karakteristika tih lezija jest



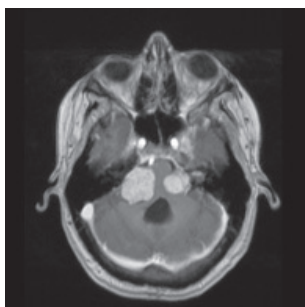
Slika 9. T1 transverzalni presjek u visini *foramen magnuma* pokazuje desnostranu ventrolateralnu kompresiju na neuralne strukture



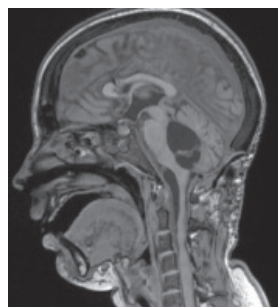
Slika 10. T1 koronarni presjek pokazuje lateralnu kompresiju ekspanzijom u visini *foramen magnuma* koja diferencijalnodijagnostički odgovara meningeomu



Slika 11. Postkontrastni koronarni MR mozga s bilateralnim neurinomima u području stražnje lubanjske jame u sklopu neurofibromatoze



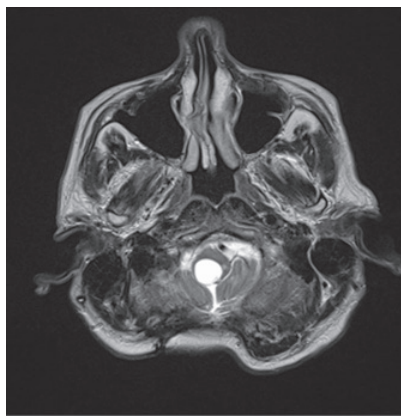
Slika 12. Postkontrastni transverzalni MR mozga s bilateralnim neurinomima u sklopu neurofibromatoze



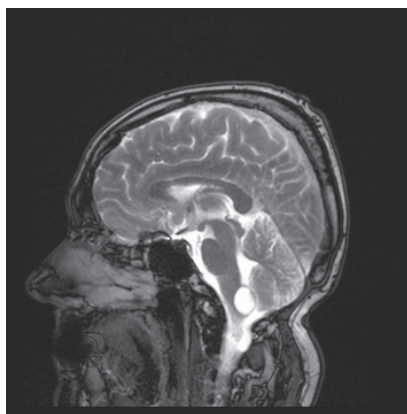
Slika 13. T1 MR mozga postoperacijski pokazuje uredan nalaz po ekstirpaciji neurofibroma

da daje repetitivne epizode meningitisa, a na radiološkim pretragama vidi se poremećaj kralježnične segmentacije u području ciste (slika 14, 15 i 16).

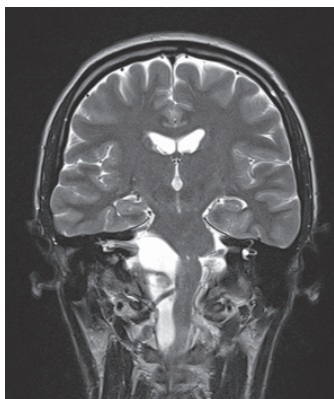
Tretman svih intraduralnih ekstraksijalnih lezija jest kirurška resekcija, koja zahtijeva ekstirpaciju lezije uz očuvanje stabilnosti bez obzira na zahtjevnost kirurškog pristupa; u slučaju narušavanja stabilnosti indicirano je uraditi okcipito-cervikalnu stabilizaciju [1,2] (slika 17, 18 i 19).



Slika 14. T2 transverzalni MR mozga pokazuje cističnu formaciju u području medullae oblongate s desne strane



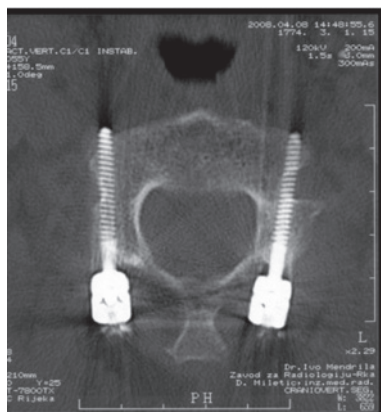
Slika 15. T2 sagitalni MR mozga pokazuje cističnu formaciju u području medullae oblongate



Slika 16. T2 koronarni MR mozga – postoperacijski se vidi ekstirpacija cistične tvorbe u području kranio-cervikalnog prijelaza



Slika 17. Postoperacijski RTG l-l kranio-cervikalnog prijelaza s implantacijskim materijalom



Slika 18. Postoperacijski CT u visini C2 kralješka s transpedikularnim vijcima



Slika 19. Postoperacijski CT s transartikularnim vijcima

Literatura

- [1] Uttley D, Moore A, Archer DJ: Surgical management of midline skull base tumors: a new approach. *J Neurosurg.* 71:705-710 1989.
- [2] DeMonte F, Diaz E Jr, Callender D, Suk I: Transmandibular, circumglossal, retropharyngeal approach for chordomas of the clivus and upper cervical spine. *Neurosurg Focus.* 10:1-5 2001.
- [3] Colli BO, Al-Mefty O: Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg.* 95:933-943 2001.
- [4] Bassiouni H, Ntoukas V, Asgari S, et al.: Foramen magnum meningiomas: clinical outcome after microsurgical resection via a posterolateral suboccipital retrocondylar approach. *Neurosurgery.* 59:1177-1185 2006.
- [5] Samii A, Gerganov VM, Herold C, et al.: Chordomas of the skull base: surgical management and outcome. *J Neurosurg.* 107:319-324 2007.
- [6] Frank G, Sciarretta V, Calbucci F, et al.: The endoscopic transnasal transsphenoidal approach for the treatment of cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 59:ONS50-ONS57 2006.
- [7] George B, Lot G, Boissonnet H: Meningioma of the foramen magnum: a series of 40 cases. *Surg Neurol.* 47:364-370 1997.
- [8] Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: The role of radiosurgery in the management of chordoma and chondrosarcoma of the cranial base. *Neurosurgery.* 29:38-46 1991.
- [9] Menezes AH: Craniovertebral junction neoplasms in the pediatric population. *Childs Nerv Syst.* 24:1173-1186 2008.

Summary

Surgical Management of the Tumors in the Occipitocervical Region

Tumors of the craniovertebral junction are a challenge for neurosurgeons, who are faced with difficulties in diagnosis and surgical procedure, and the inability to remove the entire tumor. The origins of primary tumors of the craniovertebral junction are bone, neural and connective tissue. Their localization is mainly extradural, with expansions intracranially and descending into the spinal canal. As clinical signs are unspecific, the time from the onset of symptoms to the diagnosis is on average two to three years. Clinical presentation of craniovertebral junction tumors depends on their localization - intracranial, straddle lesions, and those affecting the cervical spinal cord.

Surgical approaches depend on the localization of the tumor, its type and spread, the amount of compression or inclusion of neural and vascular structures into the tumor mass, bone stability and the age of the patient. They are divided into anterior, posterior and lateral approaches. The aim of surgical treatment is maximal reduction of tumor mass with decompression of neural tissue, and preservation of craniovertebral junction stability. Therefore, an early diagnosis and a good knowledge of microsurgical anatomy leads to optimal treatment of these complex pathology.

Keywords: craniovertebral junction; tumors; stability.

INTRADURALNI TUMORI TORAKALNOG I LUMBALNOG DIJELA KRALJEŽNICE

Tomislav Sajko*, Nikolina Sesar**, Krešimir Rotim***

Sažetak

Intraduralni ekstramedularni tumori kralježnice rijetki su, uz incidenciju 3 – 10 slučajeva na 100.000 ljudi. Početni simptomi najčešće su bolovi praćeni neurološkim deficitom i disfunkcijom sfinktera. Kirurško liječenje metoda je izbora u odabranim slučajevima te ima povoljan ishod na kliničke simptome i sveukupnu kvalitetu života.

Cilj ovog rada jest sustavno procijeniti učinke kirurškog liječenja na bolesnike koji su operirani zbog intraduralnih spinalnih tumora u jednoj ustanovi.

Provedena je retrospektivna analiza kirurškog liječenja intraduralnih spinalnih tumora na 28 pacijenata u razdoblju 2012. – 2014. godine. Provedena je analiza neurološkog statusa svih bolesnika neposredno prije i jednu godinu nakon operacije. Bol je procijenjena pomoću vizualno-analogne skale, a neurološki deficit podijeljen je u kategorije: bez deficita, samo senzorni deficit, samo motorni deficit, senzorno-motorni deficit te deficit sfinktera.

Među operiranima 21 pacijent (75%) nije postoperativno imao neurološke deficite. Od preostalih 7 pacijenata (25%) njih 6 (21%) imalo je senzorni deficit, a 1 pacijent (3%) imao je zaostali motorni deficit. Nijedan od operiranih pacijenata nije imao postoperativnu disfunkciju sfinktera, a 3 pacijenta (10%) imala su komplikacije: 2 pacijenta (7%) likvoreju, a 1 (3%) upalu pluća vezanu uz hospitalizaciju. Prosječna hospitalizacija trajala je 9 dana.

Pokazali smo da kirurško liječenje intraduralnih spinalnih tumora ima velik utjecaj na bol i na neurološki deficit, bez obzira na histološki tip lezije ili dob pacijenta. Nešto lošiji ishod evidentiran je kod lezija cervikalne kralježnice u usporedbi s drugim lokacijama, što je najvjerojatnije povezano s lošijim prvotnim kliničkim stanjem prije operacije. Bol i neurološki ishod uvelike utječu na kvalitetu života.

Ključne riječi: intraduralni tumori; kirurško liječenje; torakalna kralježnica; lumbalna kralježnica.

* Dr. sc. Tomislav Sajko, dr. med., Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, neurosajko@gmail.com

** Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

*** Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

UVOD

Spinalni intraduralni ekstramedularni tumori grudne i slabinske kralježnice pojavljuju se relativno rijetko, s incidencijom 3 – 10 slučajeva na 100.000 ljudi. Intraspinalni tumori čine 15% primarnih tumora središnjega živčanog sustava [1,2]. Većina je primarnih tumora središnjega živčanog sustava u području kralježničnog kanala dobroćudna, stoga češće djeluju kompresivno nego invazivno u odnosu na okolno tkivo.

S obzirom na lokaciju, tumori kralježničnog kanala mogu se podijeliti u tri skupine [3]:

1. Ekstraduralni (55%) – potječu iz kosti i epiduralno smještenih tkiva (najčešće metastaze)
2. Intraduralni ekstramedularni (40%) – potječu iz tkiva leptomeningi i ovojnica korjenova spinalnih živaca (švanomi, neurofibromi, meningeomi)
3. Intramedularni (5%) – potječu iz tkiva kralježnične moždine te invadiraju neuralne trakte i sivu tvar (glijalni tumori – astrocitomi, ependimomi).

U ovom poglavlju naglasak je stavljen na najčešće intraduralne ekstramedularne spinalne tumore – dijagnostiku, kliničku sliku, kirurško liječenje i rezultate liječenja. U zaključku su opisani učinci kirurškog liječenja na simptome i konačni ishod postoperativne kvalitete života bolesnika.

1. Spinalni meningeomi

Ti tumori čine tek 12% svih meningeoma, međutim oni su druga najčešća vrsta intraduralnih ekstramedularnih spinalnih tumora (25%). Velika su većina dobroćudni (preko 95%) te potječu iz dentikulatnih ligamenata [4].

Spinalno smješteni meningeomi najčešće se pojavljuju između 40. i 70. godine života, učestaliji su kod žena (4 : 1) te se nalaze torakalno (82%), cervikalno (15%) i lumbalno (2%); 90% spinalnih meningeoma smješteno je potpuno intraduralno. Najčešće se nalaze lateralno od kralježnične moždine, a rjeđe posteriorno ili anteriorno [5,6].

Unatoč tome što su najčešće manjih dimenzija, zbog uskog prostora unutar spinalnog kanala mogu dovesti do zamjetnijih ispada u neurološkoj slici. Početni simptom najčešće je bol, koja je lokalizirana, a može se širiti i radikularno. Potom se mogu prezentirati motornim ili senzornim deficitom te, rjeđe, disfunkcijom sfinktera.

Dijagnostička metoda izbora jest MR kralježnice. U T1 vremenu prezentiraju se izointenzivno do blago hipointenzivno, a mogu biti i heterogene strukture, dok su u T2 izointenzivnog do blago hiperintenzivnog signala. Umjereno se ho-

mogeno imbibiraju kontrastom, dobro su ograničeni, s najčešće širokom bazom na tvrdoj kralježničnoj ovojnici (*dura spinalis*) i specifičnim znakom, tzv. duralnim repićem (slika 1). Diferencijalnodijagnostički ponekad ih nije lako razlikovati od švanoma, koji se češće nalaze anteriorno, mogu se pojaviti na više lokacija unutar spinalnog kanala, nemaju široku bazu na duri te su češće povezani s proširenjem neuralnih otvora [7,8,9,10].

Spinalni meningeomi spororastući su tumori, a metoda izbora u liječenju jest potpuno kirurško odstranjenje. Ovisno o lokalizaciji i veličini tumora, neurokirurški se spinalnom kanalu pristupa laminektomijom, odnosno hemilaminektomijom. Duralna ovojnica otvara se linearno, a odstranjenje tumora, ovisno o morfološkim karakteristikama i konzistenciji, može biti postupno u fragmentima (eng. *piecemeal*) ili u jednom komadu (eng. *en bloc*) (slika 2). Prema današnjim standardima, neizostavno je i intraoperativno praćenje evociranih potencijala radi kontrole maksimalnog očuvanja neuralnog tkiva [2,6].

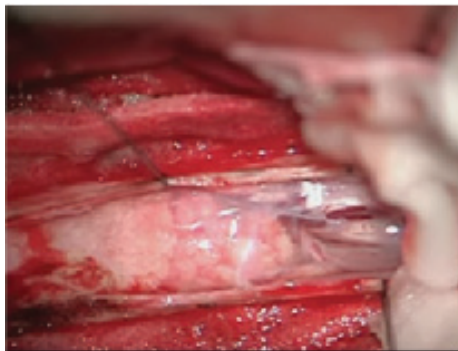
Stopa ponovne pojave meningeoma nakon kirurškog odstranjenja u cijelosti iznosi 7% uz minimalno praćenje od 6 godina (slika 3).

2. Švanomi spinalnog kanala

Švanomi spinalnog kanala najčešći su intraduralni ekstramedularni spinalni tumori (30%), a najčešće se nalaze u cervikalnom i lumbalnom segmentu kra-



Slika 1. MR cervikalne i torakalne kralježnice u T2 vremenu. Sagitalni presjek. Prikazana je intraduralna ekstramedularna lezija u razini Th1/Th2 kralješka koja odgovara spinalnom meningeomu.



Slika 2. Meningeom spinalnog kanala. Intraoperativni nalaz.



Slika 3. Postoperativni MR cervikalne i torakalne kralježnice nakon potpunog odstranjenja meningeoma. Sagitalni i aksijalni presjeci.

lježnice. To su spororastući dobroćudni tumori koji većinom (75%) potječu od dorzalnih osjetnih spinalnih korjenova [9].

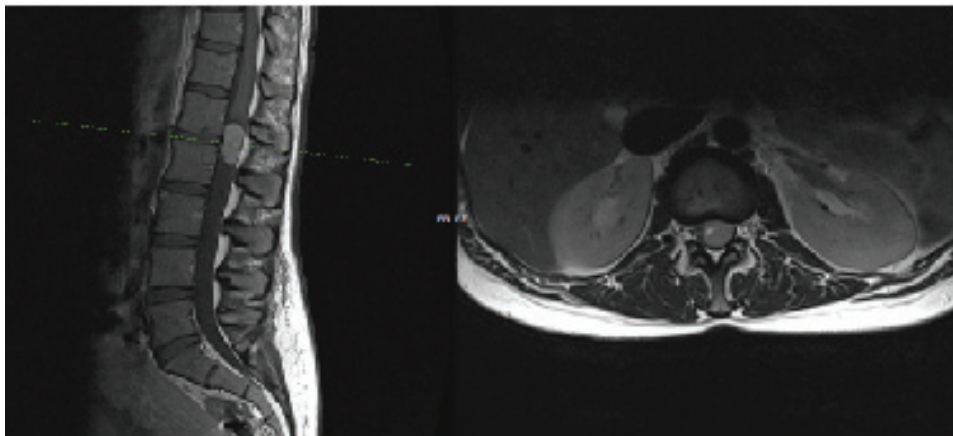
Pokazuju incidenciju 0,3 – 0,4 slučaja na 100.000 ljudi godišnje te su uglavnom solitarni, a pojavljuju se sporadično ili u sklopu neurofibromatoze, kada mogu biti i multipli [1,10,11].

Uglavnom se nalaze potpuno intraduralno, međutim mogu se nalaziti i kompletno ekstraduralno ili kombinirano (eng. *dumbell* tumori). *Dumbell* tumori jesu tumori u obliku pješčanog sata koji su razvili specifično središnje suženje zbog anatomskog ograničenja neuralnog foramina. Imaju intraspinalnu, foraminalnu i ekstraforaminalnu komponentu. Taj oblik govori u prilog dugotrajne dobroćudne neinvazivne prirode njihova rasta.

Klinički se najčešće prezentiraju bolnošću, koja može biti lokalizirana ili radikularna. Neurološki deficiti razvijaju se u kasnijim stadijima rasta tumora. Mišelpatija je moguća kod većih lezija.

Radiološki se ne mogu razlikovati od neurofibroma, međutim češće su povezani s krvarenjem, vaskularnim promjenama (trombozom, sinusoidnim dilatacijama), stvaranjem cista i masnom degeneracijom. Kod neurofibroma su te pojave rjeđe. Na MR-u u T1 vremenu mogu biti izointenzivni te, rjeđe, hipointenzivni, a u T2 vremenu uglavnom su hiperintenzivni, često heterogenog signala. Potpuno se imbibiraju kontrastnim sredstvom (slika 4) [8,12].

Švanomi spinalnog kanala gotovo su uvijek dobroćudni tumori koji, unatoč sporu rastu, mogu dovesti do značajnih kliničkih simptoma. Metoda izbora u



Slika 4. MR lumbosakralne kralježnice u T1 vremenu. Sagitalni i aksijalni presjek. Prikazana je intraduralna ekstrapreduralna lezija u razini L1/L2 kralješka koja odgovara spinalnom švanomu.

liječenju jest kirurška ekscizija, a potpuno odstranjenje kod većine je bolesnika kurativno. Kirurški pristup može biti posteriorni, anteriorni ili kombinirani, a rekonstrukcija instrumentalizacijom koštanog segmenta potrebna je u slučaju znatne destabilizacije prilikom samog pristupa. Uglavnom je moguće sačuvati dio snopova zahvaćenog spinalnog živca, no ponekad ga je potrebno i potpuno žrtvovati. Novi deficit neće se pojaviti ako su involvirani snopovi korijena nefunkcionalni ili kod kompenzacije susjednih korjenova. Rizik od motoričkog deficita veći je kod švanoma nego kod neurofibroma te kod cervikalnih nego kod lumbalnih lezija, pogotovo u slučaju ekstraduralne ekstenzije. Kod bolesnika s neurofibromatozom postoji visoka stopa ponovnog rasta tumora.

Manje od 1% švanoma progredira u malignu vrstu karcinoma, tzv. neurofibrosarkom, no etiologija toga nije dokraja razjašnjena [13,14].

3. Spinalni neurofibromi

Neurofibromi spinalnog kanala često su asimptomatski, a ako su simptomi prisutni, to su uglavnom bol i/ili senzorne promjene kao posljedica tipične lokalizacije uzduž dorzalnih senzornih korjenova. Motorička slabost rjeđe je prisutna, a česte su multiple lezije s posljedičnim multiplim radikulopatijama.

To su spororastuće lezije koje deformiraju priležuću kost te mogu dovesti do proširenja neuralnih otvora. Metoda izbora kod simptomatskih lezija jest kirurška ekscizija. Međutim, budući da ti tumori često okruže korijen živca u cijelosti,

ponekad je potpuno odstranjenje nemoguće. Manji dio (5 – 10%) neurofibroma može se maligno transformirati te tada ubrzano rasti [15,16].

4. Spinalne dermoidne ciste

Dermoidne ciste rijetke su učestalosti i pojavljuju se poglavito kod djece. Riječ je o razvojnoj anomaliji dislokacije embrionalnog ektoderma unutar meningi. To su dobroćudne tvorbe građene od skvamoznog epitela i kožnih adneksa. Kada se nađu u spinalnom kanalu, mogu biti povezane s okultnim spinalnim disrafizmom te se prezentiraju senzomotornim deficitom, bolovima ili disfunkcijom sfinktera.

Za razliku od pravih neoplazmi, dermoidne ciste ne rastu podjelom stanica već deskvacijom normalnih stanica i sekrecijom dermalnih elemenata unutar cistične šupljine.

Najčešće se nalaze u lumbosakralnoj regiji, a rjeđe cervikalno i torakalno. Neuroradiološki se različito prezentiraju, najčešće nalikuju intenzitetu cerebrospinalne tekućine s elementima intenziteta masnog tkiva. Kontrast uglavnom ne piju (slika 5). Diferencijalnodijagnostički potrebno je isključiti arahnoidnu cistu, epidermoidnu cistu, teratom te spinalni lipom.

Dermoidne ciste dobro su ograničene te je metoda izbora liječenja potpuno kirurško uklanjanje laminektomijom te intraduralnim pristupom (slika 6) [16,17].

U slučaju potpunog odstranjenja recidiv dermoidne ciste vrlo je rijedak (slika 7). U slučaju nemogućnosti potpunog odstranjenja, uz zaostali dio kapsule



Slika 5. MR lumbosakralne kralježnice. Sagitalni i aksijalni presjeci. Prikazana je intraduralna ekstramedularna lezija u razini L2/L3 kralješka koja odgovara dermoidnoj cisti s lipomom konusa medularisa u sklopu okultnog spinalnog disrafizma.

postoji rizik od ponovnog punjenja dermoidne ciste.

Unatoč tome što je riječ o benignim lezijama, postoji rizik od rupture ciste, što povećava rizik morbiditeta i mortaliteta. Ruptura može biti povezana s operacijom ili traumom ili može biti spontana.

5. Spinalne epidermoidne ciste

Za razliku od dermoidnih cisti, epidermoidne ciste ne sadrže kožne adneksa, a ograničene su skvamoznim epitelom. Uglavnom se nalaze intraduralno ekstramedularno, a mogu biti kongenitalne ili stečene.

Također mogu biti povezane sa spinalnim malformacijama kao što su spina bifida i hemivertebrata.

Mogu biti asimptomatske ili se mogu prezentirati senzomotornim ispadima, bolovima ili disfunkcijom sfinktera.

Kongenitalne epidermoidne ciste nastaju zbog anomalija implantacije ektoermalnih stanica tijekom zatvaranja neuralne cijevi, a stečene mogu biti posljedica lumbalne punkcije kao rezultat implantacije epidermalnih elemenata u spinalni kanal. Incidencija tih lezija drastično je smanjena u posljednjim desetljećima, no mogući su sporadični slučajevi [18,19,20].

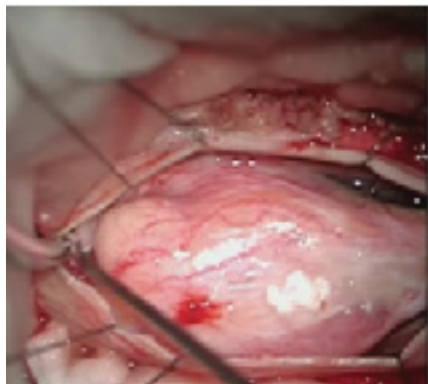
Najčešće se pojavljuju u području konusa ili kauda ekvine. Liječenje izbora jest kirurško odstranjenje, a potpuno uklanjanje najčešće je moguće i dovodi do izlječenja.

6. Ostali rijetki tumori

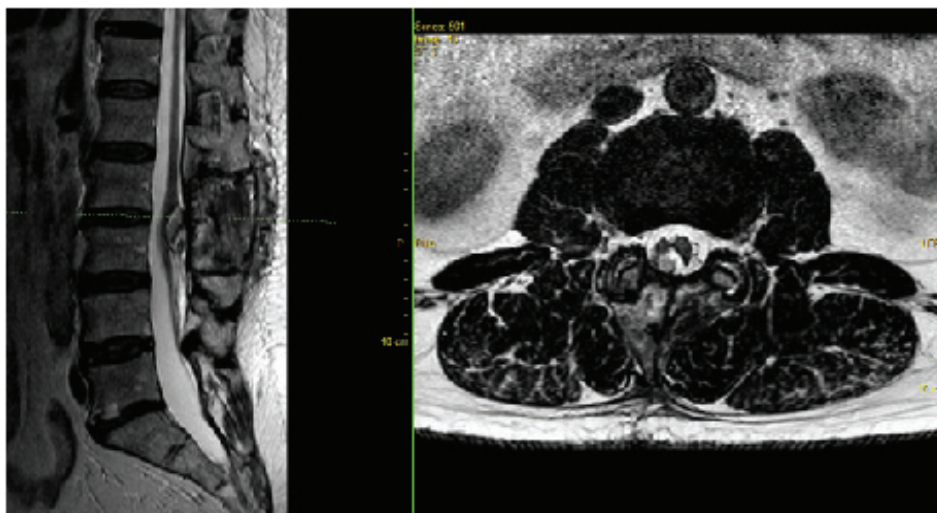
Neke od rjeđih benignih i malignih lezija koje se mogu nalaziti intraduralno ekstramedularno jesu ekstramedularni ksantom, tumor granularnih stanica, metastaze, epiduralna lipomatoza i dr. Njihova zajednička učestalost ne prelazi 1% ukupnog broja svih intraduralnih ekstramedularnih spinalnih tumora [1].

7. Iskustvo Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* u liječenju intraduralnih ekstramedularnih tumora

U našoj bolnici provedena je retrospektivna analiza kirurškog liječenja intraduralnih spinalnih tumora na 28 pacijenata u razdoblju 2012. – 2014. godine



Slika 6. Intraoperativna slika. Spinalna dermoidna cista i lipom konusa medularisa u sklopu okultnog spinalnog disrafizma



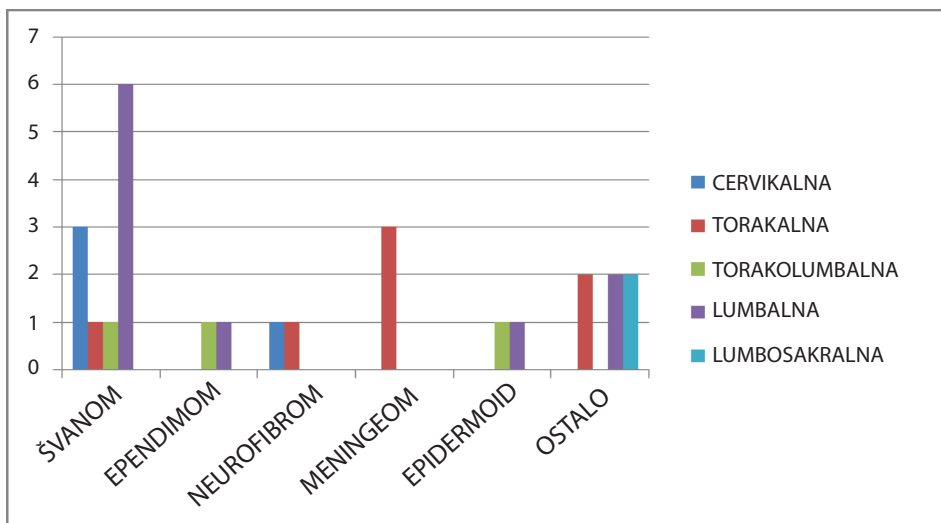
Slika 7. Postoperativni MR lumbosakralne kralježnice. Sagitalni i aksijalni presjeci. Zadovoljavajući poslijeoperacijski nalaz nakon potpunog odstranjenja dermoidne ciste.

(tablica 1). Sustavno je uspoređivan neurološki status svih bolesnika evidentiran neposredno prije i jednu godinu nakon operacije. Bol je procijenjena pomoću vizualno-analogne skale od 1 do 10 subjektivnom ocjenom pojedinog bolesnika. Neurološki deficit podijeljen je u kategorije: bez deficita, samo senzorni deficit, samo motorni deficit, senzorno-motorni deficit te deficit sfinktera.

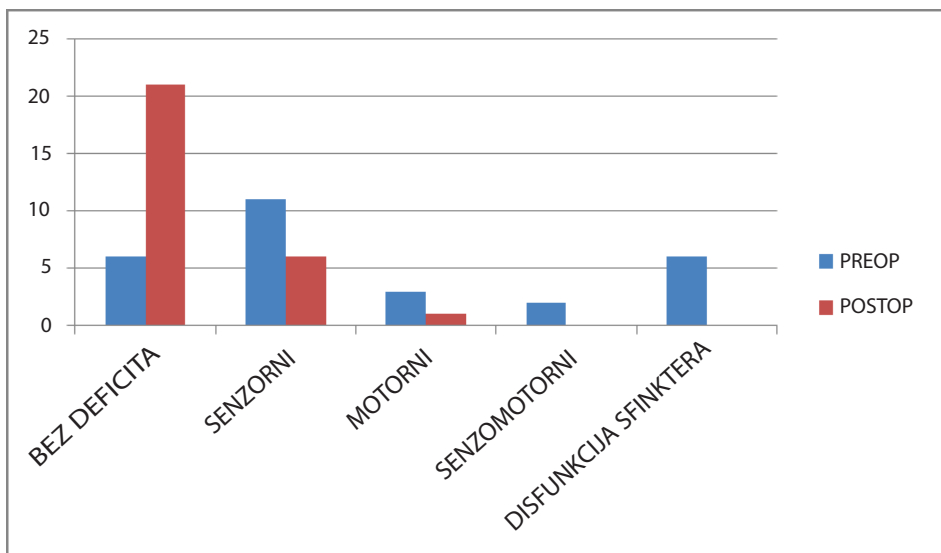
Postoperativno 21 pacijent (75%) nije imao neurološke deficite. Od preostalih 7 pacijenata (25%) 6 njih (21%) imalo je senzorni deficit, a 1 (3%) imao je zaostali motorni deficit. Nijedan od operiranih pacijenata nije imao postoperativnu disfunkciju sfinktera (tablica 2). Komplikacije su imala 3 pacijenta (10%): 2 pacijenta (7%) likvoreju, a 1 pacijent (3%) upalu pluća vezanu uz hospitalizaciju. Prosječna hospitalizacija trajala je 9 dana.

Pokazali smo da kirurško liječenje intraduralnih spinalnih tumora ima velik utjecaj na bol i na neurološki deficit, bez obzira na histološki tip lezije ili dob pacijenta, što je sukladno rezultatima iz novije svjetske literature.

Tablica 1. Lokacija tumora u odnosu na patohistološki tip. Radi usporedbe, uvršteni su i ependimomi unatoč tome što se nalaze intramedularno.



Tablica 2. Vrsta neurološkog deficita, preoperativno i postoperativno. Bolesnici operirani u KBC-u *Sestre milosrdnice* u razdoblju 2012. – 2014.



ZAKLJUČAK

Liječenje intraduralnih ekstramedularnih tumora jest kirurško odstranjenje i ima dobar ishod. Bolesnici postoperativno javljaju da su im se bitno smanjili bolovi, a u kliničkoj je slici vidljivo i drastično poboljšanje u neurološkom statusu. Histološki tip navedenih tumora ne utječe direktno na postoperativni neurološki ishod i bol, ali treba uzeti u obzir i druge osobine svakog pojedinog slučaja, kao što su morfologija tumora, lokalizacija, dimenzije i sl.

Uznapredovala dob nije kontraindikacija za kirurško liječenje, čak ni kod bolesnika s ozbiljnim neurološkim simptomima.

Spinalni intraduralni ekstramedularni tumori koji su locirani anteriorno unutar spinalnog kanala u području gornjeg dijela torakalne kralježnice povezani su s višom stopom komplikacija vezanih uz operativno liječenje i s češćim neurološkim deficitom. Smatra se da su lošiji rezultati povezani sa specifičnom anatomijom torakalne kralježnice gdje je omjer promjera spinalne medule i spinalnog kanala veći te je vaskularna opskrba slabija.

Literatura

- [1] Anatomical location dictating major surgical complications for intradural extramedullary spinal tumors: a 10-year single-institutional experience. Mehta AI, Adogwa O, Karikari IO, et al. *J Neurosurg Spine*. 2013
- [2] Hemilaminectomy approach for intradural extramedullary spinal tumors: an analysis of 164 patients. Turel MK, D'Souza WP, Rajshekhar V, *Neurosurg Focus*. 2015
- [3] Association of tumor location, extent of resection, and neurofibromatosis status with clinical outcomes for 221 spinal nerve sheath tumors. Safaei M, Parsa AT, Barbaro NM, Chou D, Mummaneni PV, Weinstein PR, Tihan T, Ames CP. *Neurosurg Focus*. 2015
- [4] Meningeal relationships to the spinal nerves and rootlets: a gross, histological, and radiological study with application to intradural extramedullary spinal tumors. Tubbs RS, Lobashevsky A, Oakes P, D'Antoni AV, Hattab E, Topp K, Loukas M, Spinner R. *Childs Nerv Syst*. 2015
- [5] MRI diagnosis of intradural extramedullary tumors. Gu R, Liu JB, Zhang Q, Liu GY, Zhu QS. *J Cancer Res Ther*. 2014
- [6] Treatment results in the different surgery of intradural extramedullary tumor of 122 cases. Zong S, Zeng G, Du L, Fang Y, Gao T, Zhao J. *PLoS One*. 2014
- [7] Complication avoidance in intradural extramedullary spinal tumors. Huang WC, Wu JC, Chang PY, Tu TH, Yen YS, Cheng H. *J Neurosurg Spine*. 2014
- [8] Surgery of Intradural Extramedullary Tumors: Retrospective Analysis of 107 Cases, Roberto Tarantino, Pasquale Donnarumma, Lorenzo Nigro, Marika Rullo, Antonio Santoro, Roberto Delfini, *Neurosurgery* 2014

- [9] Dumbbell ganglioneuroma mimicking lumbar neurofibroma: a case report and review of the literature. Sobowale OI, Ibrahim I, du Plessis D, Herwadkar A, Tzerakis N. *J Neurosurg*. 2013
- [10] Clinical presentation and outcome of patients with intradural spinal cord tumours. Nambiar M, Kavar B. *J Clin Neurosci*. 2012
- [11] Adult Primary Intradural Spinal Cord Tumors: A Review. Marc C. Chamberlain & Trent L. Tredway, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011
- [12] Intradural Extramedullary Spine Tumors. Shin, John H. MD; Benzel, Edward C. MD, *Contemporary Spine Surgery*, 2012
- [13] Intraoperative neurophysiological monitoring for intradural extramedullary tumors: why not?, Ghadirpour R, Nasi D, Iaccarino C, Giraldi D, Sabadini R, Motti L, Sala F, Servadei F. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015
- [14] Ventral schwannoma of the thoracolumbar spine. Yamahata H, Yamaguchi S, Mori M, Kubo F, Tokimura H, Arita K, *Asian Spine J*. 2013
- [15] Spinal cord compression due to undiagnosed thoracic meningioma following lumbar surgery in an elderly patient: a case report. Knafo S, Lonjon G, Vassal M, Bouyer B, Lonjon N., *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013
- [16] Imaging of cervical extradural en-plaque meningioma. A case report. D'Amico A, Napoli M, Cirillo M, D'Arco F, D'Anna G, Caranci F, Mariniello G, Brunetti A., *Neuroradiol J*. 2012
- [17] Intradural extramedullary lesion of the conus medullaris. Solitary fibrous tumor. Montano N, Rigante L, Papacci F, Novello M, Lauriola L, Meglio M., *J Clin Neurosci*. 2013
- [18] Intradural spinal tumours and their mimics: a review of radiographic features. Wein S, Gaillard F. *Postgrad Med J*. 2013
- [19] Granular cell tumor of the intradural extramedullary spinal cord : report of two cases with respect to radiological differential diagnosis. Lee CH, Hyun SJ, Lee JW, Rhim SC. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013
- [20] Spinal meningiomas: surgical outcome and literature review. Riad H, Knafo S, Segnarbieux F, Lonjon N, *Neurochirurgie*. 2013

Summary

Intradural Tumors of Thoracic and Lumbar Spine

Spinal intradural tumours are rare, with a reported incidence of 3 to 10 per 100 000 people. They frequently cause pain, followed by neurological deficits and sphincter dysfunctions. In selected cases surgery is a method of choice with favourable results on clinical symptoms and overall quality of life.

The aim of this study is to systematically evaluate the effects of surgery on symptoms of patients operated on for intradural spinal tumours in a single institution.

A retrospective analysis of the intradural spinal tumours surgeries on 28 patients from 2012 to 2014 was performed. The analysis was conducted on clinical records evaluation immediately pre and one year post-surgery. Pain was evaluated using Visual Analogue Scale and neurological deficits evaluation was categorized as no deficit, sensory deficit, motor deficit sensory-motor deficit or sphincter deficit.

Postoperatively 21 (75%) patients had no neurological deficits. Of the remaining 7 (25%) patients, 6 (21%) had sensory deficit and 1 (3%) had a remaining motor deficit. None of the operated patients had postoperative sphincter dysfunction. 3 (10 %) patients had complications: 2 (7%) patients had liquorrhoea and 1 (3%) pneumonia related to hospital stay. Average hospital stay was 9 days.

We showed that surgery for intradural spinal tumours has a significant effect on pain and neurological deficits regardless of histological type of the lesion or patient age. Slightly worse outcome was found in cervical spine lesions compared to other locations, but this could be due to worse initial clinical condition pre-surgically. The quality of life is highly influenced on pain and neurological outcome.

Keywords: intradural tumors; surgical treatment; thoracic spine; lumbar spine.

KOMPLEKSNO KIRURŠKO LIJEČENJE MALIGNIH EKSTRADURALNIH TUMORA KRALJEŽNICE

Matjaž Voršič*, Janez Ravnik**, Gorazd Bunc**, Jaka Košar***, Igor Movrin***,
Alojz Krajnc***

Sažetak

Maligni spinalni ekstraduralni tumori kralježnice su kirurško veoma zahtjevni i trebaju kompleksno liječenje. Većina tih tumora je metastatskih i mogu da se pojave bilo kuda u kralježnici. Mogu da invadiraju u spinalni kanal i da se proširuju u susjedna tkiva, u mediastinum i u retroperitonealni prostor.

Kad je potrebno kirurško liječenje, to ponajviše treba multidisciplinarni pristup. Cilj je uraditi dobro dekompresiju neuroloških elemenata, kontrolirati bol i uraditi dobro stabilnost kralježnice. Način operativnog i postoperativnog tretmana uvisi od histologije tumora, proširjenosti tumora i od integritete koštanih elemenata kralježnice. Prognoza i proširjenost primarnog obolenja i komorbiditeta mora da se uzme u obzir. Raznovrstnost kirurških zahvata uključuje: mikrokiruršku dekompresiju neuroloških elemenata, zadajšnju, prednju ili lateralno fuziju, korpektomiju, vertebroplastiku ili kifoplastiku ili kombinaciju tih zahvata.

Prognoza bolesnika sa malignim spinalnim ekstraduralnim tumorima kralježnice još uvijek je veoma nepredvidljiva. U zadnjim godinama na našem odjelu se upotrebljava pojedini – posterolateralni pristup koji obuhvata maksimalno tumorsko resekciju, kombinovano sa stabilizacijom. Dobri klinički rezultati i dobra palijacija je postignjena kod većine bolesnika. Potrebna je dodatna onkološka terapija.

Individualna strategija liječenja je obavezna za svakog bolesnika i sastoji iz multidisciplinarnog pristupa. Kirurško liječenje se pretvorilo iz više tretmana u pojedini kirurški zahvat u zadnjim godinama sa kojim se postiže dobre rezultate.

Ključne riječi: maligni ekstraduralni tumori kralježnice; multidisciplinarni pristup; pojedini – posterolateralni pristup.

* Matjaž Voršič, dr. med., Oddelek za nevrokirurgiju, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia, matvorsic@gmail.com

** Oddelek za nevrokirurgiju, Univerzitetni klinični center Maribor

*** Oddelek za travmatologiju, Univerzitetni klinični center Maribor

Uvod

Maligni spinalni ekstraduralni tumori kralježnice su kirurško veoma zahtjevni. U kralježnici mogu da se pojave više vrsta tumora ali svak od tih tumora je kirurško zahtjevan i izazovan. Poznamo primarne tumore kao osteoblastom, chordom, gigantocelularni tumori itn.. Više od 90% tumora u kralježnici je sekundarnih odnosno metastatskih. Metastaze mogu da se pojave kroz cijelu kralježnicu (cervikalni dio 10%, torakalni dio 68%, slabinski 20% i sakralni dio otprilike 2%) ali su najčešći u torakalnom dijelu. Tumori se onda klasificiraju kao benigni, maligni (većina) ili su benigni sa malignim ponašanjem kao što je gigantocelularni tumor. Kako je većina tumora metastatskih i malignih u članku ćemo se koncentrirati na liječenje tih tumora [1,2].

Maligni spinalni ekstraduralni tumori kralježnice mogu da se pojave bilo kuda u kralježnici ali se najčešće nadžu u torakalnom dijelu (70 %) što onda predstavlja velik izazov u liječenju [1,3]. Maligni tumori mogu da invadiraju u spinalni kanal i da se proširuju u susjedna tkiva, u mediastinum i u retroperitonealni prostor. Najčešći metastatski tumori u kralježnici su od prostatičnog karcinoma, karcinoma grudi i od plućnog karcinoma.

Pristup bolesniku

Kad nam se javlja bolesnik sa malignim procesom u kralježnici, on može ustvari doći zbog različitih simptoma. Jedan od najčešćih simptoma su bolovi u povrijedjenoj regiji, pa se mnogi žale na bol u prsatom ili slabinjskom dijelu kralježnice. Uzrok bola može da je destrukcija kosti, patološka fraktura kralješka pa i mehanička nestabilnost ili neuropatski bol [4].

Drugi simptomi su neurološki simptomi kad se nam bolesnik prezentira sa neurološkom deficitom najčešće u donjim udovima. Bolesnik može da ima i druge simptome koji se ne nalaze na kralježnici ali može da je bolesnik i bez simptoma ali sa poznatim primarnom karcinomom i da su otkrivene metastatske lezije u kralježnici potom uobičajnog screeninga.

Indikacija za kirurško liječenje je uvijek rapidno progresivna kompresija kičmene moždine kao prvo znamenje manifestacije malignog obolenja. Kad je potrebno kirurško liječenje, to ponajviše treba multidisciplinarni pristup: nevrokirurg, ortoped, traumatolog, torakalni kirurg, abdominalni kirurg, onkolog [3,5].

Diagnostika tih obolenja je vrlo zahtjevan proces ali najviše se u prvom planu radi biopsija lezije da bi se saznalo histologiju tumora.

Biopsija može da se izvede skozi otvoreno inciziju ali se najviše upotrebljava tako zvana - Double core needle biopsy sa pomoću RTG fluoroskopije ili CT navigacije.

U laboratorijskim pretragama potrebno je ugotoviti nivo Ca,P, ALP, Uree, Kreatinina, krvnih proteina i prisutnost tumorskih markera.

Slikovne pretrage obuhvataju najprije nativnu RTG snimku, CT i MR kralježnice, kostani scen i SPECT ili PET/CT [5].

Kirurško liječenje

Kad je diagnostika završena i zna se histologija, moramo onda, da odlučimo na koji način i s kakvim kirurškim zahvatom ćemo liječiti bolesnika.

U prvoj vrsti moramo da razmatramo starost bolesnika. Ako se zna, onda se mora uzeti u obzir histološki sustav tumora i proširenost osnovnog tumora odnosno obolenja, komorbiditet i integritetu koštanih elemenata. Kad imamo sve te podace onda se može te bolesnike klasificirati sa različitim ljestvicama koje nam olakšaju odluku o načinu liječenja. Najčešće se upotreblja Karnofsky perfomance score onda Tomita predicting survival score, modified Tokuhashi score i Harringtonova klasifikacija.

Cilj kirurškog liječenja u prvoj je fazi dekompresija neuroloških elemenata, sa čime održavamo i unaprijedimo neurološku funkciju. Drugo, mora da se postigne dobra stabilnost kralježnice i da se kontroliša i smanji bol. Kirurgija mora da bude maskimalno radikalna koliko nam to dpoušta sama boljest. Kad je potrebno kirurško liječenje, to ponajviše treba multidisciplinarni pristup: nevrokirurg, ortoped, traumatolog, torakalni kirurg,abdominalni kirurg, onkolog. Dodatna terapija je onkološka i sastoji se iz radioterapije [5,6].

Postoje više kirurških pristupa. Svaki bolesnik mora da se tretira individualno i da se formira najpovoljnija strategija. To zahtjeva timski pristup (Team surgical approach).

Postoji više strategija i pristupa:

- Biopsija: igelna, otvorena
- Mikrokirurška dekompresija neuroloških struktura
- Stabilizacija i rekonstrukcija kralježnice
- Anteriorni, antero-lateralni, posteriorni, postero-lateralni pristup
- One step, two-steps, multiple-steps
- Totalno uklanjanje tumora ili samo redukcija tumora
- Vertebroplastika ili kifoplastika
- Embolizacija (renall cell CA)
- Kombinacija svih opcija

Prilikom diagnostike možemo da se poslužujemo biopsije, koja će nam dati odgovor o histologiji pa je možda to i jedina procedura kod bolesnika kad je per-

fomance loš i ne očekuje se nekiog poboljšanja. U nekim prilikama može da se odmah nakon biopsije uradi i vertebroplastika. Vertebroplastika ili kifoplastika može da se upotrebi i kod multiplih tumora na kralježnici. To je malo invazivan zahvat pa može da se uradi i kod nestabilnih bolesnika [4].

Na cervikalno dijelu kralježnice najčešće se upotrebi samo anteriorni pristup i uradi se korpektomija i onda se upotrebi alograft/autograft/PEEK zajedno sa fiksacijom pločicom ili se upotrebi posebni ekspanzibilni kavez kako može da se vidi na slici 2.-



Slika 1. Vertebroplastika kod više metastaza



Slika 2. Posebni ekspanzibilni kavez

U torakalnom dijelu kralježnice najčešće se upotrebljava pojedini posterolateralni pristup kojem se postiže vrlo dobre rezultate i sa jednom zahvatom možemo da radikalno sklanjamo tumor i dobro stabiliziramo kralježnicu. Stabilizacija se učini od strane i onda ne treba posteriorna transpedikularna fiksacija.

Ponekad se radi i samo posteriorna fiksacija u kombinaciji sa vertebroplastikom i ne dira se tumora.

U zadnjom vremenu možemo da kombiniramo kirurške zahvate i minimalno invazivnim prekutanim tehnikama. To može da se upotrebi kod bolesnika sa slabom prognozom, slabim KP sttusom, sa mnogim komorbiditetama. Može da se to upotrebi i kod bolesnika koji su već prije imali radioterapiju kralježnice [3,6]. Svakako nam perkutane tehnike proširuju mogućnosti kirurškog liječenja.



Slika 3. Stabilizacija sa ekspanzibilnim kavezom i ploščicom sa strane



Slika 4. Stabilizacija nakon korpektomije pomoću ekspanzibilnog kaveza i posteriorne transpedikularne fiksacije

Zaključak

Prognoza bolesnika sa malignim spinalnim ekstraduralnim tumorima kralježnice još uvijek je veoma nepredvidljiva. U zadnjim godinama se više se upotrebljava pojedini – posterolateralni pristup koji obuhvata maksimalno tumorsko resekciju, kombinovano sa stabilizacijom. Dobri klinički rezultati i dobra palijacija je postignuta kod većine bolesnika.

Individualna strategija liječenja je obavezna za svakog bolesnika i sastoji iz multidisciplinarnog pristupa. Potrebna je detaljna strategija koja mora da razmatra koliko velik će biti zahvat i kada je najpovoljnije vrijeme za kirurško liječenje se pretvorilo iz multiple step kirurgije u one-step kirurški zahvat u zadnjem razdoblju, sa kojim se postiže dobre rezultate.

Literatura

- [1] Walker MP, Yaszemski MJ, Kim CW, Talac R, Currier BL. Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 S165-75.
- [2] Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:37-48.
- [3] Weber MH, Burch S, Buckley J, Schmidt MH, Fehlings MG, Vrionis FD, Fisher CG. Instability and impending instability of the thoracolumbar spine in patients with spinal metastases: a systematic review.
- [4] R Birch, G Bonney, R W Marshall. A surgical approach to the cervicothoracic spine. *Jour Bone Joint Surg* 1990;72:904-7.
- [5] Holman PJ, Suki D, McCutcheon i, Wolinsky JP, Rhines LD, Gokaslan ZL: Surgical management of metastatic disease of the lumbar spine: experience with 139 patients. *J Neurosurg Spine*. 2005 May; 2(5): 550-63.
- [6] Lau D, Song Y, Guan Z, Sullivan S, La Marca F, Park P. Perioperative characteristics, complications, and outcomes of single-level versus multilevel thoracic corpectomies via modified costotransversectomy approach. *Spine* 1976 2013;38:523-30.

Summary

Complex Surgical Treatment of Malignant Extradural Spine Tumors

Malignant spinal extradural tumors are surgically challenging lesions. Majority of them are metastatic and can involve any part of the spinal column, invade the spinal canal and spread to the neighboring tissue and to the mediastinal or retroperitoneal space.

The surgery usually involves a multidisciplinary approach. The goal is to achieve adequate decompression of neural elements, controlling of the pain and good stability of the spine. The type of operative and postoperative treatment depends on the histological nature of the tumor, extension of the tumor and integrity of the bony elements of the spine. The prognosis and extension of the primary disease and other co-morbidities is also to be considered. Variety of surgical options include: microsurgical decompression of the neural structures, posterior, anterior or lateral fusion, corpectomy, vertebroplasty or kyphoplasty and combination of those options.

The prognosis for most patients with malignant extradural spinal tumors is still very unpredictable. In the last years in our department a single-step - posterolateral approach was increasingly utilized, consisting of maximal tumor resection, combined with stabilization. Favorable clinical results and good palliation were achieved in most patients. The additional oncological therapy is usually necessary.

Individual treatment strategy is mandatory for each patient and usually consists of multidisciplinary approach. The surgery has moved from multiple-steps to one-step surgery in the last years and with this a favorable clinical results could be achieved.

Keywords: malignant spinal extradural tumors; multidisciplinary approach; single-step – posterolateral approach.

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA TUMORA KRALJEŽNICE

Leo Pažanin*

Sažetak

Primarni tumori kralježnice, ovisno o svom anatomskom položaju, mogu biti intramedularni te ekstramedularni intraduralni i ekstraduralni. Na ekstraduralne tumore otpada 50 – 55% svih spinalnih tumora, dok na intraduralne tumore otpada 40 – 45%. Tumori kralježnice obuhvaćaju cijeli raspon od dobroćudnih do zloćudnih tumora, od koštanih preko hematoloških do neuroepitelnih tumora. Patohistološka dijagnoza intraduralnih ekstramedularnih tumora najčešće ne predstavlja veći dijagnostički problem, dijagnoza intramedularnih tumora može biti dijagnostički zahtjevna zbog male količine biopsičkog materijala, dok dijagnoza koštanih tumora zahtijeva usku suradnju s radiologom. Rano prepoznavanje znakova i simptoma primarnih spinalnih tumora olakšava njihovu ranu dijagnostičku obradu i liječenje, čime se neurološki pobol smanjuje na minimum, a ishod bolesti poboljšava. Razumijevanje biologije tumora te njihove histološke i radiološke slike temelj je za odgovarajuće liječenje tih tumora.

KLjučne riječi: tumori kralježnice; patohistologija; dijagnoza.

Primarni tumori kralježnice čine 2 – 4% svih tumora središnjega živčanog sustava (SŽS). Ovisno o svom anatomskom položaju, oni mogu biti intramedularni te ekstramedularni intraduralni te ekstraduralni. Na ekstraduralne tumore otpada 50 – 55% svih spinalnih tumora, dok na intraduralne tumore otpada 40 – 45% [1,2].

INTRAMEDULARNI TUMORI

Primarni intramedularni tumori čine 8 – 10% svih primarnih tumora kralježnice. Najčešći su primarni intramedularni tumori ependimomi (60 – 70%), difuzni astrocitomi (30 – 40%) i hemangioblastomi (3 – 8%). Rijetki intramedularni

* Prim. dr. sc. Leo Pažanin, dr. med., Klinički zavod za patologiju Ljudevit Jurak, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, leo.pazanin@gmail.com

tumori jesu gangliogliomi, limfomi, germinomi, PNET, paragangliomi, teratomi, dermoidne i epidermoidne ciste te lipomi i hamartomi. Sekundarni, metastatski, intramedularni tumori iznimno su rijetki [3].

Primarni intramedularni tumori histološki se klasificiraju u skladu s klasifikacijom tumora središnjega živčanog sustava Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u 4 stupnja zloćudnosti. Histološko stupnjevanje tumora metoda je kojom se predviđa biološko ponašanje tumora, njegov odgovor na liječenje i prognoza te je ključno za odabir liječenja. Najbolju prognozu (dobroćudni tumori) imaju tumori I. stupnja, a najlošiju (izrazito zloćudni tumori) tumori IV. stupnja [1,4].

Ependimom

Ependimomi su tumori II. stupnja prema SZO-u. Spinalni ependimomi intramedularni su tumori koji nastaju iz ependimskih stanica koje oblažu centralni kanal kralježnične moždine. Za razliku od intrakranijskih ependimoma, koji su češći kod djece, spinalni ependimomi su češći kod odraslih te su u toj dobnoj skupini najčešći intramedularni tumori. Podjednako se često pojavljuju u muškaraca i žena, a najčešće zahvaćaju cervikalni i torakalni dio kralježnične moždine [5].

Mikroskopski su klasični ependimomi umjereno celularni tumori koji su građeni od unimorfnih atipičnih ependimskih stanica koje stvaraju perivaskularne pseudorozete oko tumorskih krvnih žila. Mitotska je aktivnost slaba ili odsutna. Unutar tumora mogu se naći ovapnjenja, koja mogu biti malobrojna ili vrlo opsežna. Imunohistokemijski su tumorske stanice GFAP pozitivne, a mogu pokazivati i točkastu intracitoplazmatsku EMA pozitivnost. Ependimomi su dobro ograničeni od okolnog tkiva kralježnične moždine.

Ependimomi su najčešće podložni potpunoj kirurškoj resekciji, što rezultira stopama lokalne kontrole bolesti 90 – 100% i petogodišnjim preživljenjem od 82% [5].

Anaplastični ependimomi tumori su III. stupnja prema SZO-u. Histološki su obilježeni hipercelularnošću, polimorfizmom i izrazitom mitotskom aktivnošću tumorskih stanica te mikrovaskularnom proliferacijom tumorskih krvnih žila i pseudopalisadirajućim nekrozama. Spinalni anaplastični ependimomi znatno su rjeđi od intrakranijskih, a na njihovu prognozu najviše utječe opsežnost njihove resekcije.

Miksopapilarni ependimom

Miksopapilarni ependimomi tumori su I. stupnja prema SZO-u koji se, gotovo isključivo, pojavljuju u području medularnog konusa, konjskog repa (cauda equina) i završnog tračka (filum terminale). U tom su području miksopapilar-

ni endolimfomi najčešći intramedularni tumori. Miksopapilarni endolimfomi mogu se javiti i kod djece i kod staraca, ali se najčešće dijagnosticiraju između tridesete i četrdesete godine života, podjednako u muškaraca i žena.

Miksopapilarni endolimfomi makroskopski su lobulirani, mekani, sivkasti i često inkapsulirani tumori. Mikroskopski su građeni od resica čiju miksoidno promijenjenu stromu oblažu atipične endolimfne stanice koje su imunohistokemijski GFAP pozitivne. Mitotska i proliferacijska aktivnost je mala.

Prognoza je dobra te bolesnici prežive više od deset godina neovisno o tome je li tumor potpuno ili djelomično kirurški odstranjen. Međutim, nakon nepotpune resekcije tumora mogući su kasni recidivi i spinalne metastaze.

Difuzni astrocitom

Difuzni astrocitomi tumori su II. stupnja prema SZO-u. To su infiltrativni tumori koji nastaju iz astrocita i koji se najčešće pojavljuju u mlađih odraslih osoba te su nešto češći u žena. Difuzni astrocitomi čine 75% spinalnih astrocitoma, dok preostalih 25% čine anaplastični astrocitomi (SZO III) i glioblastomi (SZO IV). Difuzni astrocitomi imaju izrazitu sklonost zloćudnoj preobrazbi u anaplastični astrocitom i potom u glioblastom. Spinalni anaplastični astrocitomi i glioblastomi su rijetki [2,6].

Budući da su to infiltrativni tumori, makroskopski je njihova granica prema okolnom tkivu nejasna. Mekani su, sivkasti ili žućkastobjelkasti, ponekad cistično promijenjeni. Kada je prisutna, opsežna mikrocistična promjena daje im želatinozni izgled. Žarišna ovapnjenja mogući su nalaz.

Mikroskopski su to umjereno celularni tumori koji su građeni od dobro diferenciranih fibrilarnih ili gemistocitnih astrocita. Jezgre su tumorskih stanica atipične, izdužene, oblika cigare ili su nepravilne i hiperkromatske. Citoplazme su oskudne ili nepravilne. Mitotska je aktivnost odsutna. Prisutnost nekroze ili glomeruloidne vaskularne proliferacije nespojiva je s dijagnozom difuznog astrocitoma. Mikrocistična promjena karakteristično je morfološke obilježje tih tumora i ponekad prevladava histološkom slikom. Imunohistokemijski su tumorske stanice GFAP i vimentin pozitivne. Proliferacijska aktivnost tumorskih stanica određena imunohistokemijski primjenom Ki-67 protutijela obično je < 4% [7].

Za razliku od endolimfoma, koji su dobro ograničeni od okolnog tkiva kralježnične moždine, difuzni astrocitomi infiltrativni su tumori te njihova potpuna resekcija najčešće (90%) nije moguća [1]. Petogodišnje preživljenje spinalnih fibrilarnih astrocitoma jest 68%, a desetogodišnje 36% [3,8].

Pilocitni astrocitomi

Pilocitni astrocitomi tumori su I. stupnja prema SZO-u. Ti su tumori građeni od stanica pilocitne (vlasaste) glije, kod djece čine 11% svih spinalnih tumora i najčešće se pojavljuju u torakalnom dijelu kralježnične moždine [9].

Makroskopski su to većinom mekani, sivkasti, dobro ograničeni i često cistično promijenjeni tumori. Mikroskopski imaju karakterističnu bifazičnu morfološku sliku. Jednu tumorsku sastavnicu čine solidna područja koja su građena od snopova vlasastih glijalnih stanica među kojima se nalaze vretenasta eozinofilna tjelešca (tzv. Rosenthalova vlakna). Drugu sastavnicu čine mikrocistično promijenjena područja tumora koja su građena od zvjezdolikih tumorskih stanica među kojima se nalaze i brojna eozinofilna zrnata tjelešca. Pokoja mitotična, degenerativna atipija stanica u smislu hiperkromazije i polimorfizma, glomeruloidna vaskularna proliferacija te infarktu slična područja nekroze ne proturječe dijagnozi pilocitnog astrocitoma. Imunohistokemijski su tumorske stanice GFAP pozitivne. Zloćudna preobrazba tih tumora iznimno je rijetka. Proliferacijska aktivnost tumorskih stanica iznosi prosječno 1% [10].

Pilocitni astrocitomi sporo rastu, dobro su ograničeni i nisu skloni zloćudnoj preobrazbi te im je prognoza dobra, a dugo preživljenje pravilo.

Hemangioblastom

Hemangioblastomi su tumori I. stupnja prema SZO-u. To su izrazito vaskularizirani tumori koji sporo rastu i pojavljuju se u malom mozgu, moždanom debalu i kralježničnoj moždini. Hemangioblastomi mogu biti solitarni i multipli. Multipli hemangioblastomi gotovo se uvijek pojavljuju u okviru von Hippel Lindauove (VHL) bolesti [11]. Hemangioblastomi se najčešće javljaju u trećem i četvrtom desetljeću. Sporadični hemangioblastomi najčešće se pojavljuju u malom mozgu, dok multipli, uz mali mozak, zahvaćaju moždano deblo i kralježničnu moždinu. Hemangioblastomi su nešto češći u muškaraca. Većina hemangioblastoma nastaje u stražnjim dijelovima kralježnične moždine, zbog čega su početni simptomi obično ispadi osjeta.

Makroskopski su to solidni (40%) ili cistični tumori (60%), spužvaste konzistencije i crvenosmeđe boje. Mikroskopski su hemangioblastomi građeni od tzv. stromalnih, poligonalnih, vakuoliranih stanica i bogate kapilarne mreže. Udio stromalnih stanica i kapilarne mreže razlikuje se od tumora do tumora. Mitotične su rijetke. Endotelne stanice kapilarne mreže imunohistokemijski su pozitivne na endotelne biljege, dok su stromalne stanice negativne. Stromalne su stanice vimentin i VEGF (VEGF, od engl. vascular endothelial growth factor) pozitivne. Imunohis-

tokemijska analiza omogućuje razlikovanje hemangioblastoma od metastaze karcinoma bubrega. Karcinom bubrega EMA pozitivan je, dok je hemangioblastom negativan. Proliferacijska aktivnost tumorskih stanica jest mala (do 2%) [12,13] Malobrojni hemangioblastomi pokazuju ekstramedularnu hematopoezu. Oko 10% bolesnika ima sekundarnu policitemiju zbog produkcije eritropoetina.

Kirurško liječenje, zahvaljujući dobroj ograničenosti tumora, omogućuje njegovu potpunu resekciju, a time i dugotrajnu lokalnu kontrolu bolesti.

EKSTRAMEDULARNI INTRADURALNI TUMORI

Najčešći su ekstramedularni intraduralni tumori meningeomi (32%), švanomi (27%) i neurofibromi. Rjeđi su paragangliomi, metastaze, lipomi, miksom i ovojnice spinalnih živaca, sarkomi i krvožilni tumori. Ekstramedularni intraduralni tumori jesu tumori odraslih osoba te je 90% bolesnika oboljelih od njih starije od 20 godina [14].

Meningom

Meningeomi su tumori I. stupnja prema SZO-u. To su dobroćudni tumori koji nastaju iz meningotelnih (arahnoidnih) stanica te se mogu pojaviti na svim mjestima na kojima ima dure. Meningeomi se najčešće pojavljuju u odraslih osoba i češće u žena. Prema nekim serijama, 90% spinalnih meningeoma javlja se u žena, od čega 80% u torakalnom dijelu kralježnice. Kod muškaraca su spinalni meningeomi podjednako raspodijeljeni između cervikalnog i torakalnog dijela kralježnice. Sveukupno 15% spinalnih meningeoma nastaje u cervikalnom dijelu, 81% u torakalnom i 4% u lumbalnom dijelu kralježnice. Prema SZO klasifikaciji iz 2007 [15,16]. godine, razlikujemo tri skupine meningeoma različitog biološkog ponašanja, odnosno SZO stupnja zloćudnosti. To su meningeomi I. stupnja (meningotelni, fibrozni, miješani, psamomski, angiomatozni, mikrocistični, sekretorni, limfoplazmacitnim stanicama bogati i metaplastični), II. stupnja (hordoidni, clear cell i atipični) i III. stupnja (papilarni, rabdoidni i anaplastični). Najčešći su meningotelni, fibrozni i miješani (tranzicijski) meningeomi.

Meningeomi mogu biti solitarni i multipli. Multipli meningeomi najčešće se pojavljuju u bolesnika s neurofibromatozom tipa 2 (NF2) te unutar obitelji koje imaju nasljednu sklonost pojavljivanju meningeoma. Sporadični meningeomi također mogu biti multipli u 10% slučajeva.

Makroskopski su meningeomi gumasti ili čvrsti, dobro ograničeni, ponekad lobulirani tumori sa širokom bazom na duri. Atipični i anaplastični meningeomi mogu biti i nekrotični. Većina (75%) spinalnih meningeoma jest ovapnjela [17].

Mikroskopski su meningotelni meningeomi građeni od lobularno i vrlo složasto raspoređenih unimorfnih poligonalnih meningotelnih stanica čije se citoplazme sincicijski spajaju i čije su jezgre ovalne, blijede, pojedine sa pseudonuklearnim inkluzijama. Fibroblastični meningeomi građeni su od snopova vretenastih stanica koje su razdvojene tračcima kolagena. Miješani (tranzicijski) meningeomi građeni su od poligonalnih i vretenastih meningotelnih stanica. Psamomski meningeomi najčešći su spinalni meningeomi kod starijih žena. Za postavljanje dijagnoze psamomskog meningeoma potrebno je da > 50% tumora bude zauzeto psamomskim tjelešcima [18,19]. Mikrocistični meningeomi građeni su od stanica čiji dugi stanični produljci zatvaraju cistične prostore koji su ispunjeni sluzi. Angiomatozni meningeomi građeni su od brojnih vaskularnih prostora između kojih se nalaze tipične meningeomske stanice. Limfoplazmatični meningeomi prožeti su obilnim kroničnim upalnim infiltratom. Sekretorni meningeomi morfološki su obilježeni epitelnom diferencijacijom tumorskih stanica, što se očituje malim intracelularnim lumenima koji sadrže PAS i CEA pozitivne eozinofilne kuglice.

Atipični meningeomi tumori su II. stupnja prema SZO-u, a čine 4 – 7% svih meningeoma. Atipični su meningeomi, kao i klasični meningeomi, češći kod žena. Histološke su odrednice dijagnoze atipičnog meningeoma ≥ 4 mitoze na 10 velikih vidnih polja i/ili 3 ili više od sljedećih histoloških kriterija: povećana celularnost, populacija malih stanica, prominentni nukleoli, difuzni način rasta i spontane nekroze [Louis, 2007, WHO classification of tumours of the central nervous system]. Atipični meningeomi recidiviraju u 29 – 52% slučajeva [14,19]. Hordoidni meningeomi tumori su III. stupnja prema SZO-u koji su građeni od tračaka epiteloidnih stanica uloženi u sluzavu međustaničnu tvar. Dijagnozu olakšava nalaz dijelova tumora koji su histološki istovjetni klasičnom meningeomu. Hordoidne meningeome diferencijalnodijagnostički treba razlikovati od hordoma, koji su imunohistokemijski S100 pozitivni, dok su hordoidni meningeomi S100 negativni.

Anaplastični meningeomi tumori su III. stupnja prema SZO-u, a čine 1% svih meningeoma i, za razliku od atipičnih i klasičnih meningeoma, češći su kod muškaraca. Histološke su odrednice dijagnoze anaplastičnog meningeoma ≥ 20 mitozu na 10 velikih vidnih polja uz neupitne citološke atipije, hipercelularnost, polimorfizam itd.

Mitotska i proliferacijska aktivnost tumorskih stanica raste od klasičnih preko atipičnih do anaplastičnih meningeoma. Prosječan broj mitozu na 10 velikih vidnih polja mikroskopa kod klasičnog je meningeoma 0,08, kod atipičnog 4,8 i

kod anaplastičnog 19 mitotičkih stanica. Prosječna proliferacijska aktivnost tumorskih stanica kod klasičnog meningeoma jest 3,8%, kod atipičnog 7,2% i kod anaplastičnog 14,7% [20].

Imunohistokemijski su tumorske stanice vimentin citoplazmatski, a EMA membranski pozitivne. Pozitivnost na vimentin održana je i u najslabije diferenciranim meningeomima. Tumorske su stanice S100 negativne.

Kirurško liječenje u slučaju potpune resekcije tumora može dovesti do izlječenja bolesnika tako da je petogodišnja učestalost recidiva 3%, a desetogodišnja 6%.

Švanom

Švanomi su tumori I. stupnja prema SZO-u. Spinalni švanomi dobroćudni su tumori koji nastaju iz Schwannovih stanica stražnjih korjenova spinalnih živaca. Najčešće se pojavljuju u razdoblju od četvrtog do šestog desetljeća, podjednako kod muškaraca i kod žena. Spinalni švanomi mogu biti solitarni i sporadični (90%), multipli i sporadični (4%) te multipli i povezani s neurofibromatozom tipa 2 (5%). Adolescenti i mlađe odrasle osobe s neurofibromatozom tipa 2 često imaju multiple švanome i veći rizik od njihove zloćudne preobrazbe [21].

Švanomi mogu biti smješteni intraduralno (70%), ekstraduralno (5%) te imati oblik pješčanog sata, u kojem slučaju zauzimaju i intraduralni i ekstraduralni prostor (15%). Švanomi najčešće zahvaćaju gornji cervikalni dio kralježnice (16%) te potom cervikalni (31%) i torakalni dio (22%), medularni konus (7%) i konjski rep (24%). Intramedularni švanomi iznimno su rijetki i nastaju iz ektopičnih Schwannovih stanica [3,22].

Makroskopski su švanomi najčešće inkapsulirani, bjelakstožućkasti, okrugli ili ovalni tumori koji rastu ekscentrično na polazišnom živcu. Veliki tumori mogu biti i nekrotični. Mikroskopski švanomi imaju bifazičnu histološku sliku. Jednu tumorsku sastavnicu čine solidna područja tumora (tzv. Antoni tip A način rasta) koja su građena od isprepletenih snopova vretenastih bipolarnih stanica s tankim valovitim jezgrama. Jezgre tumorskih stanica mogu se palisadno redati i stvarati tzv. Verocayeva tjelešca. Drugu sastavnicu čine degenerativno promijenjena područja tumora (tzv. Antoni tip B način rasta) građena od malih zvjezdolikih tumorskih stanica koje su smještene u sluzavoj međustaničnoj tvari. Dugorastući tumori (tzv. ancient schwannoma) mogu pokazivati izraženi degenerativni polimorfizam uključujući u to i prisutnost orijaških bizarnih jezgara. Tumorske krvne žile tipično su debelih hijaliniziranih stijenki. Oko krvnih žila često se nalaze nakupine hemosiderinskog pigmenta. Imunohistokemijski su tumorske stanice S100 pozitivne.

Operativni zahvat ima minimalni pobol, poboljšava simptome i može dovesti do izlječenja bolesnika.

Neurofibromi

Spinalni neurofibromi tumori su I. stupnja prema SZO-u koji nastaju iz korjenova spinalnih živaca. Razlikujemo solitarni i pleksiformni oblik neurofibroma. Multipli i pleksiformni spinalni neurofibromi povezani su s neurofibromatozom tipa 1 (NF1). Bolesnike s NF1 treba pažljivo radiološki kontrolirati jer njihovi neurofibromi imaju veću učestalost zloćudne preobrazbe. Neurofibromi se javljaju u svim dobnim skupinama i u oba spola podjednako [23].

Makroskopski, za razliku od švanoma koji rastu ekscentrično na polazišnom živcu, neurofibromi prožimaju polazišni živac, zbog čega su vretenastog oblika. Mikroskopski su neurofibromi građeni od Schwannovih stanica, perineurijskih stanica i fibroblasta razdvojenih kolageniziranom ili sluzavo promijenjenom stromom. Budući da tumor prožima polazišni živac, unutar njega mogu se naći aksoni različitog promjera koji su imunohistokemijski pozitivni na neurofilament. Imunohistokemijski je samo dio tumorskih stanica S100 pozitivan.

Pleksiformni neurofibromi mogu se u 5% slučajeva preobraziti u zloćudni tumor ovojnice perifernog živca (MPNST od engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor).

EKSTRADURALNI TUMORI

Ekstraduralni tumori mogu biti primarni i sekundarni, pri čemu su metastatski tumori daleko češći od primarnih. Ti se tumori javljaju i kod djece i kod odraslih osoba, a mogu biti dobroćudni, lokalno agresivni i zloćudni. Dobroćudni tumori aneurizmatska su koštana cista, hondrom i enhondrom, eozinofilni granulom, fibrozna displazija, hemangiom, osteoid osteom i osteoblastom. Lokalno agresivni tumori jesu hondromi i tumor orijaških stanica. Zloćudni su tumori hondrosarkom, Ewingov sarkom, multipli mijelom/plazmocitom i osteosarkom.

Aneurizmatska koštana cista

Aneurizmatske koštane ciste (AKC) čine 10 – 20% svih primarnih tumora kralježnice. One mogu biti primarne i sekundarne. Sekundarne aneurizmatske koštane ciste predstavljaju reaktivnu promjenu u drugim vertebralnim tumorima kao što su tumori orijaških stanica ili osteoblastomi. Primarne aneurizmat-

ske koštane ciste najčešće se pojavljuju kod bolesnika mlađih od trideset godina, nešto češće kod žena i najčešće u torakalnom dijelu kralježnice. Najčešće zahvaćaju stražnje dijelove kralješka (60%), ali se mogu javiti i u njihovu trupu (40%) [24].

Makroskopski aneurizmatiska koštana cista ima karakterističan izgled „spužve pune krvi“. Mikroskopski je građena od širokih cističnih prostora koji su ispunjeni krvlju i koji su međusobno razdvojeni vezivnim pregradama u kojima se nalaze multinuklearne orijaške stanice, mononuklearne vretenaste stanice i reaktivna nezrela kost. Cistični prostori mogu i ne moraju biti obloženi endotelom. U vezivnim pregradama mogu se naći i tračci nezreloga koštanog tkiva.

Hondrom

Hondromi su dobroćudni hrskavični tumori koji rijetko zahvaćaju kralježnicu. Na njih otpada < 5% svih tumora kralježnice.⁴ Kada nastaju u medularnoj šupljini, nazivaju se enhondromima. Češći su kod muškaraca, najčešće se javljaju u drugom i trećem desetljeću života i mogu se javiti na bilo kojem dijelu kralježnice. Multipli enhondromi (enhondromatoza) poznati su kao Ollierov sindrom, dok su multipli enhondromi koji se javljaju zajedno s hemanigomima poznati kao Maffucci-jev sindrom. Mikroskopski je enhondrom građen od hondrocita smještenih u lakunama koje su razdvojene obilnom solidnom međustaničnom tvari.

Osteohondrom

Osteohondrom je egzofitična izraslina kosti obložena hrskavicom. Osteohondromi se pojavljuju u prva tri desetljeća života, i to podjednako u oba spola. Solitarni osteohondromi čine 90% svih osteohondroma, najčešće se javljaju u cervikalnom dijelu kralježnice i maligno se transformiraju u 1 – 3% slučajeva. Multipli osteohondromi najčešće zahvaćaju torakalni i lumbalni dio kralježnice i maligno se transformiraju u 5 – 25% slučajeva [25]. Maligna transformacija najbolje se procjenjuje mjerenjem debljine hrskavične kape, pri čemu je kapa tanja od 2 cm i/ili kalcificirana kapa dobroćudna, dok je ona deblja od 3 cm zloćudna. Širenje u spinalni kanal koje dovodi do kompresije medule rijetko je i obično prati multiple osteohondrome. Mikroskopski se na površini osteohondroma nalazi hrskavična kapa, ispod nje područje enhondralne osifikacije te još dublje područje trabekularne kosti.

Eozinofilni granulom

Eozinofilni granulom jest rijedak, dobroćudan, solitaran koštani tumor koji ponajprije zahvaća djecu mlađu od 15 godina i češći je kod muškaraca. Eozinofil-

ni granulom jedan je od tri oblika kliničke prezentacije histiocitoze Langerhansovih stanica (LCH, od engl. Langerhans cell histiocytosis) koja zahvaća središnji živčani sustav, kosti, jetra, pluća i limfne čvorove [15,25,26]. Langerhansove stanice normalno se nalaze u koži, gdje prezentiraju antigene imunom sustavu. Drugi oblik histiocitoze Langerhansovih stanica jest Hand-Schuller-Christianova bolest, koja se klinički očituje trijasom što ga čine egzoftalmusom, dijabetes insipidus i lezije kostiju lubanje. Treći je oblik Letterer-Siweova bolest, koja je klinički obilježena diseminiranim lezijama u brojnim organima. Imunohistokemijski su tumorske stanice u sva tri oblika LCH pozitivne na CD1a, a elektronsko-mikroskopski u citoplazmi sadrže tzv. Birbeckove granule. Uz tumorske stanice, koje su krupne te imaju bazofilnu citoplazmu i središnje smještenu jezgru, nalaze se i brojni eozinofilni granulociti. Histiocitoza Langerhansovih stanica najčešće zahvaća kosti lubanje, natkoljeničnu kost, kosti zdjelice i kralježnicu. U kralježnici najčešće zahvaća njen torakalni dio i prednje dijelove kralježaka. Proliferacija histiocita i eozinofilni infiltrat dovode do litičkog razaranja kosti i posljedičnog kolapsa tijela kralješka.

Fibrozna displazija

Fibrozna displazija dobroćudna je vezivno-koštana lezija koja se ponajprije pojavljuje u djece i adolescenata te kralježnicu zahvaća u 2,5% slučajeva. Bolest se javlja u monostotskom i polioštotskom obliku. Monostotski oblik bolesti daleko je češći (70%), nema spolne predilekcije i najčešće se pojavljuje u rebrima, femuru, tibiji, čeljusti i lubanji. Polioštotski oblik bolesti javlja se s pratećom endokrinopatijom ili bez nje. McCune-Albrightov sindrom teški je polioštotski oblik fibrozne displazije praćen endokrinopatijom. Klasični trijas McCune-Albrightova sindroma čine polioštotska fibrozna displazija, promjene kože koje bijele kave (cafe-au-lait) i endokrini poremećaj, najčešće prerani pubertet. Polioštotski oblik bolesti može se zloćudno preobraziti u osteosarkom [12]. Promjene na kostima litične su te dovode do patoloških prijeloma kralježnice.

Mikroskopski je oboljelo tkivo građeno od trabekularne nezrele kosti savijene u obliku slova C i smještene unutar strome, koja je građena od unimorfnihi vretenastih fibroblasta koji ne pokazuju citološke atipije. Uobičajene su cistične promjene, krvarenja i pjenušavi makrofagi te pokoja multinuklearna orijaška stanica.

Hemangiom

Hemangiomi su dobroćudni krvožilni tumori koji se najčešće javljaju u četvrtom desetljeću i nešto su češći u žena. Najčešće se javljaju u donjem torakalnom i

gornjem lumbalnom dijelu kralježnice, i to obično u trupovima kralježaka. Najčešće su asimptomatski te su obično slučajan radiološki nalaz.

Makroskopski je hemangiom crvenosmečkasta, oštro ograničena tvorevina smještena u medularnom dijelu kosti. Mikroskopski je kapilarni hemangiom građen od kapilarnih vaskularnih prostora među kojima se nalaze koštane trabekule. Kavernozni hemangiom građen je od dilatiranih vaskularnih prostora među kojima se nalaze koštane trabekule. Vaskularni prostori obloženi su jednoslojnim endotelom.

Osteoid osteom i osteoblastom

Osteoid osteom i osteoblastom histološki su slični tumori građeni od nezrele kosti koja stvara osteoid. Osteoid osteomi manji su i samoizlječivi, dok su osteoblastomi veći i mogu se zloćudno preobraziti. Osteoid osteomi rijetki su koštani tumori, ali su i kao takvi četiri puta češći od osteoblastoma te su najčešći dobroćudni koštani tumori kralježnice. Osteoid osteomi i osteoblastomi javljaju se dva do tri puta češće u muškaraca, uglavnom kod djece i adolescenata, i to najčešće u lumbalnom dijelu kralježnice i na stražnjem dijelu kralježaka [27]. Lokalizirana bol na mjestu tumora klinički je najčešći simptom. Tipična je neprekidna bol koja se pojačava noću i koja prolazi uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (aspirin).

Mikroskopski se nalazi središnji nidus, koji je oštro ograničen prema okolini. Nidus je građen od anastomozirajućih tankih trabekula nezrele i različito mineralizirane kosti koje su obložene osteoblastima i razdvojene hipocelularnim vezivnim tkivom. U vezivu između trabekula mogu se naći i orijaške stanice. Oko nidusa nalazi se sklerotična kost. Osteoblastom je histološki sličan osteoid osteomu, ali nema sklerotičnog ruba oko nidusa. Uz to je promjer tumora veći od 2 cm i klinički je agresivniji.

Hordom

Hordomi su najčešći primarni zloćudni tumori sakruma i kralježnice. Oni čine 0,1 – 0,2% svih intrakranijskih tumora, ali 40% tumora sakruma. Hordomi nastaju iz zaostalih stanica horde dorsalis, zbog čega su smješteni u središnjoj liniji te se najčešće nalaze sakralno (60%), potom u području klivusa (25%), cervikalno (10%) i torako-lumbalno (5%). Hordomi su tumori starije životne dobi te su vrlo rijetki prije dvadesete godine života. Dvaput su češći u muškaraca. To su tumori niskog do srednje teškog stupnja zloćudnosti, sporo rastu, lokalno su agresivni i rijetko metastaziraju (5 – 40%). Medijan petogodišnjeg preživljenja iznosi 6 – 8 godina, petogodišnje je preživljenje 67 – 87%, a desetogodišnje 39 – 64% [25].

Makroskopski su to lobulirani, sjajni, sivkasti, želatinozni tumori sa žarišnim krvarenjima koji se obično iz kosti šire u okolna meka tkiva. Mikroskopski su hordomi građeni od reznjica poligonalnih tumorskih stanica razdvojenih vezivnom stromom i/ili anastomozirajućih tračaka tumorskih stanica smještenih u obilnu sluzavu međustaničnu tvar. Pojedine tumorske stanice vakuoliziranih su citoplazmi (tzv. fisaliferske stanice). Žarišne degenerativne atipije nemaju prognostičko značenje. Imunohistokemijski su tumorske stanica EMA, vimentin i S100 pozitivne. Brachyury je nuklearni transkripcijski faktor koji imunohistokemijski kod hordoma ima > 90% osjetljivosti i specifičnosti.

Tumor orijaških stanica

Tumor orijaških stanica primarni je koštani tumor koji rijetko zahvaća kralježnicu, i to najčešće sakrum. Od tumora orijaških stanica sakruma češći su samo hordomi. Ti tumori nastaju nakon sazrijevanja skeleta, što znači u bolesnika između dvadesete i četrdesete godine života uz blagu predominaciju žena. Tumori orijaških stanica smatraju se dobroćudnim tumorima, ali je opisana i njihova zloćudna preobrazba s razvojem metastatske bolesti [28].

Histološki je tumor građen od brojnih multinuklearnih orijaških stanica među kojima se nalaze vretenaste mononuklearne stanice. Stromalne stanice mitotski su aktivne i predstavljaju proliferativnu sastavnicu tumora. Orijaške stanice potječu od osteoblasta i mogu sadržavati više od 100 jezgara. Patognomonično obilježje tog tumora jest to što su mu jezgre orijaških stanica i jezgre okolnih mononuklearnih stromalnih stanica istovjetne. Unutar tog tumora može nastati sekundarna aneurizmatska koštana cista.

Hondrosarkom

Hondrosarkom je po učestalosti drugi nemijeloproliferativni maligni koštani tumor kralježnice, češći je u muškaraca (2 : 1), najčešće se javlja u srednjoj životnoj dobi i najčešće u torakalnom dijelu kralježnice. Hondrosarkomi mogu nastati de novo ili zloćudnom preobrazbom osteohondroma. Sporo rastu te se smatraju tumorima malog stupnja zloćudnosti [10,23].

Mikroskopski izgled hondrosarkoma ovisi o njegovu stupnju diferencijacije. Većina hondrosarkoma građena je od hipercelularnih plaža hondrocita koji mogu pokazivati lobularni način rasta. Hondrociti su raspoređeni u nakupine te imaju jednu ili više zdepastih atipičnih jezgara, koje su velike i binuklearne. Stupnjevanje hondrosarkoma temelji se na celularnosti tumora i citološkim atipijama. Mitoze su neuobičajene i ne koriste se za njegovo stupnjevanje. Tumor

invadira kost i ispunjava njene medularne prostore. Agresivniji hondrosarkomi celularniji su i polimorfniiji.

Ewingov sarkom/PNET

Ewingov sarkom (ES), odnosno primitivni neuroektodermalni tumor (PNET), bolest je djece i mlađih odraslih osoba s vrškom incidencije u drugom desetljeću života te je nešto češći u muškaraca. ES/PNET dvije su inačice jednog te istog tumora. Tumori koji zahvaćaju kosti obično su nediferencirani i nazivaju se Ewingovim sarkomom, dok oni koji zahvaćaju meka tkiva obično pokazuju neuroektodermalnu diferencijaciju te se nazivaju PNET. ES najčešće zahvaća duge kosti i kosti zdjelice, dok kralježnicu zahvaća u 3,5 – 15% slučajeva. U kralježnici može zahvatiti bilo koji njen dio, ali je najčešći (50%) u sakrumu. Klinička prezentacija uključuje bol i često neurološke ispade.

Ti su tumori mikroskopski građeni od plaža malih, unimorfnih stanica oskudnih citoplazmi, okruglih jezgara s malim nukleolima. Većina (95%) bolesnika ima recipročnu translokaciju t(11;22)(q24;q12) ili t(21;22)(q22;q12) koja dovodi do fuzije EWS gena s FLI1 ili ERG genom. Imunohistokemijski su tumorske stanice CD99 pozitivne, ali ta pozitivnost nije specifična. Atipična histološka obilježja i nekroza povezani su s lošijom prognozom [29].

Multipli mijelom/plazmocitom

Multipli mijelom/plazmocitom hematopoetska je neoplazma uzrokovana monoklonskom proliferacijom plazma stanica koja zahvaća koštanu srž. Najčešći je primarni tumor kralježnice i na njega otpada 26% primarnih vertebralnih tumora. Multipli mijelom multifokalni je tumor, dok je plazmocitom solitarni tumor mekih tkiva ili kosti. Dva su puta češći u muškaraca, najčešće se javljaju oko 55. godine i najčešće zahvaćaju trupove torakalnih kralježaka. Klinički se tipično prezentira bolom i neurološkim ispadima koji su posljedica kompresije kralježnične moždine. Mikroskopski je građen od plaža atipičnih plazma stanica koje mogu biti binuklearne. U mokraći se često (75%) nalazi Bence-Jonesov protein.

Osteosarkom

Osteosarkom je po učestalosti treći primarni tumor kralježnice, nešto je češći u muškaraca i može se javiti bilo gdje u kralježnici. Javlja se najčešće u četvrtom desetljeću, i to u trupu torakalnih i lumbalnih kralježaka. Kada se nadovezuje na Pagetovu bolest, tada se često javlja u sakrumu.

Histološki je osteosarkom građen od vretenastih stanica s polimorfnim jezgrama. Ovisno o dominantnom tipu izvanstanične tvari, osteosarkomi se mogu podijeliti na osteoblastične, hondroblastične i fibroblastične. Ta podjela nema prognostičku važnost. Oko 20% osteosarkoma stvara hrskavičnu međustaničnu tvar i može se klasificirati u skupinu hondroblastičnih osteosarkoma [29,30]. Oko 50% osteosarkoma stvara osteoid, koji predominira histološkom slikom te se mogu klasificirati kao osteoblastični osteosarkomi. Osteoid se odlaže u obliku anastomozirajuće mreže nježnih tračaka od koji su neki mineralizirani [31]. Prostor između trabekula osteoida ispunjen je tumorskim stanicama koje imaju nepravilne hiperkromatske jezgre i povećanu mitotsku aktivnost.

Zaključak

Tumori kralježnice obuhvaćaju cijeli raspon od dobroćudnih do zloćudnih tumora, od koštanih preko hematoloških do neuroepitelnih tumora. Rano prepoznavanje znakova i simptoma primarnih spinalnih tumora olakšava njihovu ranu dijagnostičku obradu i liječenje, čime se neurološki pobol smanjuje na minimum, a ishod bolesti poboljšava. Razumijevanje biologije tumora te njihove histološke i radiološke slike temelj je za odgovarajuće liječenje tih tumora.

Literatura

- [1] Chamberlain MC, Tredway TL. Adult Primary Intradural Spinal Cord Tumors: A Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:320-8.
- [2] Parsa A, Chi J, Acosta JF. Intramedullary spinal cord tumors: Molecular insights and surgical innovation. *Clin Neurosurg.* 2005;52:76-84.
- [3] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
- [4] Gomez D, Missett B, Wara W. High failure rate in spinal ependymomas with long-term follow-up. *Neuro Oncol.* 2005;7:254-9.
- [5] Kurt E, Zheng P, Hop W, Bol M, van den Bent M, Avezaat C, et al. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer.* 2006;106:388-95.
- [6] Sonneland P, Scheithauer B, Onofrio B. Myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic and immunocytochemical study of 77 cases. *Cancer.* 1985;56:883-93.
- [7] Raco A, Esposito V, Lenzi J. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: A series of 202 cases. *Neurosurgery.* 2005;56:972-81.
- [8] Nakamura K, Chiba K, Ishii K, Ogawa Y, Takaishi H, Matsumoto M, et al. Surgical outcomes of spinal astrocytomas. *Spinal Cord.* 2006;44:740-5.
- [9] Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg.* 1992;77:616-23.
- [10] Hsu W, Kosztowski T, Zaidi H, Dorsi M, Gokaslan Z, Wolinsky J. Multidisciplinary management of primary tumors of the vertebral column. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):107-25.
- [11] Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, F ME, Gokaslan ZL, Chi JH. Primary Vertebral Tumors: A review of Epidemiologic, Histological, and Imaging Findings, Part I: Benign Tumors. *Neurosurgery.* 2011;69:1171-80.
- [12] Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, McCarthy EF, Gokaslan ZL, Chi JH. Primary Vertebral Tumors: A review of Epidemiologic, Histological and Imaging Findings, Part II: Locally Aggressive and Malignant Tumors. *Neurosurgery.* 2012;70:211-9.
- [13] Gasbarrini A, Cappuccio M, Donthineni R, Bandiera S, Boriani S. Management of benign tumors of the mobil spine. *Orthop Clin North Am.* 2009;40(1):9-19.
- [14] Saccomanni B. Aneurysmal bone cyst of spine: review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;19(1):41-7.
- [15] B S. Aneurysmal bone cyst of spine: a review of literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(10):1145-7.
- [16] McLoughlin G, Sciubba D, Wolinsky J. Chondroma/chondrosarcoma of the spine. *Neurosurg Clin N Am.* 2008;19(1):57-63.
- [17] Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. Lyon, France: IARC Press; 2002.

- [18] Per H, Koc K, Gumus H, Canpolat M, Kumandas S. Cervical eosinophilic granuloma and torticollis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2008;35(4):389-92.
- [19] Azouz E, Saigal G, Rodriguez M, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*. 2005;35(2):103-15.
- [20] Bertram C, Madert J, Eggers C. Eosinophilic granuloma of the cervical spine. *Spine*. 2002;27(13):1408-13.
- [21] Medow J, Agrawal B, Resnick D. Polyostotic fibrous dysplasia of the cervical spine: case report and review of the literature. 2007. *Spine J*;7(6):712-5.
- [22] Doganavsargil B, Argin M, Kececi B, Sezak M, Sanli U, Oztup F. Secondary osteosarcoma arising in fibrous dysplasia, case report. 2009. *Arch Orthop Trauma Surg*;129(4):439-44.
- [23] Kan P, Schmidt M. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(1):65-70.
- [24] McMaster M, Goldstein A, Bromley C, Ishibe N, Parry D. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States. *Cancer Causes Control*. 2001;12(1):1-11.
- [25] McPherson C, Suki D, McCutcheon I, Gokaslan Z, Rhines L, Mendel E. Metastatic disease from spinal chordoma: a 10-year experience. *J Neurosurg Spine*. 2006;5(4):277-80.
- [26] York J, Kaczaraj A, D A-S. Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery*. 1999;44(1):74-9.
- [27] Barresi V, Ieni A, Branca G, Tuccari G. Brachyury: A Diagnostic Marker for the Differential Diagnosis of Chordoma and Hemangioblastoma versus Neoplastic Histological Mimickers. *Disease Markers*. 2014.
- [28] Luther N, Bilsky M, Hartl R. Giant cell tumor of the spine. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(1):49-55.
- [29] Quiriny M, Gebhart M. Chondrosarcoma of the spine: a report of three cases and literature review. *Acta Orthop Belg*. 2008;74(6):885-90.
- [30] Sundaresan N, Rosen G, Boriani S. Primary malignant tumors of the spine. *Orthop Clin North Am*. 2009;40(1):506-13.
- [31] Ilaslan H, Sundaram M, Unni K, Dekutoski M. Primary Ewing's sarcoma of the vertebral column. *Skeletal Radiol*. 2004;33(9):506-13.

Summary

Pathohistological Diagnosis of Spine Tumors

Primary tumors of the spine, depending on their anatomical position may be intramedullary, extramedullary, intradural and extradural. Of all spinal tumors 50-55% are extradural tumors, while 40-45% are intradural. Spinal tumors range from benign to malignant tumors, from bony over neuroepitelnih to hematological tumors. Histopathological diagnosis of intradural extramedullary tumors usually is not problematic, while diagnosis of intramedullary tumors can be challenging because of the small amounts of biopsy material. The diagnosis of bone tumors requires close collaboration with a radiologist. Early recognition of the signs and symptoms of primary spinal tumors facilitates their early diagnostic evaluation and treatment, making neurological morbidity reduce to a minimum and improves the outcome. Understanding the biology of tumors, their histological and radiological images are foundation for proper treatment.

Keywords: spinal cord tumors; patohistology; diagnosis.

INTRAOPERACIJSKO NEUROFIZIOLOŠKO PRAĆENJE OPERACIJA TUMORA KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Marina Zmajević Schönwald*

Sažetak

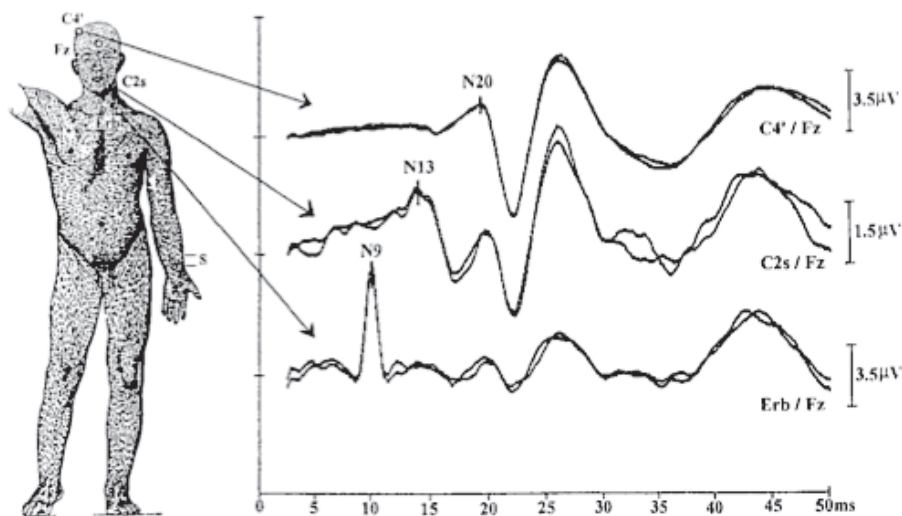
Intraoperacijsko neurofiziološko praćenje operacija tumora kralježnične moždine provodi se multimodalno primjenom više intraoperacijskih modaliteta evociranih potencijala. Pri tome treba izdvojiti somatosenzoričke evocirane potencijale (SSEP) i motoričke evocirane potencijale (MEP). SSEP *n. medianusa* (*n. ulnaris*) i *n. tibialis* upotrebljavaju se najčešće za praćenje funkcija dorzalnih kolumni (*fasciculus cuneatus* i *fasciculus gracilis*). Registracija motoričkih evociranih potencijala služi nam za praćenje kortikospinalnog trakta (CST-a) i alternativnih motoričkih putova. MEP registraciju provodimo epiduralno, praćenjem amplitude D-vala, koji je nesinaptička registracija prolaza impulsa kroz oba CST-a, bez lateralizacije. Praćenjem parametara mišićnih motornih evociranih potencijala (MMEP) u ciljanim mišićima registriramo MEP unilateralno i poslijesinaptički. Kralježničnu moždinu moguće je mapirati primjenom direktne električne stimulacije ili, u slučaju mapiranja dorzalnih kolumni, transverzalnom registracijom senzornog odgovora, nakon SSEP-a. Slušni evocirani potencijali moždanog debla primjenjuju se u slučaju potrebe za praćenjem funkcija *medullae oblongate*. Ostale tehnike spomenute su u tekstu koji slijedi.

Ključne riječi: intraoperacijsko praćenje; neurofiziologija; tumori kralježnične moždine.

Prilikom neurofiziološkog intraoperacijskog praćenja koristimo se uvijek s više dostupnih modaliteta intraoperacijskih evociranih potencijala, od kojih treba izdvojiti somatosenzoričke evocirane potencijale (SSEP), motoričke evocirane potencijale (MEP), uključujući i intraoperacijsku elektromiografiju (EMG) [1]. U slučaju operacija u visokim vratnim segmentima koristimo se i BAEP-om za kontrolu funkcija moždanog debla. MEP nije prvi modalitet intraoperacijskog neurofiziološkog praćenja koji se razvio prilikom operacija kralježnične moždine. U operacijama korekcije skolioze najprije se primjenjivao SSEP, što je bio i početak

* Marina Zmajević Schönwald, dr. med., Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Vinska cesta 29, 10000 Zagreb, marina.zmajevic2505@gmail.com

intraoperacijske neurofiziologije. SSEP prati transmembranske potencijale koji nastaju podražajem perifernog živca i putuju aferentnim somatosenzoričkim putovima s periferije do primarnog somatosenzoričkog korteksa [2,3]. Dawson je tu neurofiziološku metodu opisao još 1947. godine, a standardi izvođenja SSEP-a postavljeni su prije više od 50 godina. Slika 1 prikazuje supkutanim iglenim elektrodama snimljene senzorne odgovore SSEP-a *n. medianusa* nakon stimulacije *n. medianusa* električnom strujom u segmentu zapešća. Redom su u aferentnom smjeru širenja senzornog impulsa prikazani snimljeni senzorni odgovori: nad Erbom i nad cervikalnim dijelom u segmentu C2 te odgovor nad primarnim senzornim korteksom [4].



Slika 1. Prikaz registracije senzornih odgovora nakon stimulacije *n. medianusa* električnom strujom u segmentu zapešća

Tablica 1 prikazuje anatomske strukture koje je moguće prikazati registracijom senzornih odgovora nakon stimulacije *n. medianusa* distalno u segmentu zapešća.

Slika 2. prikazuje val N20/N24, koji predstavlja odgovor senzornog korteksa registriran transkranijski. Pad amplitude SSEP-a za više od 50% te produljenje latencije SSEP-a za 10% smatra se znakom upozorenja neurofiziološkog deficita.

Slika 3 prikazuje somatosenzorni odgovor nakon stimulacije *n. tibialis* distalno, u području medijalnog maleola. Aferentno u smjeru širenja senzornog odgovora prikazana je najprije epiduralna registracija senzornog odgovora na

Tablica 1. Anatomske strukture i pripadajuća neurofiziološka registracija SSEP-a *n. medianus*

SSEP <i>n. medianus</i>	
Anatomske strukture koje pratimo	Neurofiziološka registracija vala
<i>n. medianus</i> distalno od <i>plexusa brachialis</i> , <i>plexus brachialis</i> zona ulaska dorzalnog korijena (presinaptički)	N 9 N11/ P11
<i>medulla spinalis</i> <i>columnae posteriores (fasciculus gracilis, fasciculus cuneatus)</i>	N13
<i>medulla oblongata</i> , <i>nucleus gracilis, nucleus cuneatus</i> – križanje prema <i>lemniscus medialis</i> (postsinaptički)	P13/ P14
<i>pons</i> <i>lemniscus medialis</i>	N 18
<i>mesencephalon</i>	N 18
<i>thalamus</i> <i>(nucleus ventralis posterolateralis)</i> sinapse	(N 18 nekad i intaktan kod ozljeda talamičke regije)
Parijetalni primarni somatosenzorni korteks – regija za ruku <i>Brodmann area 3b</i> (1, 2) <i>Brodmann area 4</i> – motorna	N 20 P 22 (pojačava se sa starošću)

spinalnom nivou L1, a zatim transkutane registracije na nivou C2 i centralni senzorni kortikalni odgovor.

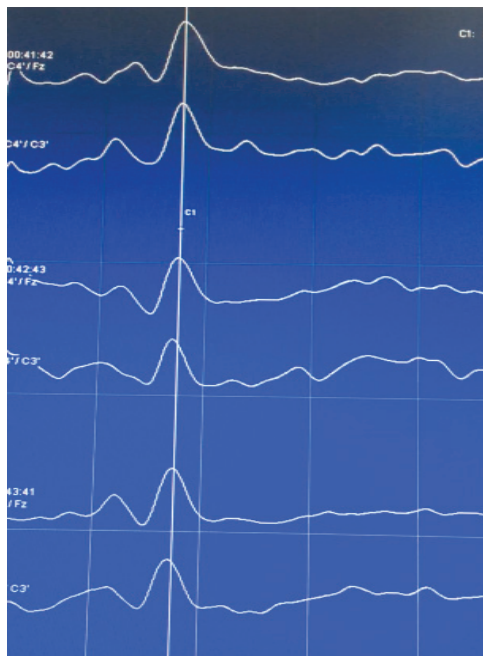
Prilikom operacija tumora koji deformiraju kralježničnu moždinu primjenjuje se tehnika mapiranja dorzalnih kolumni kako bi se prema registriranom odgovoru odredila stražnja medijalna linija te lijevi i desni *fasciculus gracilis*. U

pitanju je poseban način registracije SSEP-a oba *n. tibialis* pomoću mikroelektrode s 8 registracijskih mjesta, koja se postavlja transversalno preko kralježnične moždine. Stimulacijom oba *n. tibialis* stimulira se lijevi i desni *fasciculus gracilis*, koji su smješteni blisko uz središnju dorzalnu liniju [5,6]. Najveća amplituda odgovora registrirat će se na onom kontaktu koji je najbliži središnjoj dorzalnoj liniji.

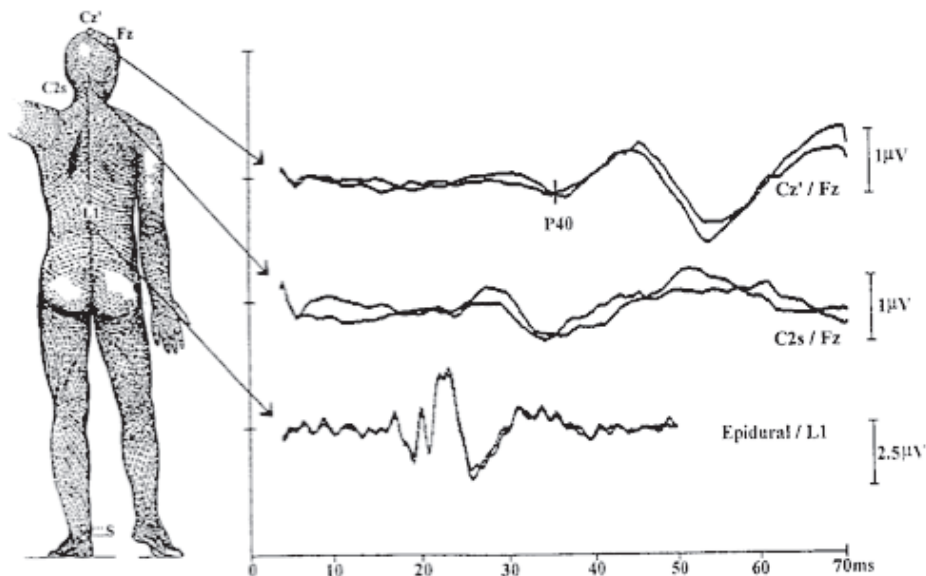
Smatralo se da je SSEP, koji prati funkcije unutar somatosenzoričkog puta u dorzalnim kolumnama, dovoljan za informacije o stanju kralježnične moždine tijekom operacija. Ipak, autori su izvještavali o lošim poslijeoperacijskim ishodima unatoč sačuvanom i stabilnom SSEP-u tijekom operacija. Zabilježena je očuvana registracija SSEP-a kod bolesnika koji je ostao paraplegičan

nakon operacije. Još su jedan primjer intraoperacijska praćenja urednog nalaza SSEP-a, kod kojih je poslije u bolesnika ustanovljen sindrom anteriorne spinalne arterije. Zbog irigacijskog područja te arterije, ne treba ni očekivati intraoperacijske promjene SSEP-a, ali se mogu očekivati bitne promjene kod praćenja MEP-a. Treba izbjegavati termine kao „lažno negativni SEP“ ako se poslije operacije kod bolesnika razvio motorički, a ne senzorički deficit [7].

SSEP i dalje ostaje nezaobilazna metoda praćenja kod korektivnih operacija deformacija kralježnice, npr. skolioze, gdje prejako istezanje neuralnih i vaskularnih komponenti može ozlijediti motoričke i senzoričke putove u kralježničnoj moždini. U kliničkoj praksi nedostatak praćenja SSEP-a jest kašnjenje u davanju informacije za vrijeme neurokirurškog rada zbog usrednjavanja snimljenih rezultata. To zakašnjenje može biti presudno u slučaju potrebe prekida operacije i provođenja korektivnih mjera. Bez obzira na gore navedene kritike i dvojbe, praćenje SSEP-a i MEP-a isprepliće se u operacijama kralježnične moždine [8,9]. Opravdano ih je primjenjivati unutar iste operacije, jer tako najpreciznije prati-



Slika 2. Prikaz registracije senzornog odgovora primarnog senzornog korteksa nakon stimulacije *n. medianusa* električnom strujom u segmentu zapešća



Slika 3. Prikaz registracije senzornog odgovora nakon stimulacije *n. tibialis* električnom strujom u području medijalnog maleola

mo dva duga trakta kralježnične moždine odgovorna za motoričke i senzoričke funkcije tijela. Mijenjanje ta dva modaliteta praćenja osobito je vidljivo u operacijama kralježnične moždine s pristupom intramedularnom tumoru dorzalnom mijelotomijom. Ako prilikom razmicanja dorzalnih kolumni dođe do ozljede, intraoperacijski registriran SSEP potpuno će nestati. Isto tako, kod resekcija intramedularnih tumora SSEP vrlo često daje lažno pozitivne rezultate. Tada se, ako nema istovremenog adekvatnog praćenja MEP-a, resekcija tumora prekida prije nego što bi trebalo.

Povijesni razvoj MEP-a u operacijama kralježnične moždine bio je usmjeren na traženje načina kojim bi se specifično stimulirali i kasnije registrirali brzi alfa-motoneuroni kortikospinalnog trakta (CST-a) [10]. Tako su se razvile različite tehnike koje se razlikuju prema mjestu stimulacije i mjestu registracije.

1) Kralježnična moždina – kralježnična moždina

Koristeći se epiduralnim kateterom kao stimulacijskom elektrodom, kralježnična je moždina stimulirana kranijski, a motorički impuls registriran je kaudalno od operacijskog polja ili obratno. Zbog različite brzine provođenja spinalnih putova, registriraju se dva velika vala, pretpostavlja se da jedan prikazuje prolaz kroz CST, a drugi prolaz kroz dorzalne kolumnne. Ta me-

Tablica 2. Anatomske strukture i pripadajuća neurofiziološka registracija SSEP-a *n. tibialis*

SSEP <i>n. tibialis</i>	
Anatomske strukture koje pratimo	Neurofiziološka registracija vala
<i>n. tibialis posterior</i> , <i>n. ishiadicus</i> distalno od <i>plexus sacralis</i>	N7
<i>plexus sacralis</i>	P 18
<i>columnae posteriores (fasciculus gracilis)</i>	N23/N24
<i>medulla oblongata</i> , <i>nucleus gracilis</i> –križanje – <i>lemniscus medialis</i> (postsinaptički)	P31
<i>pons</i> <i>lemniscus medialis</i>	N34
<i>mesencephalon</i>	N34
<i>thalamus (ventroposterolateralis)</i> sinapse	N34/N35
parijetalni primarni somatosenzorni korteks regija za nogu	P37 / P38 / N38

toda može se upotrebljavati kod teške patologije i deformacija kralježnične moždine kada se želi mjeriti stupanj provodljivosti kroz CST i dorzalne kolumne istovremeno [11]. U operacijama intramedularnih tumora kralježnične moždine nije otkrivena povezanost između tog načina praćenja i rezultata operacije, pa je metoda u kliničkoj primjeni napuštena.

2) Kralježnična moždina – periferni živac

Ovakav način registracije naziva se još i „neurogeni MEP“. Kralježnična moždina stimulira se translaminalno smještenom elektrodom, a potencijali se registriraju na perifernom živcu. Ta metoda dovedena je u pitanje primjenom tehnike kolizije, gdje upravo na razini kralježnične moždine antidromna aktivnost perifernog živca pobija ortodromnu aktivnost, koja ide istim neurogenim putem. Utvrđeno je da prilikom kolizije nestaje prva polifazička komponenta neurogenog MEP-a. To bi značilo da se tom metodom registrira antidromni potencijal električno stimuliranih aksona u dorzalnim kolumna-

ma te da neurogene MEP možemo primjenjivati samo za praćenje njihove funkcije. Ipak, snimljeni neurogeni MEP ima i drugu polifazičku komponentu, niže amplitude, koja ne nestaje metodom kolizije i koja bi mogla biti registracija aktivnosti CST-a [12]. Tu komponentu teško je izdvojiti prilikom registracije i razlikovati je od snimljenog šuma u pozadini.

3) Kralježnična moždina – mišić

Stimulacijom kralježnične moždine kateter elektrodom i snimanjem motoričkog odgovora u mišiću dobiva se MMEP, koji nazivamo i „miogeni MEP“. Tehnika stimuliranja u ovoj metodi primjenjuje 2 stimulusa zaredom s intervalom između njih trajanja 2 sek. da bi se facilitirao mišićni odgovor [13]. Nije utvrđeno prati li se tom metodom doista primarno aktivnost CST-a distalno od mjesta stimulacije.

4) Kralježnična moždina – koža glave

Ova metoda koristi se stimulacijom u području kralježnične moždine ili kaudalno, dok se intraoperacijski snima SSEP odgovor. Tako dobiven SSEP zaobilazi prolaz impulsa kroz periferni živac, te zbog toga ima visoku amplitudu. Autori koji se koriste tom metodom registrirali su i jedan rani potencijal prije kortikalnog SSEP odgovora koji je osjetljiv na primjenu isoflora (inhalacijskog anestetika koji blokira sinaptičku transmisiju) [14]. Zaključeno je da bi taj rani potencijal mogao biti snimka antidromne aktivnosti CST-a s *far field* supkortikalnim potencijalima. Valja napomenuti da sličnu situaciju imamo i kod životinja, gdje se stimulacijom kralježnične moždine može snimiti sinkronizirana antidromna aktivnost s njihova korteksa koju nazivamo i A-val.

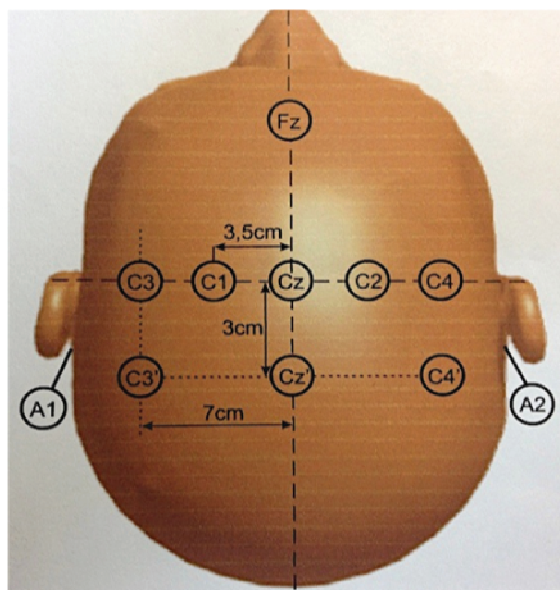
5) Tehnika kolizije

Za određivanje blizine CST-a u operacijskom polju primjenjuje se i tehnika kolizije. Direktnom stimulacijom u operacijskom polju stimulira se CST simultano s transkranijском električnom stimulacijom (TES). Ako je mjesto direktne stimulacije kralježnične moždine blizu CST-u, D-val koji nastaje TES-om snizuje se ili se potpuno poništava. To se događa zbog antidromnih valova koji se šire kroz CST, a uzrokovani su direktnom stimulacijom probom u operacijskom polju [15,16].

6) TES – kralježnična moždina (D-val), TES – mišić (MMEP)

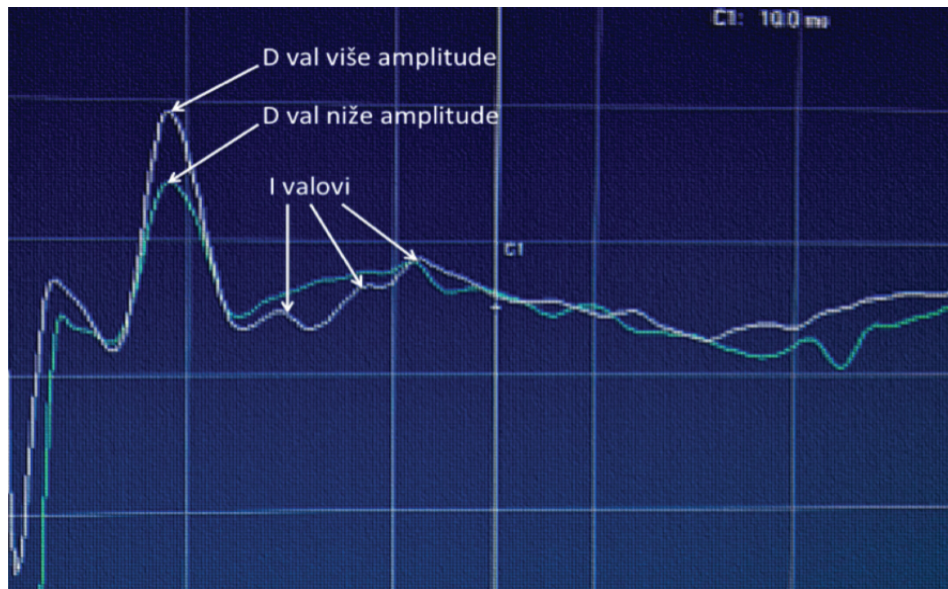
TES-om se podražuje motorički korteks i nastaju silazni valovi: prvi u formi D-vala (direktnog vala), a kasnije višestrukih I-valova (indirektnih valova).

Kod TES-a u operacijama kralježnične moždine vrlo je važno prije početka rizičnog dijela operacije potražiti onu kombinaciju elektroda čijom stimulacijom dobivamo minimalni trzaj i grčenje mišića trupa te vratnih i ramenih mišića. Kombinacije elektroda individualne su za svakog pojedinačnog bolesnika. Kod nekih bolesnika, uporabom par elektroda Cz (anoda) prema 6 cm dugoj elektrodi dobivamo selektivniju stimulaciju uz registraciju samo motoričkog odgovora za nogu, bez izraženih trzaja ruku i ramena. Neki autori služe se stimulacijom motoričkog korteksa samo jedne hemisfere koristeći se montažom C3 ili C4 elektroda prema Cz elektrodi. Slika 4 prikazuje smještaj stimulacijskih i registracijskih transkranijskih elektroda kojima se koristimo za SSEP, MEP i BAEP [17,18].



Slika 4. Položaj osnovnih transkranijskih elektroda prema 10/20 EEG sustavu. U redovima od anteriornog reda prema posteriornom označene su elektrode za: a) TES: Cz, C1, C2, C3, C4, b) SSEP: Cz', C3', C4', Fz, c) BAEP: A1, A2, Fz.

U operacijama kralježnične moždine nakon MEP stimulacije aktivnost brzih CST alfa-motoneurona registrira se na dva načina: 1. epiduralnom (ili subduralnom) elektrodom, kojom dobivamo D-val i I-valove, 2. iglenim mišićnim elektrodama, kojima dobivamo MMEP. Električni impuls dan TES tehnikom ili DCS-om



Slika 5. Prikaz pada amplitude registriranog D-vala i I-valova. Na slici su strelicama označena oba D-vala s pripadajućim I-valovima. Okomita linija C1 označava 10 ms.

dovoljan je za pobuđivanje kortikalnih piramidnih stanica koje generiraju D-val kao direktni odgovor u kralježničnoj moždini [19]. Stimulacija se prenosi i preko kortikalnih interneurona, pa se iza D-vala registriraju indirektni I-valovi.

D-val se duž kralježnične moždine prenosi brzim aksonima CST-a kojih kaudalno ima sve manje. Registracijom D-vala ne može se detektirati lateralizacija oštećenja, jer D-val registrira ukupni ortodromni prolaz potencijala kroz CST. Praćenje D-vala fokusirano je na njegovu amplitudu. Slika 5 prikazuje D-val i pripadajuće I-valove [20,21]. Registracija pokazuje oscilaciju vrijednosti amplitude D-vala u dva različita mjerenja. Amplituda D-vala ovisi o mjestu snimanja. Njena vrijednost pada kaudalno; vrijednosti su vrlo niske za praćenje u kaudalnom dijelu torakalne kralježnice (ispod razine Th 10-Th 11). Normalna varijacija u vrijednosti amplitude D-vala, koji je dobiven jednim stimulusom, iznosi 10% [22,23]. D-val kojemu je amplituda niža za 20% smatra se već upozoravajućim jer upućuje na moguću ozljedu CST trakta. Yamamoto i suradnici pratili su D-val prilikom supratentorijskih operacija i zaključili da pad amplitude D-vala za više od 30% nakon stimulacije jedne hemisfere dovodi do teškog hemilateralog motoričkog deficita. Isto tako, kod operacija u cervikalnoj regiji, poslijeoperacijski motorički deficit možemo očekivati već kod pada amplitude za više od 30%. U operaci-

jama kralježnične moždine, kada se stimuliraju obje hemisfere, pad amplitude D-vala od 50% dovodi do trajnog motoričkog deficita. U operacijama bolesnika s intramedularnim tumorom kod kojih je D-val nestao kasnije je poslijeoperacijski ustanovljena paraplegija [24].

Problemi sa snimanjem D-vala mogu se pojaviti ako je riječ o operaciji opsežnog intramedularnog tumora kralježnične moždine jer se ponekad ne može registrirati D-val.

D-val nije se mogao registrirati kaudalno od mjesta tumora u kralježničnoj moždini kod onih bolesnika koji su prije operacije bili paraplegični [25].

Otežana registracija D-vala prisutna je kod bolesnika koji su prošli radiološku terapiju, pa je zbog ozljede došlo do desinkronizacije D-valova i smanjene brzine provođenja kroz CST. Tehnički nedostaci metode praćenja D-vala vezani su uz postavljanje epiduralne kateter elektrode [26]. Na slici 6 a) i b) prikazano je epiduralno postavljanje distalne D-val kateter elektrode po središnjoj dorzalnoj liniji kralježnične moždine.

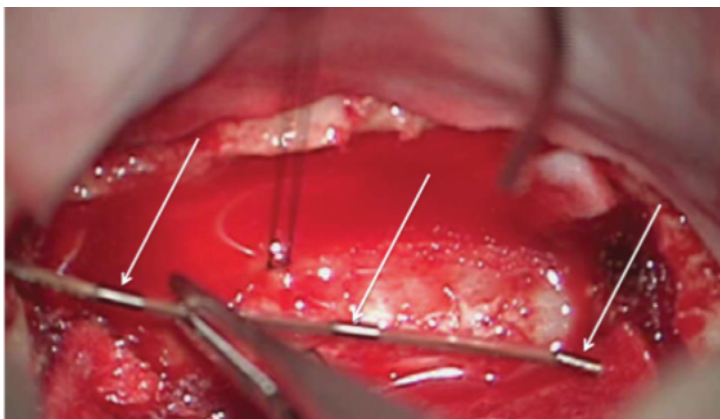
U operacijama intramedularnih tumora dorzalnom mijelotomijom kralježnična se moždina nakon otvaranja dure pomiče nekoliko milimetara ventralno. Ako je D-val elektroda postavljena epiduralno, može joj se promijeniti položaj, a time i registracije D-vala ili se on čak može izgubiti (kao lažno pozitivan nalaz) [27,28]. Postavljanje epiduralnog katetera za D-val ponekad nije moguće zbog nastanka duralnih adhezija kod reoperacija ili nakon radiološke terapije zračenjem. Negativnosti navedene kod snimanja D-vala nisu uočene prilikom praćenja MMEP-a ili SSEP odgovora u istim operacijama [29].

Drugi način registracije MEP-a u operacijama kralježnične moždine jest MMEP. Registrira se s dvije monopolarne iglene elektrode u odabranim mišićima [30].

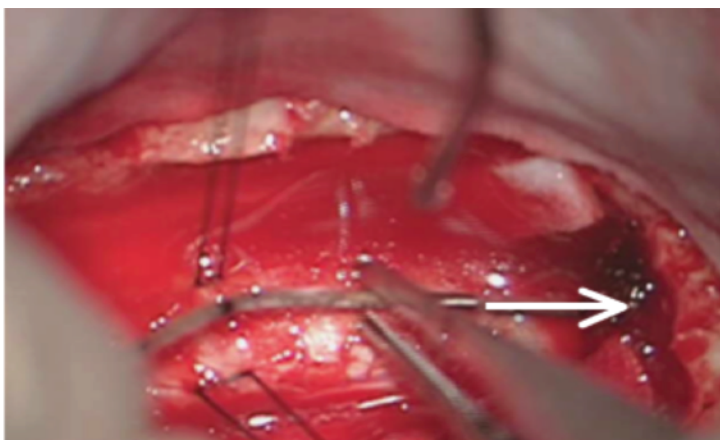
Na slici 7 prikazana je uzastopna registracija MMEP-a za *m. abductor poll. brevis* tijekom odstranjivanja tumora kralježnične moždine.

U operacijama kralježnične moždine nije potrebno povećavanje broja mišića u kojima pratimo MMEP, jer se preklapaju spinalni korjenovi u inervaciji pojedinih miotoma. U slučaju praćenja tumorom zahvaćenih radikularnih lezija potrebno se koristiti i direktnom stimulacijom spinalnih korjenova. To osobito vrijedi za operacije u sakralnom području, gdje se razvijaju posebne tehnike neuro-urološkog monitoriranja [31,32].

U operacijama kralježnične moždine prilikom praćenja MMEP-a autori se često koriste interpretacijom „sve ili ništa“. Prema tom načinu tumačenja, nagli potpuni nestanak MMEP-a tijekom operacije upućuje na leziju kralježnične moždine. Međutim praćenje samo MMEP-a kod operacija kralježnične moždine, osobito kod intramedularnih tumora, može biti vrlo nesiguran pokazatelj statusa CST-a [33]. Tu, zbog



a)



b)

Slika 6. Postavljanje kateter elektrode za snimanje distalnog D-vala. Na slici a) strelicama su označena tri kontaktna mjesta na elektrodi. Na slici b) strelica pokazuje smjer u kojem će elektroda biti epiduralno postavljena po središnjoj dorzalnoj liniji kralježnične moždine.

blizine i vulnerabilnosti CST trakta pri manipulaciji (trakcija, korištenje CUSA-e, primjena bipolarne elektrode za hemostazu), može doći do potpunog pada MMEP-a, ali uz očuvanu registraciju amplitude D-vala (kaudalno od operacijskog mjesta), koja nije pala za više od 50% od početnog mjerenja. Autori navode da su u tim slučajevima bolesnici imali prolaznu motoričku slabost, koja se poslije operacije povukla tijekom razdoblja od nekoliko sati do nekoliko tjedana. U istih bolesnika MMEP je registriran do kraja operacije kao trajno izgubljen. Ako se uz MMEP ne koristi D-val,

ne može se sa sigurnošću prepoznati trajno oštećenje CST-a [34].

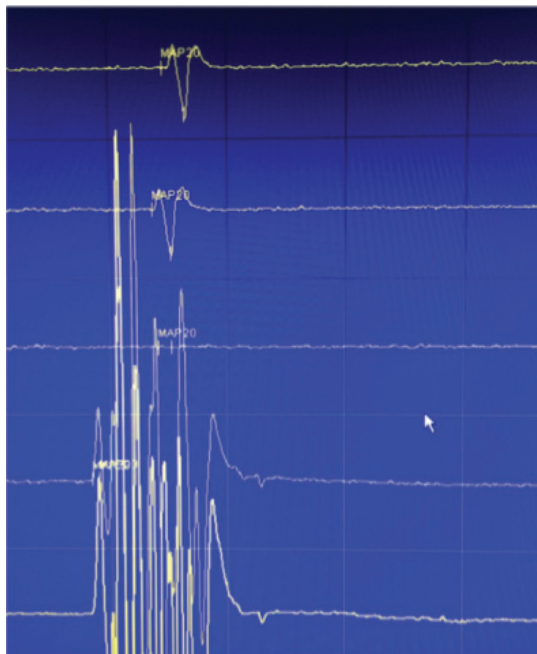
Zato se kod operacija tumora kralježnične moždine u kliničkoj praksi primjenjuje registracija D-vala i MMEP-a. Autori su proučavali povezanost D-vala (I-valova) i MMEP-a u operacijama kralježnične moždine te su, u skladu s registriranim odgovorima, ukazali na optimalne parametre TES stimulacije za takva praćenja. Ako je MMEP sačuvan, a D-val je ostao nepromijenjen, ili ako je pao u amplitudi maksimalno 30 – 50%, velika je vjerojatnost da će bolesnik poslije operacije biti bez motoričkog deficita [34,35]. Ako se registracija MMEP-a izgubi (unilateralno ili bilateralno), uz nepromijenjenu (ili ne

znatno promijenjenu) registraciju D-vala (ista amplituda ili pad amplitude 30 – 50%), bolesnik će vjerojatno imati prolaznu motoričku slabost. Najgora moguća kombinacija dviju registracija jest ako se MMEP izgubi bilateralno, a istovremeno je i registracija D-vala male amplitude (50% manje od njene početne vrijednosti) ili se uopće ne registrira – što je uvijek znak trajnog motoričkog deficita [34,35,36].

U tablici 3 navedene su promjene D-vala i MMEP-a povezane s poslijeoperacijskim motoričkim statusom. U tri stupca mogu se vidjeti različite kombinacije nalaza MMEP-a i D-vala s rezultirajućim poslijeoperacijskim motoričkim statusom (posljednji red).

Pri odstranjivanju tumora kralježnične moždine, slično kao i kod tumora mozga, može se primijeniti direktna električna stimulacija, tj. mapiranje ili kontinuirano dinamičko kvantitativno mapiranje uređajem za sukciju tumora s monopolarnom elektrodom [37].

Modificiranim korištenjem uređajem za sukciju tumora s monopolarnom elektrodom na vršku (v. sliku 8) kod usisavanja tumorskog tkiva provodi se tzv. kontinuirano dinamičko kvantitativno mapiranje CST-a.

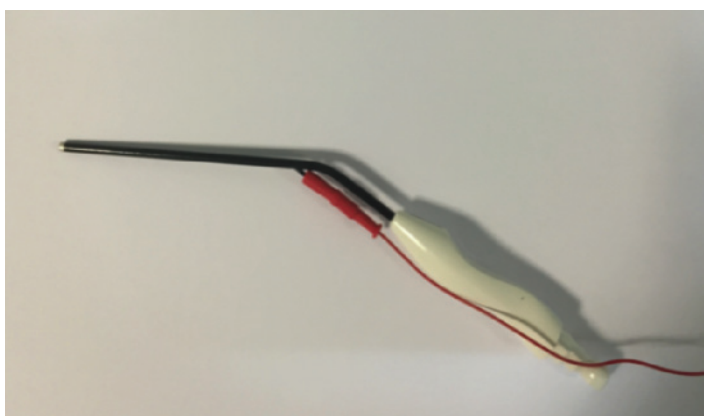


Slika 7. Registracija MMEP-a za m. *abductor poll. brevis dex.* kod operacije tumora kralježnične moždine

Tablica 3. Povezanost promjena D-vala i MMEP-a s poslijeoperacijskim motoričkim statusom, promjene D-vala (prvi red), MMEP-a (drugi red) i njima pridružen poslijeoperacijski status (treći red)

D-val	nepromijenjen ili pad amplitude za maksimalno 30 – 50%	nepromijenjen ili pad amplitude za maksimalno 30 – 50%	pad amplitude za više od 50%
MMEP	sačuvan	izgubljen unilateralno ili bilateralno	izgubljen bilateralno
POSLIJEOPERACIJSKI MOTORIČKI STATUS	nepromijenjen	PROLAZNI MOTORIČKI DEFICIT	TRAJNI MOTORIČKI DEFICIT

Za vrijeme usisavanja tumora tim uređajem njegova monopolarna elektroda u kontaktu je s tkivom koje se stimulira *short train stimuli* tehnikom. Kada se dobije pozitivan odgovor na stimulaciju CST-a, tj. početna registracija MMEP-a, jačina stimulacije istovjetna je udaljenosti usisne probe od CST trakta (u mm). Kako se operater približava CST-u, jakost stimulacije elektrode na vršku uređaja



Slika 8. Uređaj za usisavanje tumora s monopolarnom elektrodom na vršku, koji se primjenjuje za kontinuirano dinamičko kvantitativno mapiranje CST-a

postupno se smanjuje u koracima za 2 mA. To smanjivanje stimulacije nakon svake pozitivne detekcije CST-a provodi se do njene najniže moguće vrijednosti, a time i najmanje udaljenosti uređaja od CST-a. Budući da je u tim operacijama riječ o anatomske drugačijim udaljenostima nego u operacijama mozga, stimulaciju CST-a možemo individualno prilagoditi koristeći se manjom jakošću struje stimulacije.

Osim TES-a i direktne električne stimulacije, primjenjuje se i transkranijски magnetski stimulator, koji radi po principu elektromagnetske indukcije i stimulira središnji živčani sustav. Prva primjena transkranijске magnetske stimulacije bila je upravo u stimulaciji primarnoga motoričkog korteksa i registraciji MEP-a iz mišića. Prilikom praćenja operacija kralježnične moždine, ta metoda stimulacije pokazala se dovoljno praktičnom i manje invazivnom od TES-a [38].

U operacijama kralježnične moždine, osim praćenja funkcija CST-a, MEP-om pratimo i duge somatosenzoričke putove kroz dorzalne kolumne (*fasciculus gracilis*, *fasciculus cuneatus*) koristeći se SSEP-om. Usprkos MEP-u, monitoriranje SSEP-a i dalje ostaje modalitet praćenja kada, tijekom operacije kralježnične moždine, istezanje neuralnih i vaskularnih komponenti može ozlijediti senzoričke putove. Posebna forma somatosenzoričkog mapiranja dorzalnih kolumni primjenjuje se u operacijama kralježnične moždine ako operater ne može procijeniti mjesto dorzalne fisure prilikom operacije, jer je došlo do teže deformacije i iskrivljenog anatomske rasporeda.

Neki autori ističu intraoperacijsku elektromiografiju (EMG), koja registrira spontanu aktivnost mišića tijekom operacije, kao način vrlo ranog detektiranja mogućih ozljeda CST-a. Intraoperacijski EMG u tome je brži nego MMEP, jer je njegovo snimanje trajno. Kod pacijenata s patološkim izbijanjima mišićne aktivnosti EMG-a, uz stabilni MEP, zabilježena su reverzibilna poslijeoperacijska pogoršanja funkcioniranja CST-a. Postoji sumnja da je ta tehnika preosjetljiva kad je u pitanju povezanost s trajnim ireverzibilnim pogoršanjima CST-a, ali je sigurno dodatno vrijedna i brža od MMEP-a. Intraoperacijsko praćenje H-vala važno je samo u slučaju vrlo radikalnih padova njegove amplitude. U toj tehnici električno se stimuliraju senzorička vlakna (*n. tibialis* u regiji koljena) te se dobiva refleksna reakcija, koja se snima kao EMG mišićni odgovor u mišiću inerviranom od istog živca (*m. soleus*). H-refleks je spinalni refleks istezanja, gdje se prilikom direktne stimulacije živca zaobilaze mišićna vretena. U pitanju je dakle modulacija monosinaptičke refleksne aktivnosti u kralježničnoj moždini. Intraoperacijsko praćenje tog vala tehnički je vrlo uspješno jer je H-val slabije osjetljiv na anestetike. Ipak, utvrđeno je da samo znatan (za 90%) i dugotrajan pad amplitude H-vala može biti indikator teškog poslijeoperacijskog motoričkog deficita, dok manji padovi amplitude nisu bili pouzdani za predviđanje poslijeoperacijskog statusa.

Bulbokavernozni refleks jest električna stimulacija STS tehnikom dorzalnog penilnog ili klitoralnog živca i registracija motoričkog odgovora u analnom sfinkteru kao mišiću praćenja. Ta tehnika preporučljiva je u slučaju težih operacija *conus-cauda segmenata* [39].

Dodatne mjere korekcije

U slučaju neurofiziološkog upozorenja na mogućnost lezije, tijekom operacije provode se dodatne mjere korekcije, tj. ublažavanja moguće lezije. Te mjere primjenjive su i kod ostalih operacija s neurofiziološkim praćenjem, a ne samo kada je u pitanju kralježnična moždina. Mjere korekcije pamtimo po akronimu T.I.P. (*Time, Irrigation, Pressure/Papaverine*). Osjetljivost na moguću ishemiju ili trajno oštećenje neuralnog tkiva individualno je za svakog bolesnika. Bez intraoperacijskog praćenja vrlo je teško procijeniti kada će trakcija, manipulacija, pregrijavanje bipolarnom elektrodom ili primjena ultrazvučne aspiracije (*Caviton Ultrasound Aspirator* – CUSA) uzrokovati trajnu leziju CST-a. To osobito vrijedi za operacije kralježnične moždine u slučaju odstranjivanja intramedularnih tumora. Prilikom primjerice odstranjivanja spinalnog astrocitoma niskog stupnja intraoperacijsko praćenje MEP-a služi za određivanje maksimalne granice resekcije. Kod ependimoma, kojem se krvne žile opskrbljuju iz anteriorne spinalne arterije, MEP se primjenjuje za praćenje kako bi se bez lezije odstranio tumor. Takvi zahvati mogu se provoditi u brzom non-stop odstranjivanju ili sporije, primjenom tzv. *stop and go* strategije, gdje neurokirurg zaustavlja odstranjivanje u slučaju nestanka motoričkog odgovora, a osobito u slučaju znatnog pada D-vala. Ako se nakon upozorenja operacija požuruje ili još dodatno primjenjuje CUSA, reverzibilna ozljeda vjerojatno će se pretvoriti u ireverzibilnu. Sljedeća mjera hitne pomoći nakon upozorenja o mogućnosti oštećenja CST-a jest ispiranje operacijskog polja toplom fiziološkom otopinom. Kod traumatske ishemijske ozljede kralježnične moždine oštećenje stanične membrane dodatno dovodi do prodora K-iona u ekstracelularne prostore i ometa repolarizaciju aksona te ograničava provodljivost živčanih vlakana. Ispiranjem mlakom fiziološkom otopinom trebao bi se isprati i ekstracelularni K te ubrzati oporavak provodljivosti spinalnih putova. Kod ispiranja toplom tekućinom ostaje otvorena uloga blage hipertermije, koja bi trebala djelovati blagotvorno na neuralno tkivo i poboljšavati provodljivost, no ta je teorija još nedovoljno istražena. Treći faktor korekcije moguće ozljede jest blago povišenje tlaka neurovaskularne opskrbe kako bi se postigla bolja cerebrovaskularna i medulovaskularna perfuzija [40]. Isto tako lokalno se u operacijskom polju može djelovati papaverinom ili nimodipinom koji djeluju vazodilatatorski na neurovaskularij, osobito kada su u pitanju krvne žile manjeg promjera.

Reference:

- [1] Nash CL, Lorig RA, Schatzinger L, Brown RH. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin Orthop Relat Res* 1977;126:100–5.
- [2] Zornow MK, Grafe MR, Tybor C, Swenson MR. Preservation of evoked potentials in a case of anterior spinal artery syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;77:137–9.
- [3] Minahan RE, Sepkuty JP, Lesser RP, Sponseller PD, Kostuik JP. Anterior spinal cord injury with preserved neurogenic ‘motor’ evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1442–50.
- [4] Jones SJ, Buonamassa S, Crockard HA. Two cases of quadriplegia following anterior cervical discectomy, with normal perioperative somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003;44:273–6.
- [5] Pelosi L, Jardine A, Webb JK. Neurological complications of anterior spinal surgery for kyphosis with normal somatosensory evoked potentials (SEPs). *J Neurol Neurosurg Psych* 1999;66:662–4.
- [6] Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LE, Sherman JE. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurological deficit after scoliosis surgery Results of a large multicentre study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:6–11.
- [7] Tamaki T, Takano H, Nakagawa T. Evoked spinal cord potentials elicited by spinal cord stimulation and its use in spinal cord monitoring. U: Cracco RQ, Bodis-Wollner I, ur. *Evoked potentials*. New York: Alan Liss; 1986, str. 428–33.
- [9] Tamaki T, Takano H, Takakuwa K. Spinal cord monitoring: basic principles and experimental aspects. *Cent Nerv Syst Trauma* 1985;2:137–49.
- [10] Koyanagi I, Iwasaki Y, Isy T, Abe H, Akino M, Kuroda S. Spinal cord evoked potential monitoring after spinal cord stimulation during surgery of spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1993;33:451–60.
- [11] Owen JH, Bridwell KH, Grubb R i sur. The clinical application of neurogenic motor evoked potentials to monitor spinal cord function during surgery. *Spine* 1991;16:385–90.
- [12] Toleikis JR, Skelly JP, Calvin AO, Burkus JK. Spinally elicited peripheral nerve responses are sensory rather than motor. *Clin Neurophysiol* 2000;111:736–42.
- [13] North RB, Drenger B, Beattie C i sur. Monitoring of the spinal cord stimulation evoked potentials during thoracoabdominal aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1991;28:325–30.
- [14] Humphrey DR. Re-analysis of the antidromic cortical response. I. Potentials evoked by stimulation of the isolated pyramidal tract. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;24:116–29.
- [15] Deletis V. Intraoperative neurophysiology of the corticospinal tract in the spinal cord. *Suppl Clinical Neurophysiol* 2006;59:107–12.
- [16] Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1586–95.

- [17] Deletis V. Intraoperative neurophysiology and methodologies used to monitor the functional integrity of the motor system. U: Deletis V, Shils J, ur. *Neurophysiology in Neurosurgery: A Modern Intraoperative Approach*. Amsterdam: Academic Press; 2002, str. 25-51.
- [18] Burke D, Hicks RG. Surgical monitoring of motor pathways. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:194-205.
- [19] Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM. Diffusion

Summary

Intraoperative Neurophysiological Monitoring during Operation of Spinal Cord Tumors

Intraoperative neurophysiological monitoring of spinal cord tumor surgery is performed multimodal, using multiple modalities of intraoperative evoked potentials. Somatosensor evoked potentials (SSEP) and motor evoked potentials (MEP) should be pointed out. SSEP of n. median (n. ulnaris) and n. tibialis are mostly used in monitoring functions of the dorsal column (fasciculus gracilis cuneatus and fasciculus). MEP registration is used for monitoring the corticospinal tract (CSTA) and alternative motor roads. MEP registration is performed epidural, tracking amplitude D wave which represents cortical extra-synaptic passage of impulses through both CSTA without lateralization. By monitoring parameters of muscle motor evoked potentials (MMEP) in targeted muscles we register MEP unilaterally and postsynaptic. Spinal cord can be mapped using direct electrical stimulation, or in the case of mapping the dorsal column, transverse registration of sensory response, after the SSEP. Auditory brain stem evoked potentials are used when monitoring of functions medullae oblongatae is required. Other techniques are mentioned in the text that follows.

Keywords: intraoperative monitoring; neurophysiology; spinal cord tumors.

FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA NAKON OPERACIJA TUMORA KRALJEŽNICE

Valentina Matijević*, Jelena Marunica Karšaj**

Sažetak

Specifičnost onkološke rehabilitacije čine kraći vremenski okviri za intervencije nego kod rehabilitacije bolesnika s drugim bolestima. Cilj onkološke rehabilitacije jest postizanje maksimalnog funkcioniranja na svim područjima unutar ograničenja nastalih zbog bolesti ili postupaka liječenja. Sveobuhvatni rehabilitacijski tim čine onkološki bolesnik okružen specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije, fizioterapeutom, edukacijskim rehabilitatorom, psihologom, medicinskom sestrom, rekreacijskim terapeutom, duhovnikom, terapeutom za profesionalnu rehabilitaciju, socijalnim radnikom etc. S rehabilitacijom onkološkog bolesnika treba započeti odmah i prije samog operativnog liječenja kako bismo pripremili bolesnika i tako postigli njegovu bolju adherenciju. U oblike fizikalne terapije ubrajamo kineziterapiju, krioterapiju, hidroterapiju; elektroterapiju u obliku transkutane električne stimulacije, funkcionalne električne stimulacije, elektromiografski *biofeedback* i opskrbu ortopedskim pomagalicama. Onkološka rehabilitacija sveprisutni je modalitet liječenja tijekom kompleksne medicinske skrbi o bolesniku s tumorima kralježnice, stoga je pred rehabilitacijsku struku postavljen izazov za pružanjem još kvalitetnije rehabilitacije.

Ključne riječi: onkološka rehabilitacija; tumori kralježnice.

Rehabilitacija se definira kao proces kojim se pomaže osobi da postigne maksimum fizičke, psihičke, duhovne, socijalne, profesionalne, rekreativne i edukacijske osposobljenosti u odnosu na fiziološko ili anatomsko oštećenje, ograničenja okoline i životne planove [1]. Specifičnost onkološke rehabilitacije čine kraći vremenski okviri za intervencije nego kod rehabilitacije bolesnika s drugim bolestima. Funkcionalni ciljevi moraju biti realni i dobro definirani, a pozornost treba usmjeriti i na smanjenje štetnih učinaka liječenja. Cilj onkološke rehabilitacije jest

* Doc. dr. sc. Valentina Matijević, prim. dr. med., Odjel za dječju rehabilitaciju, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, valentina.matijevic@gmail.com

** Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice

postizanje maksimalnog funkcioniranja na svim područjima unutar ograničenja nastalih zbog bolesti ili postupaka liječenja. Onkološka rehabilitacija ovisi o konkomitantnim agravirajućim čimbenicima kao što su tumorska kaheksija, slabost, psihološki i jatrogeni čimbenici etc [2]. Ciljevi onkološke rehabilitacije nakon operacije tumora kralježnice obuhvaćaju: postizanje maksimalnog funkcioniranja na svim područjima (psihofizičko, socijalno, duhovno...) unutar ograničenja nastalih zbog bolesti i postupaka liječenja. Sveobuhvatni rehabilitacijski tim čine u prvom redu sam onkološki bolesnik okružen specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije, fizioterapeutom, edukacijskim rehabilitatorom, psihologom, medicinskom sestrom, rekreacijskim terapeutom, duhovnikom, terapeutom za profesionalnu rehabilitaciju, socijalnim radnikom etc. Voditelj rehabilitacijskog tima jest liječnik, specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, i njegova uloga nije autokratska već osigurava opuštenu, neformalnu no vrlo aktivnu atmosferu, otvorenu i argumentiranu komunikaciju i koordinaciju pojedinih članova tima. Bolesnik je sa svojom obitelji aktivni središnji član rehabilitacijskog tima i napredovanjem procesa rehabilitacije postaje sve odgovorniji za ishod rehabilitacije. Svi članovi tima osiguravaju znanjem iz svoje struke cjelovit holistički pristup rehabilitaciji bolesnika oboljelog od tumora kralježnice. Djelokrug rada rehabilitacijskog tima podrazumijeva interdisciplinski model timskog rada. Neizostavno je da članovi tima dobro poznaju i dijelove drugih disciplina uključenih u rehabilitaciju. Istaknuta je potreba za zajedničkim definiranjem problema. Tim izrađuje plan i program rehabilitacije, procjenjuje dotadašnji uspjeh u provođenju postavljenih ciljeva i postavlja nove ciljeve koji proizlaze iz samog tijeka procesa rehabilitacije. Program poslijeoperacijske rehabilitacije mora biti individualiziran, treba kvalitetno procijeniti opće stanje bolesnika; prilagodljiv s obzirom na poslijeoperacijski ishod i funkcionalni status lokomotornog aparata onkološkog bolesnika. Dob bolesnika te psihički, socijalni, emocionalni i duhovni status bitni su pri izradi programa poslijeoperacijske rehabilitacije jednako kao i narav osnovne bolesti koja ga je i dovela do potrebe za rehabilitacijom. Početak rehabilitacije nastupa prilikom postavljanja dijagnoze i proteže se kroz sve modalitete liječenja, kroz sve stadije bolesti i oporavljanja te u terminalnom stadiju postaje dio palijativne skrbi. Prediktori su uspješne poslijetraumatske rehabilitacije: prijeoperacijski opći i neurološki status, poslijeoperacijski opći i neurološki status, vrsta tumora [3]. Spinalni tumori dijele se prema svojoj lokalizaciji na ekstraduralne i intraduralne. Nadalje, intraduralni se dijele na intramedularne i ekstramedularne. Ekstraduralni tumori kralježnice zastupljeni su s učestalošću od 55%, intraduralni ekstramedularni s učestalošću od 40% i, naposljetku, intraduralni intramedularni tumori čine svega 5% [4]. Kliničku sliku onkološkog

bolesnika s tumorom kralježnice čini prije svega bol, koja po svojoj distribuciji može biti lokalna ili s radikularnom propagacijom. Nastupajući neurološki deficit može biti motorički, senzorički i miješani; najčešće u obliku tetrapareze, parapareze, hemipareze, sindroma kaude ekvine i konus medularisa, parestezije, hipestezije, smetnje koordinacije, smetnje ravnoteže i poremećaja funkcije sfincktera. Simptomatologija tumora kralježnice (pojedinačno ili u kombinaciji) ovisi o vrsti, lokalizaciji, brzini rasta i malignosti tumora [5].

Kada i na koji način započeti poslijeoperacijsku rehabilitaciju? Prijašnji stav medicine prema rehabilitaciji oboljelih od onkoloških bolesti bio je: čekati i vidjeti. Za razliku od klasičnih načina medicinskog liječenja, koji su, nakon otkrivanja bolesti, izravno usmjereni prema uzroku, odnosno patološkom procesu koji je doveo do bolesti (biomedicinski model), rehabilitacija podrazumijeva višekratne, simultane intervencije usmjerene prema uzroku i sekundarnim posljedicama ozljede ili bolesti (biopsihosocijalni model). Ne postoje jasne smjernice koje bi bile znanstveno dokumentirane i koje bi određivale kada i na koji način započeti s fizikalnom terapijom i rehabilitacijom bolesnika [6,7]. S rehabilitacijom onkološkog bolesnika treba započeti odmah i prije samog operativnog liječenja kako bismo pripremili bolesnika i tako postigli njegovu veću adherenciju. Potrebno je iskustvo fizijatra s onkološkim bolesnicima i dobra suradnja između fizijatra i spinalnog kirurga. U oblike fizikalne terapije ubrajamo kineziterapiju, krioterapiju, hidroterapiju; elektroterapiju u obliku TENS-a (transkutana električna stimulacija), FES-a (funkcionalna električna stimulacija) i EMG BFB-a (elektromiografski *biofeedback*) te opskrbu ortopedskim pomagalicama. Od ostalih oblika terapije potrebno je navesti radnu terapiju, psihoterapiju, duhovnu terapiju, komplementarno suportivne terapije u obliku glazbe, plesa, likovnog izražavanja ili psihodrame. Ujedno postoje i klubovi u kojima se liječene osobe redovito sastaju i međusobno razmjenjuju iskustva. Kineziterapija kao osnovni modalitet fizikalne terapije onkoloških bolesnika prevenira razvoj mogućih poslijeoperacijskih komplikacija (pneumonija, tromboembolija), pozitivno utječe na razvoj snage miškulature, što rezultira stabilizacijom kralježnice, a time i smanjenjem bolova u kralježnici, jača pojedine mišićne skupine, isteže skraćene mišićne skupine, povećava opseg pokreta. Ona je zbog svojih svojstava izrazito učinkovita, sigurna i isplativa. Kineziterapija je zaslužna za poboljšavanje posture, koordinacije i ravnoteže. Višestruko poboljšava funkcije drugih organskih sustava (kardiovaskularni, respiratorni, endokrini, osteoartikularni...), kondicionira organizam, smanjuje bol (preko endorfina, normalizacije pH vrijednosti medija), znatno poboljšava kognitivne procese, samopouzdanje, samopoštovanje (preko endorfina, dopamina, serotonina) [8]. Principi rehabilitacije nakon operacije tumora kra-

lježnice uključuju edukaciju onkoloških bolesnika kojom je potrebno započeti svaki oblik rehabilitacije. Smanjivanje bolova vrlo je važno za bolju adherenciju cjelovitoj rehabilitaciji onkološkog bolesnika. Rano započinjanje mobilizacije zglobova kako ne bi došlo do njihovih kontraktura te rana vertikalizacija također pridonose učinkovitijoj rehabilitaciji. Uspješna normalizacija mišićnog tonusa, uspostavljanje kontrole funkcije sfinktera, osposobljavanje za aktivnosti svakodnevnog života i poboljšanje opće pokretljivosti dobri su prediktori za što uspješniju rehabilitaciju nakon operacije tumora kralježnice [7]. Smanjivanje bolova postiže se krioterapijom, TENS-om i kineziterapijom. Ostali modaliteti fizikalne terapije, primjerice elektroterapije, kontraindicirani su uslijed novonastale hiperemije, koja može dovesti do propagacije tumorskog procesa. Kineziterapija započinje vježbama mobilizacije i rane vertikalizacije. Ona uključuje vježbe tromboprofilakse, respiratorni trening, učestale promjene položaja u postelji (zbog očuvanja integriteta kože i prevencije dekubitusa), edukacija iz vježbi transfera krevet – invalidska kolica i obratno. Rana vertikalizacija obuhvaća ustajanje iz ležećeg položaja u sjedeći položaj te iz sjedećeg u stojeći položaj. Najveći je naglasak na tzv. stabilizacijskim vježbama. Ciljevi su vježbi za stabilizaciju kralježnice poboljšanje neuromuskularne kontrole, povećanje snage i izdržljivosti mišića te uspostavljanje i održavanje dinamičke stabilnosti trupa. Izdvajamo provođenje izometričkih vježbi, kod kojih nema promjene amplitude pokreta, za snaženje paravertebralne muskulature koja obuhvaća duboke mišiće (*musculus transversus abdominis*, *musculi multifidi*) te stvaranje i održavanje fiziološkog mišićnog korzeta. U početnoj fazi rehabilitacije nakon operacije tumora kralježnice stabilizacijske vježbe uključuju plantarnu i dorzalnu fleksiju u supinacijskom položaju, vježbe disanja, potom iste vježbe uz elevaciju donjih ekstremiteta pojedinačno, zatim vježbe fleksije u kuku i koljenu uz podršku ipsilateralnom rukom te, nadalje, odizanje donjeg ekstremiteta u ekstendiranom položaju koliko je moguće s fleksijom kuka; u vertikalnom položaju odizanje na prste uz podršku rukama o zid te, uz podršku leđima o zid, spuštanje prema dolje – na taj se način jača abdominalna i pelvitrohanterna muskulatura. Normalizaciju mišićnog tonusa postižemo višestrukim kineziterapijskim procedurama kao što su Bobath koncept i Vojta princip ili pak klasična medicinska gimnastika. Krioterapija ponekad služi bolesnicima kao uvod u medicinsku gimnastiku. Hidroterapija, zbog blagotvornog učinka sile uzgona i vježbi protiv otpora, ima vrlo važnu ulogu u uspješnoj rehabilitaciji. Već spomenuta procedura kao što je krioterapija pridonosi vazokonstrikciji i usporavanju staničnog metabolizma, a samim time smanjuje upalu i edem. Krioterapija smanjuje bol tako da smanjuje podražljivost nociceptora, normalizira pH vrijednost medija i usporava živčanu provodljivost te smanjuje

spazam mišića. U elektroterapijske modalitete liječenja onkoloških bolesnika ubrajaju se TENS, FES i EMG BFB. Učinak TENS-a potkrijepljen je teorijom nadzornog ulaza Melzaka i Walla (1965.). Nakon bolnog podražaja u koži se aktiviraju mijelinizirana A-vlakna i nemijelinizirana C-vlakna, dalje se bolni podražaj prenosi u stražnji rog kralježnične moždine do transmisivnih ili T-stanica koje pobuđuju više moždane centre za bol. A vlakna imaju niži prag podražaja, veću brzinu provođenja impulsa – zatvaranje „vrata boli“. Drugi način djelovanja TENS-a jest oslobađanje endogenih opijata u CNS-u. Postoje dvije vrste TENS-a: brzodjelujući, koji je visokofrekventni, i sporodjelujući, koji je niskofrekventni. FES ili funkcionalna električna stimulacija omogućuje podraživanje preko motoričke ili živčane mišićne točke i tako izaziva mišićnu kontrakciju i rezultira svrsishodnim pokretom u bolesnika s oštećenjem gornjeg i donjeg motoneurona [9]. FES djeluje na ponovno uspostavljanje aktivnog pokreta, smanjuje spastičnost, prevenira kontrakturu i hipotrofiju mišića. Na gornjim ekstremitetima omogućuje, između ostalog, abdukciju ramena, dorzifleksiju šake etc. Na donjim ekstremitetima utječe na funkciju dorzifleksora stopala. Preko kontrakcije vaginalne i analne elektrode dovodi do relaksacija urinarnog i analnog sfinktera. EMG *biofeedbackom* omogućujemo liječenje biološkom povratnom spregom audio-vizualnim znakovima elektromiografskog aparata preko kojeg se dobiva uvid u stupanj mišićne kontrakcije i relaksacije. Ima pozitivan učinak na optimalizaciju napetosti mišića i njime uspostavljamo reedukaciju voljne mišićne aktivnosti. EMG *biofeedbackom* lakše upoznajemo bolesnika s njegovim vlastitim funkcionalnim sposobnostima lokomotornog aparata kako bi se osposobio za korištenje vlastitim motoričkim potencijalima preko kortikalne povratne informacije [10]. U preostale oblike rehabilitacije uključujemo i radnu terapiju. Radna terapija podrazumijeva intervencije kojima stimuliramo aktivnosti samozbrinjavanja. Aktivnosti su samozbrinjavanja primjerice hranjenje, oblačenje, osobna higijena, pisanje, kupanje, igra, razonoda, hobi, rekreacija etc. Duhovnim i komplementarnim suportivnim terapijama nužno je pribjegavati kako b-Spomenimo hagioterapiju kao znanost koja proučava čovjekovu duhovnu dimenziju, patologiju duhovne duše, gdje u čovjeku nastaje zlo i razaranje njegove osobnosti i duhovne dimenzije, da bismo otkrili uzrok tome i primijenili pravu terapiju. U komplementarno suportivne terapije uvrštavamo glazbu, ples, likovno izražavanje; kreativnu ili art terapiju za primjenu umjetnosti u psihoterapeutske svrhe. Kod tih vrsta suportivnih terapija naglasak je na procesu stvaranja, a time i oslobađanja potisnutih ili bilo kojih drugih emocija. Postoje klubovi bolesnika koji uključuju bolesnika i njegovu obitelj u udruge za borbu protiv raka. Klubovi bolesnika pružaju savjete, tiskane vodiče kroz bolest te razne druge informativne brošure, sastanke, predavanja, razgovore etc.

Zaključno, rana dijagnoza, multimodalno liječenje te suvremene operacijske tehnike povećavaju stopu i duljinu preživljavanja i samim time maligne bolesti postaju kronične bolesti. Javila se još veća potreba za rehabilitacijom kao integralnim dijelom sveukupnog liječenja bolesnika s tumorima kralježnice. Stoga je pred rehabilitacijsku struku postavljen izazov za pružanje još kvalitetnije rehabilitacije. Takav pristup kao strategija liječenja u sveobuhvatnosti skrbi o onkološkom bolesniku trebao bi pružiti mogućnost dugotrajnog preživljenja istodobno s očuvanjem njegove kvalitete života.

LITERATURA:

- [1] Cheville A. Cancer Rehabilitation. In: Braddom R. ed. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 3th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders, 2007: 1369-1393.
- [2] Kraljević N. i sur (2010.) Rehabilitacija onkoloških bolesnika tijekom liječenja i nakon završenog liječenja Šamija M., Nemet D. (ur.) *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika* 431-439 Zagreb, Medicinska naklada.
- [3] Sandalcioğlu I.E., Gasser T., Asgari S., Lazorisak A., Engelhorn T., Egelhof T., Stolke D. and Wiedemayer H. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients *Spinal Cord* (2005) 43, 34-41.
- [4] Rotim K., Sajko T., Krpina H. Križobolja uzrokovana tumorskim procesima. *Fiz. Rehabil. med.* 2007; 21 (1-2).
- [5] Manzano G, Green BA, Vanni S, Levi AD. Contemporary management of adult intramedullary spinal tumors-pathology and neurological outcomes related to surgical resection *Spinal Cord* 2008 Aug;46(8):540-6.
- [6] Ledić D., Houra K., Perović D. Početak fizikalne terapije i rehabilitacije nakon različitih dekompresijskih i stabilizacijskih operacija kralježnice *Fiz. Rehabil. med.* 2013; (3-4):150-151.
- [7] Carr J. et al (2008) *Multi-Professional Management of Patient with Neurological Tumours and Associated Conditions* Rankin J., Robb K., Murtagh N. (ed.) *Rehabilitation in Cancer Care* (103-107) Wiley-Blackwell.
- [8] Nemčić T. i sur (2009.) *Fizikalna terapija u liječenju pacijenata s križoboljom* Grazio S., Buljan D. (ur.) Križobolja (333-350) Zagreb, Slap.
- [9] Matijević V. i sur (2009.) *Fizikalna terapija u liječenju pacijenata s križoboljom* Grazio S., Buljan D. (ur.) Križobolja (375-380) Zagreb, Slap.
- [10] Graberski-Matasović M. (2008.) *Biofeedback* Jajić I. (ur.) *Fizikalna i rehabilitacijska medicina* (184-189) Zagreb, Medicinska naklada.

Summary

Physical Therapy and Rehabilitation after Spine Tumor Operation

The specificity of oncology rehabilitation is its shorter time frame for intervention than in the rehabilitation of patients with other diseases. The goal of oncology rehabilitation is achieving maximum functioning in all areas within the limitations caused by illness or treatment procedures. Comprehensive rehabilitation team consists of oncology patient surrounded by a specialist in physical medicine and rehabilitation, physical therapist, educational rehabilitator, psychologist, nurse, recreational therapist, spiritual therapist, vocational rehabilitation therapist, social worker, etc. The rehabilitation of the patient with cancer should start immediately before the surgical treatment to prepare patients and thus achieve its better adherence. The forms of physical therapy consist of kinesiotherapy, cryotherapy, hydrotherapy; electrotherapy as transcutaneous electrical stimulation, functional electrical stimulation, electromyographic biofeedback and supply of orthopedic devices. Oncological rehabilitation is a ubiquitous mode of treatment for complex medical care of patients with tumors of the spine. Therefore, rehabilitation profession is challenged to provide even better rehabilitation.

Keywords: oncology rehabilitation; spine tumors.

TUMORI OMOTAČA PERIFERNIH NERAVA

Lukas Rasulić*

Sažetak

Tumori perifernih nerava su relativno retke neoplazme. Većina ovih tumora pripada benignim lezijama nastalim od komponenti nervog omotača: Švanovih ćelija, perineuralnih ćelija i fibroblasta.

Ovaj pregledni rad ima za cilj da na jednom mestu sumira, prikaže i analizira savremene kliničke i dijagnostičke aspekte, mikrohkirurško lečenje i onkološki protokol, kao i rezultate lečenja tumora perifernih nerava.

Klinička slika, dijagnoza, kao i indikacije za specifičan tip tretmana tumora perifernih nerava i dalje predstavljaju temu za raspravu, među stručnjacima koji se bave ovom oblašću neurohkirurgije. Ono što je sigurno i što je potvrđeno jeste da je u lečenju ovih tumora neophodan multidisciplinarni pristup, posebno prilagođen svakom pojedinačnom pacijentu.

Glavne reči: tumori perifernih nerva, mikrohkirurško lečenje

Sažetak

Tumori perifernih živaca relativno su rjetke neoplazme. Većina tih tumora pripada benignim lezijama nastalim od komponenti živčanog omotača: Schwannovih stanica, perineuralnih stanica i fibroblasta.

Cilj je u ovome preglednom radu na jednome mjestu sumirati, prikazati i analizirati suvremene kliničke i dijagnostičke aspekte, mikrokirurško liječenje i onkološki protokol te rezultate liječenja tumora perifernih živaca.

Klinička slika, dijagnoza i indikacije za specifičan tip tretmana tumora perifernih živaca i dalje su tema za raspravu među stručnjacima koji se bave tim područjem neurokirurgije. Ono što je sigurno i što je potvrđeno jest da je u liječenju tih tumora nuždan multidisciplinski pristup, posebno prilagođen svakom pojedinačnom pacijentu.

Glavne riječi: tumori perifernih živaca; mikrokirurško liječenje.

* Prof. dr. sc. Lukas Rasulić, dr. med., Klinika za neurohkirurgiju, Klinički centar Srbije, Višegrad-ska 26, 11000 Beograd, Srbija, lukas.rasulic@kcs.ac.rs, lukas.rasulic@gmail.com, lukas.rasulic@seens.eu

Bazična razmatranja

Tumori perifernih nerava su relativno retke neoplazme. Upravo zbog toga, njihova klinička prezentacija, dijagnoza i tretman, i dalje ostaju predmet rasprave. Malo se zna i o samoj patogenezi ovih tumora, kako dovode do nastanka simptoma i kako ih treba lečiti.

Ovi tumori su najčešće benigne prirode (85-90% klinički simptomatskih slučajeva) [1].

Najveći broj tumora perifernih nerava izgrađen je od komponenti nervnog omotača: Švanovih ćelija, perineuralnih ćelija i fibroblasta.

Jedinstvena klasifikacija tumora perifernih nerava još uvek ne postoji, ali se većina savremenih podela zasniva na vrsti ćelije iz koje se razvija tumor u toku neoplastične transformacije.

U ovom radu korišćena je modifikovana klasifikacija Enzinger, Weiss i Fletcher [1].

Ova vrsta tumora može nastati bilo gde u telu, što za posledicu ima i širok spektar kliničkih simptoma i kompleksnu diferencijalnu dijagnozu ovih lezija. Mogu se javiti sporadično i u okviru sindroma, kao što je neurofibromatoza. Kod neurofibromatoze tip I (NF1) incidenca maligniteta ovih lezija je veća (8-10% pacijenata sa NF1 će razviti maligni tumor omotača perifernog nerva, a oko 50%

Tabela 1. Klasifikacija tumora perifernih nerava (1)

Klasifikacija tumora perifernih nerava	
I	Benigni tumori perifernih nerava A. Švanom (neurilemom) B. Neurofibrom : –Solitarni – Pleksiformni C. Perineuriom D. Miksom omotača perifernog nerva (neurotekeom) E. Solitarni cirkumskriptni neurom F. Granular cell tumor
II	Maligni tumori perifernih nerava A. Maligni tumor omotača perifernog nerva B. Periferni primitivni neuroektodermalni tumor

pacijenata sa malignim tumorom imaju NF1) [2].

Neurofibromatoza tip I (Morbus Von Recklinghausen, NF1) je češća forma. Učestalost javljanja NF1 je 1:4000, dok je neurofibromatoza tip II mnogo ređa sa incidencom od 1:40000. NF1 nastaje kao posledica mutacije gena za produkciju neurofibromina 1 na hromozomu 17q11. Neurofibromin je tumor supresorski gen, čija je funkcija da inhibiše p21 ras onkoprotein. Kada njega



Slika 1. "Cafe au lait" makule

nema, ćelijska proliferacija je nekontrolisana i dolazi do razvoja tumora.

Dijagnoza NF1 se postavlja, ako su zadovoljena dva od sedam kriterijuma:

1. Dva ili više neurofibroma u koži ili potkoži, ili jedan pleksiformni neurofibrom
2. Makule u preponama ili regiji aksile
3. "Cafe au lait" makule (pigmentovane, svetlo braon makule) - 6 ili više promena prečnika većeg od 5mm u prepubertetskom periodu, ili prečnika većeg od 15mm u postpubertetskom periodu
4. Abnormalnosti skeleta (sfenoidna displazija, istanjenje korteksa dugih kostiju)
5. Lišovi čvorići dužice oka
6. Tumor optičkog nerva (optički gliom)
7. Rođak prvog stepena (roditelj, brat ili sestra, dete) sa NF1 prema prethodnim kriterijumima

Neurofibromatoza tip II (centralna neurofibromatoza, NF2) rezultat je mutacije proteina merlina (neurofibromin 2 ili švanomin) na hromozomu 22q12. Ova forma čini samo 10% slučajeva neurofibromatoze. Funkcija proteina merlina nije poznata. NF2 se manifestuje pojavom bilateralnog vestibularnog švanoma (gubitak sluha, tinitus, vertigo, paraliza n. facialis-a). Kod ove bolesti povećan je rizik od pojave meningeoma i ependimoma.

Tipična klinička slika tumora perifernih nerava

Tipična klinička prezentacija ovih lezija podrazumeva pojavu palpabilne (ili radiološki vidljive) tumorske mase koja obuhvata periferni nerv, a koja je praćena razvojem neurološkog deficita i/ili pojavom bola.

Prvi simptom bolesti obično je pojava manje ili veće tumorske mase duž puta perifernog nerva, koja se nekad otkriva i slučajno u toku radiološke dijagnostike. Diferencijalna dijagnoza u tom slučaju je prilično obimna, jer uključuje inflamatorne lezije, vaskularne malformacije i mekotkivne tumore druge etiologije. Samo dobro uzeta anamneza, klinički pregled i primena odgovarajuće dijagnostike mogu uputiti lekara na pravu prirodu bolesti.

Bolesnici se mogu žaliti na gubitak senzorne funkcije i pojavu parestezija, neprijatnog osećaja u regiji inervacije zahvaćenog nerva koji obično opisuju kao trnjenje. Perkusijom samog tumefakta dolazi do provociranja pojave parestezija ili njihovog intenziviranja, i to u regiji inervacije zahvaćenog nerva - ukoliko se ovim provokacionim kliničkim testom izazove iritacija u distribuciji odgovarajućeg nerva, kaže se da je Tinel-ov znak pozitivan. Kod benignih lezija funkcija nerva je obično očuvana ili je prisutan motorni deficit blažeg stepena.

Novonastali bol, a naročito bol u mirovanju, visoka stopa rasta tumorske mase i nagli gubitak nervne funkcije upućuju na viši malignitet lezije. Osim toga, u slučaju pojave tumora perifernih nerava kod dece sa NF1 obavezno treba isključiti malignitet [3].

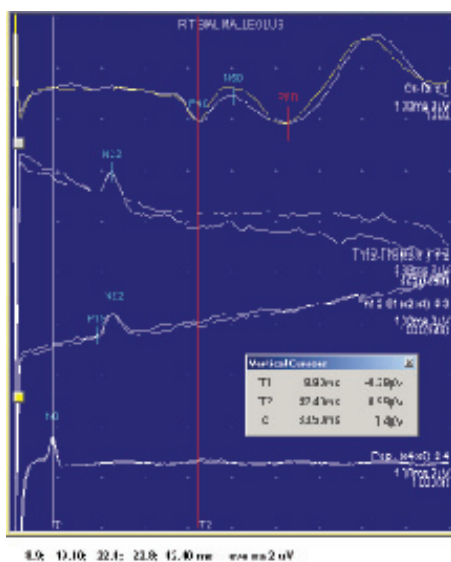
Dijagnostičke procedure

Magnetna rezonanca (MR) je dijagnostički modalitet izbora, zbog svoje neinvazivnosti i visoke rezolucije slike. MR karakteristike, intenzitet na T_1WI i T_2WI sekvencama, kao i intenzitet i način prebojavanja gadolinijumskim kontrastom, može ukazati na određeni patohistološki tip lezije. Kada se izvodi snimanje sa kontrastom, za tumore perifernih nerava treba koristiti sekvence za suprimiranje masnog tkiva kako bi se što bolje prikazao zahvaćeni nerv. Novim tehnikama *neurografije magnetnom rezonancom (MRN)* moguće je još kvalitetnije prikazivanje tumora perifernih nerava, jer one daju slike veće rezolucije na kojima će se jasnije videti granica sa okolnim mekim tkivima; ova metoda podrazumeva upotrebu *STIR (Short Tau Inversion Recovery) sekvence* ili *FSE-IR (Fat Suppression Spin-Echo) sekvence*. Prisustvo polja nekroze, heterogeno prebojavanje kontrastom i prikazivanje cističnih delova tumora su karakteristike koje mogu uputiti na uznapredovali malignitet lezije, ali se one često mogu uočiti i kod benignih tumora. Pri pregledu uvek treba pažljivo sagledati okolne krvne sudove i strukture u blizini promene koje su od vitalnog značaja, kao i uočiti da li je došlo do njihove infiltracije neoplastičnim procesom [4].

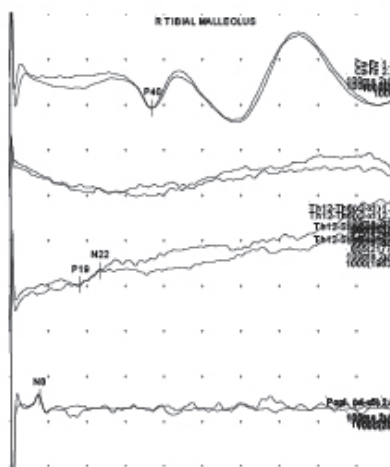
PET (Positron Emission Tomography) glukoznim analogom ^{18}F FDG je tehnika snimanja koja omogućava vizuelizaciju i određivanje intenziteta metabolizma glukoze u ćeliji i samim tim i ubrzan metabolizam u malignim tumorima [4].

Elektromioneurografija (EMNG) je takođe korisna, ali njen nalaz je u najvećem broju slučajeva normalan. Uloga EMNG-a u ovom slučaju je da dokumentuje funkciju nerva, jer se na taj način može pratiti eventualno pogoršanje njegove funkcije tokom vremena. EMNG može biti od koristi i kada treba doneti odluku o modalitetu lečenja.

Intraoperativni neurofiziološki monitoring (IONM) je metoda koja može biti od velike koristi u hirurgiji perifernih nerava. Neurofiziolog je neizostavni deo hiruškog tima i on usko sarađuje sa anesteziologom, hirurgom i ostalim članovima tima. U toku operacije neurofiziolog izvodi različite testove i monitoring nervnog sistema, čime pomaže hirurgu u izbegavanju ili smanjenju stope komplikacija koje u slučaju hirurgije tumora perifernih nerava podrazumevaju paralizu mišića inerviranih od strane zahvaćenog nerva ili gubitak senzibiliteta u odgovarajućem dermatomu. IONM detektuje poremećaj sprovođenja nerva na vreme,



Slika 2a SSEP n. tibialis normalan nalaz



Slika 2b SSEP n. tibialis produžena latenca

tako da može upozoriti hirurga i sprečiti dalje oštećenje. Takođe, ova tehnika pomaže hirurgu u donošenju ispravnih odluka i tokom izođenja same operacije.

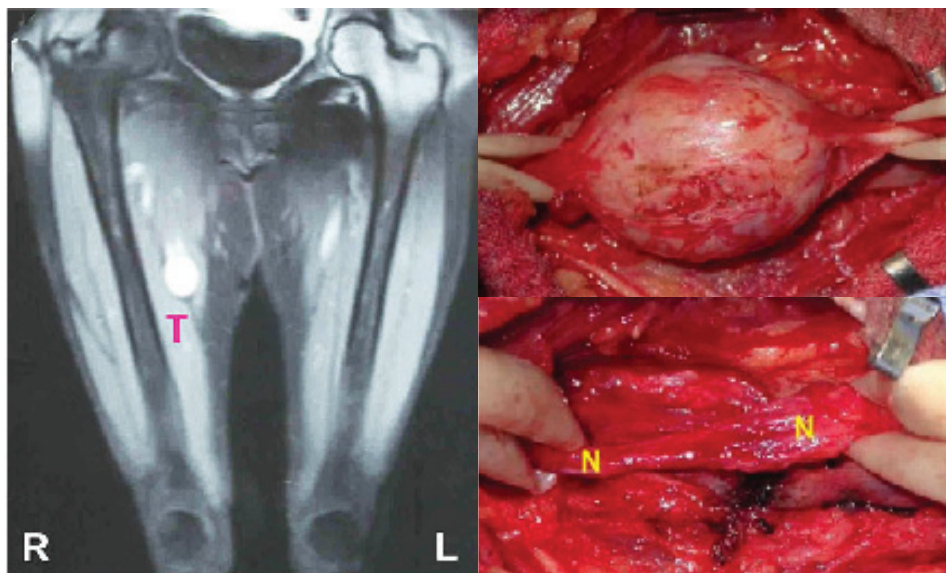
Mogu se koristiti različiti vidovi IONM, ali se u hirurgiji perifernih nerava obično koriste SSEP (somatosenzorni evocirani potencijali), MEP (motorni evocirani potencijali) i beleženje EMNG-a direktnom stimulacijom. Evocirani potencijali predstavljaju odgovor mozga, nerva ili kičmene moždine na električnu sti-

mulaciju perifernog nerva. Intraoperativni neurofiziološki monitoring se koristi u hirurgiji perifernih nerava, ali i u hirurgiji kičmene moždine i mozga.

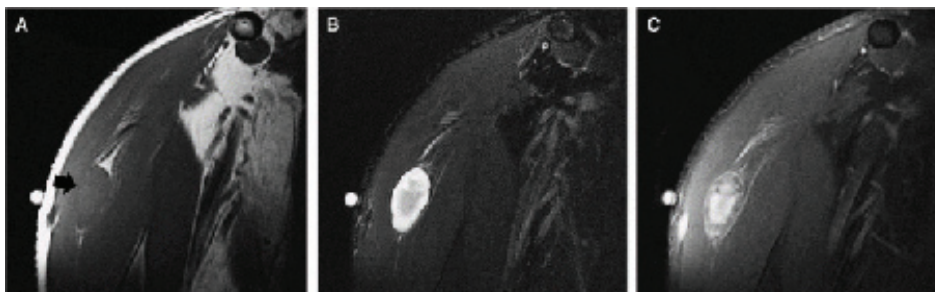
ŠVANOM

Švanomi su najčešći tumori perifernih nerava u odrasloj populaciji [4]. Ako se utvrdi postojanje švanoma kod dece obavezno treba sprovesti ispitivanje u smeru NF2. [5]. Švanomi su tumori koji potiču od Švanovih ćelija. Javljaju se najčešće u trećoj i četvrtoj deceniji života. Najčešće se javljaju u predelu glave, vrata i fleksornih strana gornjih i donjih ekstremiteta. Prema podacima iz literature u oko 20% slučajeva tumor potiče od n. medianus-a, n. ulnaris-a i n. radialis-a [1].

Klinička slika švanoma zapravo predstavlja tipičnu kliničku prezentaciju tumora perifernih nerava - tumefakcija koja se postepeno uvećava tokom dužeg vremenskog perioda koji ponekad traje i više godina. Ukoliko je tumor veći, dolazi do pojave parestezija i blagog neurološkog deficita usled kompresivnog efekta tumorske mase na nerv. Palpacijom se može utvrditi da je tumor meke konzistencije i da se može pomerati u stranu, ali ne i duž osovine nerva. Perkusijom tumefakta može se izazvati Tinel-ov znak. Bol nije tipičan simptom za



Slika 3. Slika levo: MR pregled koji pokazuje švanom n. saphenus-a (T-tumor); slika desno gore: Intraoperativni izgled švanoma sa n. saphenus-om sa kojeg potiče; slika desno dole: Očuvana nervna vlakna nakon uklanjanja švanoma (N-nerv)



Slika 4.

A: T_1 WI sekvenca pokazuje ovalnu izointenznu leziju (u odnosu na deltoidni mišić). Na proksimalnom i distalnom kraju lezije se vidi hiperintenzni obod intenziteta masnog tkiva

B: T_2 WI sekvenca (FSE-IR) pokazuje hiperintenznu leziju, sa centralnom hipointenznom zonom - "target sign"

C: T_1 WI sekvenca sa kontrastom pokazuje heterogeno pojačanje intenziteta signala prikazane lezije, sa perifernim smanjenjem intenziteta signala

benigne švanome, obično se javlja nakon povrede nerva posle biopsije ili nakon neuspelog pokušaja uklanjanja tumora.

Pregled magnetnom rezonancom može biti veoma koristan u planiranju hirurškog zahvata. Švanomi su obično ovalne lezije, ekscentrično postavljene u odnosu na nerv, izo- ili hipointenzne na T_1 WI sekvenci, dobro se prebojavaju gadolinijumskim kontrastom. Na T_2 WI sekvenci su često heterogeno hiperintenzni, zbog prisutnih zona degeneracije unutar tumora.

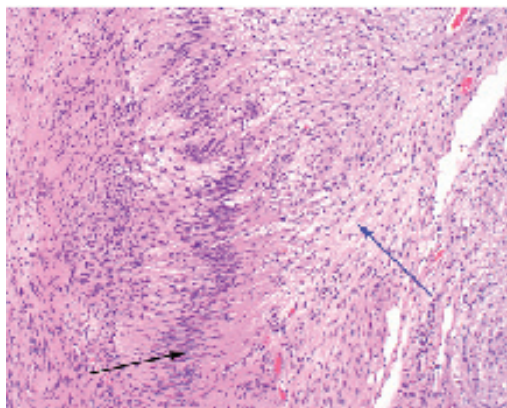
Makroskopski ovi tumori su obično ovalne ili okrugle lezije, tipično manje od 5cm u prečniku. Inkapsulirani su i jasno ograničeni od okolnog tkiva. Rastu ekscentrično u odnosu na nerv od kojeg potiču, pomerajući fascikuluse nerva, koji se pružaju preko njegove površine. Na preseku, tumor je ružičaste, bele ili tamnožute boje, često sa zonama degeneracije i nekroze.

Histopatološka slika pokazuje tkivo sačinjeno od neoplastičnih Švanovih ćelija, koje su vretenastog oblika i imaju izdužena bazofilna jedra. Klasični švanom sastoji se iz Antoni A (hipercelularne) i Antoni B (hipocelularne) zone. U Antoni A zoni ćelije su postavljene palisadno u vidu stubaca, koji su odvojeni fibrilarnim nastavcima – *Verocayeva tela*. Regresivne promene, nekroza, degeneracija, i angiomatozna proliferacija krvnih sudova, izraženije su u hipocelularnim zonama.

Proliferisali krvni sudovi su hijalinizovanih zidova, sklerotični i obično trombozirani. Prema pojedinim autorima hipocelularne zone zapravo predstavljaju degenerativno izmenjene hipercelularne zone [1]. Imunohistohemijski, švanom je pozitivan na vimentin, S-100 protein i Leu-7. Maligni potencijal u benignom švanomu praktično ne postoji. Ukoliko je lezija mešovitog izgleda švanoma i ne-

urofibroma, često postoji udruženo-
nost sa neurofibromatozom.

Tretman izbora kod ovih tumora je totalna mikrohkirurška resekcija, što je u najvećem broju slučajeva moguće izvesti. Tumorsko tkivo se uglavnom bezbedno može odvojiti od nerva, pa čak i kad kroz sam tumor prolazi jedan od nervnih fascikulusa. Obično je taj fascikulus afunkcionalan i može se resecirati zajedno sa tumorom. Ozbiljne komplikacije u toku operativnog tretmana mogu nastati kada se nepažljivo pristupi



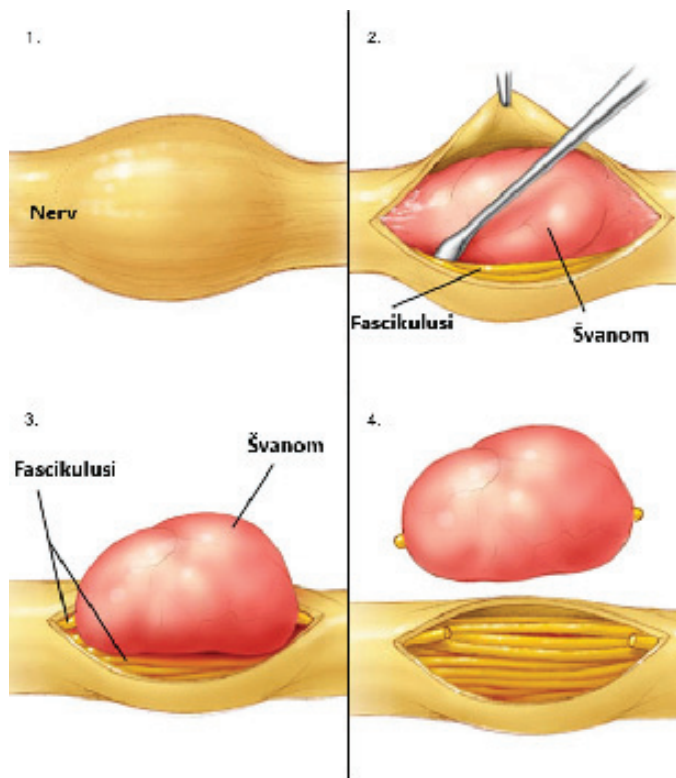
Slika 5. Švanom - histopatološki nalaz (crna strelica označava Antoni A, a plava Antoni B komponentu)

disekciji i kada se ne vodi računa o očuvanju nervnih elemenata ili pleksusa. Neophodno je prikazati nerv proksimalno i distalno od mesta lezije. Delovi nerva ili celi nervi i krvni sudovi koji nisu zahvaćeni tumorom moraju se očuvati. Kapsula se otvara longitudinalnom incizijom na njenom delu sa najmanje ili ni sa jednim zahvaćenim nervnim fascikulusom. Tumor razdvaja fascikuluse, potiskujući ih na periferiju, koji mogu biti adherentni za površinu tumora. Kapsula i fascikulusi se pažljivom disekcijom, uz pomoć disektora sa finim vrhom ili Rhoton-ovog disektora, gazom obloženim disektorima ili makazama sa tupim vrhom (Metzenbaum-ove makaze), odvajaju i pomeraju u stranu, čime se prikazuje tumor. Obično jedan ili dva manja fascikulusa ulaze i izlaze iz tumora, oni se prikazuju i označe kateterima.

Stimulacijom i beleženjem *nervnih akcionih potencijala (NAP)* duž fascikulusa obično se utvrdi da su oni nefunkcionalni, te se mogu resecirati zajedno sa tumorom.

Drugi način uklanjanja tumora obično se koristi kod većih tumora, a to je da se nakon longitudinalne incizije kapsule izvrši enukleacija homogenog ili cističnog tumorskog materijala koristeći aspiracioni kateter, pincetu i makaze ili CUSA (*Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator*). Fascikulusi koji preostaju odvoje se od kapsule, koja se potom resekira. Ukoliko je moguće kapsula tumora se resekira u potpunosti, kako bi se umanjila šansa za pojavu recidiva, mada ima autora koji se ne slažu sa ovim mišljenjem i ne uklanjaju tumorsku kapsulu.

Švanomi su spororastuće lezije, tako da njihova potpuna resekcija praktično znači izlečenje. Prema velikim svetskim serijama oko 90% pacijenata nakon hirurške resekcije ostaje u neurološki nepromenjenom statusu ili doživljava poboljšanje neurološkog deficita [6].



Slika 6. Šematski prikaz disekcije tumora

NEUROFIBROM

Neurofibromi su jedni od najčešćih tumora perifernih nerava, a ujedno i najčešći tumori perifernih nerava kod dece. U svetskim serijama najčešći histološki tip tumora brahijalnog plexusa je neurofibrom (62%) [4].

Postoje dve grupe neurofibroma. Prvu grupu čine solitarni tumori, koji nisu vezani za neurofibromatozu, a drugu grupu čine pleksiformni neurofibromi, koji po pravilu predstavljaju patognomoničan znak neurofibromatoze tip 1. Solitarni neurofibromi su nešto češći kod žena, dok su pleksiformni neurofibromi podjednako zastupljeni među polovima.

Klinička prezentacija podrazumeva pojavu nodularnih ili polipoidnih intra-dermalnih ili supkutanih masa sa veoma raznolikom anatomskom distribucijom, predominantno na krajevima malih kožnih nerava. To su meki, diskretni čvorići, često ljubičaste boje, koji leže u dermu ili epidermu. Obično su to bezbol-

ne lezije, koje uglavnom godinama sporo rastu, nakon čega sledi period nagle ekspanzije.

Zbog svoje mnogobrojnosti neurofibromi predstavljaju značajan estetski problem. Neurofibromi rastu centripetalno, tako da po pravilu češće i brže od švanoma daju simptome - bol i neurološki deficit. Obično postoji jasno pozitivan Tinel-ov znak. Bol se javlja uglavnom nakon biopsije ili nekompletne resekcije. Kod pacijenata sa NF1 mogu se naći i druge stigmatе ove bolesti: multiple makule "café au lait", više potkožnih tumorskih promena, Lisch-ovi čvorići dužice i tumori centralnog nervnog sistema - vestibularni švanom ili tumori kičmenih nervnih korenova. Veći neurofibromi, kao i oni udruženi sa NF1 imaju maligni potencijal. Smatra se da kod bolesnika sa NF1 postoji 15% šanse za malignu transformaciju, tako da se kod njih uvek savetuje totalna resekcija tumora [6].

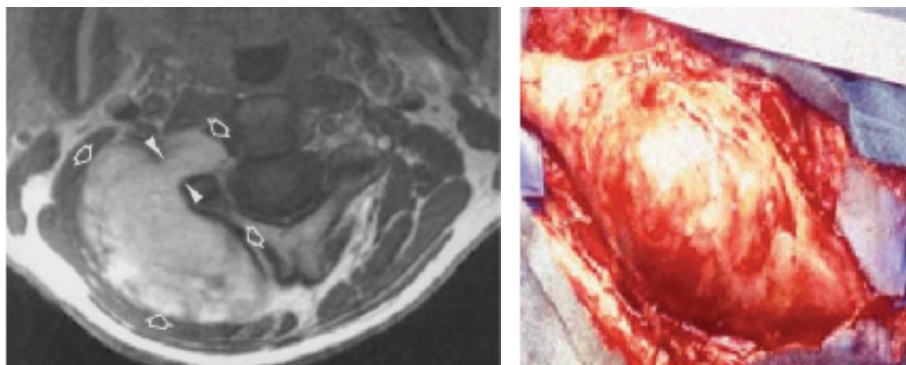
Pregledom magnetnom rezonancom teško se razlikuju švanomi i solitarni neurofibromi. Kao i švanomi, i neurofibromi su hipointenzni na T1WI sekvenci, a hiperintenzni na T2WI sekvenci. Povremeno se kod neurofibroma može uočiti znak mete ("target sign"), na T2WI sekvenci - hipointenzna centralna, a hiperintenzna periferna zona tumora. Takođe, neurofibrom raste centripetalno, te je obično centralno postavljen duž nerva, dok švanomi rastu ekscentrično. Pleksiformni neurofibrom se MR pregledom prikazuju većim brojem kružnih formacija koje su longitudinalno raspoređene, jedna do druge duž nerva, nalik grozdu ili "vreći crva" ("bag of worms").

Intraoperativno, solitarni neurofibromi predstavljeni su sivo-belim nodusima meke konzistencije. Pleksiformni neurofibromi stvaraju multipla nodularna zadebljanja duž nerva. Ovo daje karakterističnu makroskopsku i neuroradiološku sliku koja se opisuje kao "vreća crva" ("bag of worms"). Nemaju pravu kapsulu, ali obično rastu unutar omotača nerva kojem pripadaju. Za razliku od švanoma, na preseku neurofibroma obično nisu prisutne regresivne promene (cistična degeneracija, krvarenje, nekroza).

Histološki, neurofibrom je predstavljen miksomatoznim matriksom u kojem se izrazito prebojavaju mukopolisharidi. Tumor poseduje brojna kolagena vlakna koja se intenzivno prebojavaju imunohistohemijskim bojenjem (retikulin), za razliku od švanoma koji skoro da uopšte



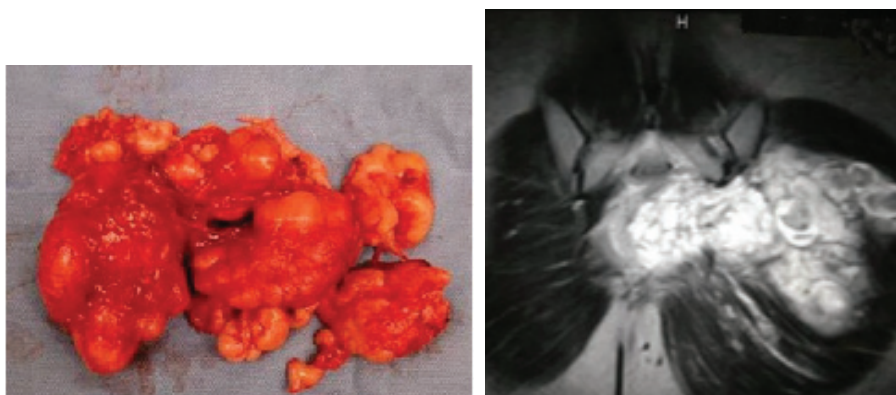
Slika 7. "Café au lait" makule



Slika 8.

Slika levo: MR prikazuje solitarni neurofibrom brahijalnog plexusa (nervnog korena C3)

Slika desno: Intraoperativni izgled neurofibroma



Slika 9.

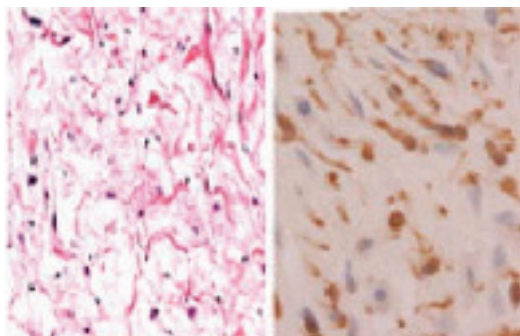
Slika levo: MR prikazuje pleksiformni neurofibrom nervnog korena L2

Slika desno: Makroskopski izgled pleksiformnog neurofibroma

i ne sadrži kolagena vlakna. Neurofibrom ima manje Švanovih ćelija od švanoma i one se lako mogu pronaći u degenerisanim aksonskim kompleksima u delimično mijelinizovanim cilindrima. Neurofibrom je manje vaskularizovan od švanoma i u njemu se ređe nalaze znaci degeneracije (zadebljali, hijalinizovani ili trombozirani krvni sudovi) [6].

Resekcija neurofibroma bez novonastalog oštećenja funkcije nerva je znatno teži zadatak nego kod švanoma, zbog načina njihovog rasta, koji zahvata veću površinu nerva i obično ima više zahvaćenih fascikulusa. Principi resekcije slični su kao kod švanoma. Fascikulusi se odvajaju od površine, a ukoliko je prisut-

na pseudokapsula ona se otvara longitudinalno i nastavlja se sa supkapsularnom disekcijom tumora. Prikazuju se fascikulusi proksimalno i distalno od mesta lezije i zatim se postepeno tumor odvaja od fascikulusa, počevši od jednog prema drugom polu tumora. Fascikulusi koji ulaze i izlaze iz tumora se testiraju, stimuliše se proksimalni fascikulus i beleže NAP iz distalnih. Ukoliko



Slika 10. Neurofibrom-histopatološki nalaz

su nefunkcionalni, fascikulusi se mogu žrtvovati i tumor se može resecirati u bloku. Ukloko je NAP ipak izazivaju, treba ih sačuvati, kad god je to moguće. Ukoliko se moraju žrtvovati, u cilju postizanja kompletne resekcije, treba zameniti defekt nerva graftom.

Ukoliko je neophodno načiniti autotransplantaciju nervnim graftom da bi se nadoknadio nastali defekt, ishod lečenja je po pravilu loš. Ukoliko se radi reparacija nerva graftom, u drugom aktu bi trebalo sprovesti *ex-tempore* analizu (*“frozen section”*) radi utvrđivanja da li su proksimalni i distalni okrajci nerva bez zaostataka tumora. Kod velikih tumora ili prisustvu jakog bola, dekompresija sa uklanjanjem većeg dela tumora nekada je već dovoljna da dovede do značajnog poboljšanja simptoma. Tumori koji se nalaze na senzitivnim nervima od manjeg značaja n. cutaneus antebrachii, n. suralis, n. saphenus mogu se resecirati u bloku zajedno sa tumorom. Smatra se da se u 56% slučajeva kod neurofibroma u sklopu NF1 može postići totalna resekcija, a u 44% parcijalna. Kod pacijenata sa NF1 kod kojih je načinjena resekcija neurofibroma, u 83% slučajeva došlo je do očuvanja ili poboljšanja motorne funkcije [4]. Pleksiformni neurofibromi mogu maligno alterisati u 5% slučajeva [4] i tada se klinički zapaža nagli rast promene i progresivni bolni sindrom.

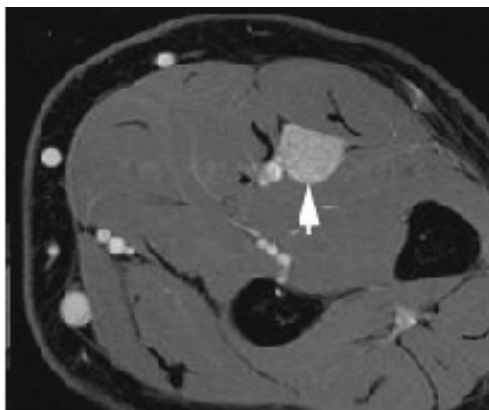
PERINEURIOM

Perineuriom je benigni tumor sačinjen od neoplastičnih perineuralnih ćelija koje su lokalizovane u endoneurijumu. Klinička slika se karakteriše razvojem progresivne slabosti, sa ili bez atrofije. Ovaj histološki tip tumora je izuzetno redak i u odrasloj i u dečijoj populaciji, tipično vreme njegovog javljanja je detinjstvo ili period adolescencije. Praksa je pokazala da ovi tumori praktično ne recidiviraju ako se reseciraju i ne metastaziraju.

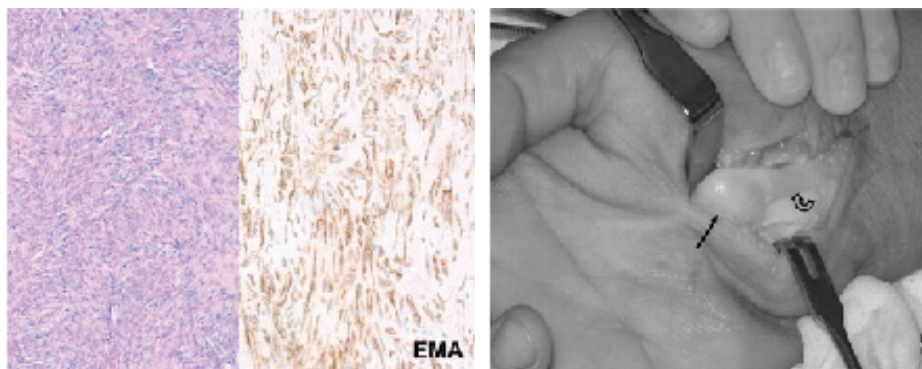
MR pregled pokazuje zadebljanje nerva, koje ponekad može biti teško uočljivo na T₁WI sekvenci bez kontrasta. Uvek je hiperintenzan na T₂WI sekvenci, a nakon aplikacije gadolinijuma dolazi do homogenog prebojavanja ovim kontrastnim sredstvom bez prisutnih drugih uobičajenih karakteristika tumora perifernih nerava.

Tretman izbora u lečenju perineuroma je dijagnostička biopsija, praćena oslobađanjem nerva na mestima kompresije.

Resekciju perineuroma treba izbeći kada god je to moguće, kako bi se očuvala funkcija nerva, jer rekonstrukcija nerva graftom obično ne daje dobre rezultate [8].



Slika 11. MR pregled prikazuje perineuriom



Slika 12.

Slika levo: Perineuriom - patohistološki nalaz i imunohistohemijsko bojenje

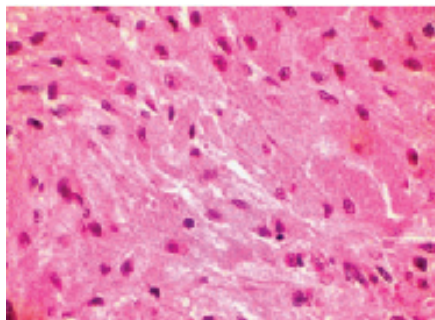
Slika desno: Intraoperativni izgled perineurioma (tanja strelica prikazuje tumor, a deblja nerv)

GRANULAR CELL TUMOR ILI MIOBLASTOM

Mioblastomi veoma retko zahvataju nerve. Uobičajena lokalizacija ovih tumora je koža, dojka, jezik, grkljan, bronh ili submukozni sloj gastrointestinalnog trakta. Iako se smatraju benignim lezijama, ponekad mogu poprimiti maligne karakteristike.



Slika 13. Mioblastom - makroskopski



Slika 14. Mioblastom - patohistotološki

Histološki su to tumori sačinjeni od krupnih, poligonalnih ćelija čija citoplazma sadrži fine eozinofilne granule, koje zapravo predstavljaju veliki broj lizozoma. Ćelije ovog tumora imaju mala hiperhromatska jedra i malo mitotskih figura i obično su kompaktno uređene.

Tumori se makroskopski odlikuju širenjem u vidu plašta. Kada zahvataju nerv, veoma su adherentni za njega i zahtevaju vrlo pažljivu disekciju da bi se uklonili. Potrebno je široko otvoriti prilikom hirurškog pristupa, da bi se zadovoljavajuće prikazali proksimalni i distalni zdravi deo nerva [4].

MALIGNI TUMOR OMOTAČA PERIFERNOG NERVA (MTOPN)

Maligni tumor omotača perifernog nerva predstavlja redak varijetet mekotivnih sarkoma ektomezenehimnog porekla. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) uvela je termin maligni tumori omotača perifernog nerva (*Malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST*) koja je zamenila prethodne nazive koji su često unosili zabunu kao što su maligni švanom, maligni neurilemom, neurogeni sarkom ili neurofibrosarkom.

Ovi tumori nastaju na većim ili manjim perifernim nervima i vode poreklo od švanovih ćelija ili pluripotentnih ćelija nervnog grebena.

Prema podacima iz svetske literature, procenjuje se da 5-10% od 6000 mekotivnih sarkoma koji se dijagnostikuju svake godine u SAD čine maligni tumori omotača perifernog nerva (MTOPN), sa incidencom javljanja od 0,001% u opštoj populaciji. Podjednaka je zastupljenost među polovima, a njihova najveća učestalost je u sedmoj deceniji života, kao i u trećoj i četvrtoj deceniji kod osoba sa NF1. Većina ovih tumora nastaje kod osoba koje boluju od NF1, sa kumulativnim rizikom od pojave tumora u toku života od 10%. Osobe sa NF1 ili unutrašnjim

pleksiformnim neurofibromom su pod 18 puta većim rizikom da dobiju ovu vrstu tumora nego opšta populacija [4].

MTOPN može, u retkim slučajevima, nastati i malignom altercijom drugih tumora perifernih nerava, iz neurofibroma, ganglioneuroma ili feohromocitoma, koji se označavaju benignim. Kožni neurofibromi u NF1, iako predstavljaju značajan kozmetički problem, ne podležu malignoj alteraciji. Oko 10% ovih tumora nastaje kod osoba koje su dobile zračnu terapiju zbog neke druge bolesti i to posle prosečno 15 godina od zračne terapije [7].

Klinička slika podrazumeva uobičajenu simptomatologiju tumora perifernog nerva, uz pojavu bola kao prvog simptoma. Brz rast i brz razvoj motornog i/ili senzornog deficita treba odmah da pobudi sumnju na malignitet, a naročito kod pacijenata sa NF1 i NF2. Posebno bitan parametar je kvalitet bola. Prema podacima iz literature 75% svih pacijenata sa tumorom perifernog nerva ima bol kao simptom [3], tako da je za razlikovanje maligne od benigne lezije bitna ne sama prisutnost bola, već i kvalitet bola. Bol u mirovanju, bez pritiska na nerv odgovara po svojim karakteristikama malignom bolu. To govori u prilog i teorijama o različitom mehanizmu nastanka bola kod benignih i malignih tumora. Bol koji nastaje usled pritiska, verovatno je posledica reakcije mehanoreceptora Ad i C vlakana, koji postoje i kod neuroma. Mehanička osetljivost ovih lezija potiče od nakupljanja proteinskih produkata, koji su još uvek nepoznati. Jedan od proteina za koji se sumnja da ima ulogu u nastanku ove vrste bola je tetradotoksin rezistentni natrijumski kanal Nav 1.8. Maligni bol je najverovatnije hemijske prirode i potiče od supstanci koje luče maligne ćelije: H^+ , proteolitički enzimi, citokini i faktori rasta. Vazokonstriktorni molekul, endotelin-1 (ET-1) je algogen koji luče ćelije svih mekotičnih sarkoma, pa i MTOPN. *Faktor rasta nerava* (*Nerve growth factor - NGF*) još jedan je algogen koji je pronađen u značajnim količinama i kod bolesnika sa neuropatskim i malignim bolom. Nove studije su potvrdile da postoji posebna veza između samih Švanovih ćelija, tj. njihove interakcije sa aksonima i pojave neuropatskog bola posle povrede nerva. Naime, ćelije ovojnice kao odgovor na povredu integriteta nerva proizvode niz citokina [3].

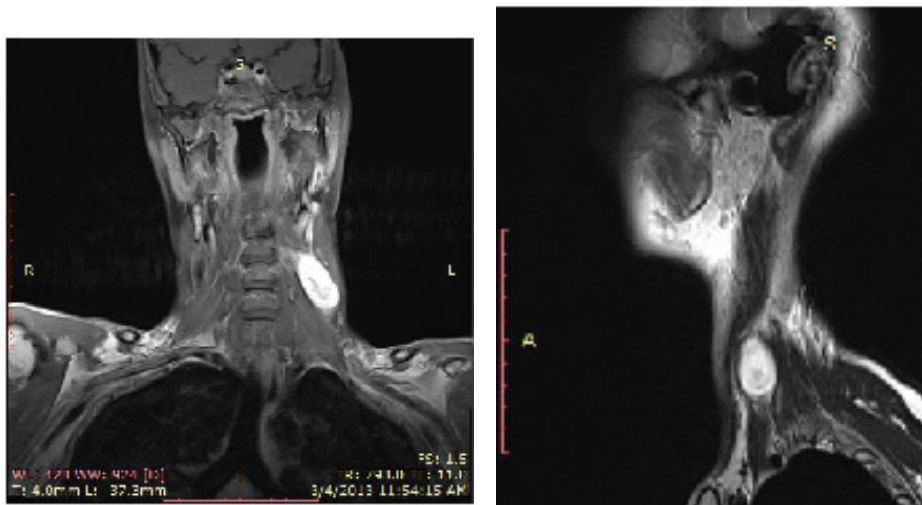
Palpacijom se otkriva da je tumor tvrd, fiksiran za okolna tkiva, obično većih dimenzija.

Zlatni standard u dijagnostici ovih lezija je pregled magnetnom rezonancom. Ponekad može bit veoma teško na osnovu karakteristika na MR pregledu razlikovati benigne od malignih tumora. MR karakteristike - nejasno ograničen tumor, velikih dimenzija, sa heterogenim prebojavanjem nakon aplikacije kontrasta na T_1 WI sekvenci, sa hiperintenznim rubom i centralnom zonom nekroze, upućuju na malignitet lezije. Treba pažljivo sagledati okolne krvne sudove i

strukture u blizini promene koje su od vitalnog značaja, kao i da li je došlo do njihove infiltracije. Ako se utvrdi postojanje više od jedne tumorske promene ili ukoliko se zapaze znaci postojanja NF, pregled magnetnom rezonancom pored same regije u kojoj je promena, treba da obuhvati i MR celog kičmenog stuba kako bi se otkrile eventualne promene u kičmenom kanalu.

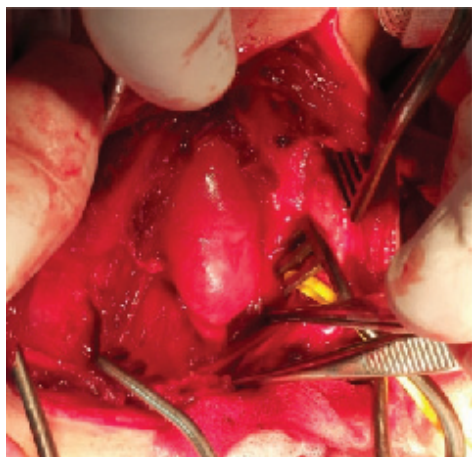
PET (Positron Emission Tomography) glukoznim analogom ¹⁸FDG je tehnika snimanja koja prikazuje intenzitet metabolizma glukoze u ćeliji i samim tim i ubrzan metabolizam u malignim tumorima.

Intraoperativno, MTOPN predstavlja fuziformnu, mesnatu, beličasto-braonkastu masu, sa brojnim poljima degeneracije i krvarenja. Tumor nema kapsulu. Nerv proksimalno i distalno od tumora može biti zadebljan, zbog širenja tumora duž epineurijuma i perineurijuma.

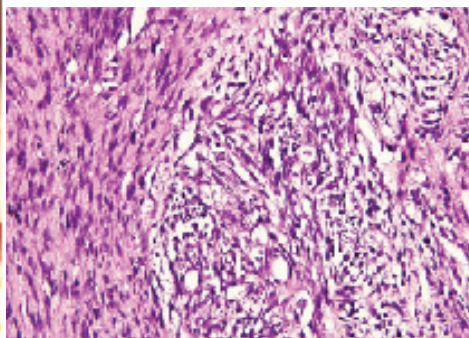


Slika 15. MR pregled pokazuje MTOPN WHO gr II brahijalnog plexusa

Histopatološki, ovi tumori se sastoje iz vretenastih ćelija sa nepravilnim jezdrima, koje su raspoređene u vrtloge. Nekroza, pseudocistična degeneracija, ili polja krvarenja su obično prisutne. Iako je ćelija iz koje nastaje je Švanova, zbog dediferencijacije u 50% slučajeva bojenje može biti negativno na S-100 protein. Mitotske figure su jasno uočljive, više od jedna u vidnom polju sa najvećim uveličanjem. Kriterijum za potvrđivanje maligniteta uključuje invaziju okolnih tkiva, invaziju vaskularnih elemenata, jedarni pleomorfizam, prisustvo nekroze i broj mitotičkih figura. Ukoliko ima više od 5 mitotičkih figura u 10 vidnih polja sa najvećim uveličanjem, onda je to tumor višeg stepena.



Slika 16. Intraoperativni izgled MTOPN



Slika 17. Histopatološka slika MTOPN

Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije gradus ovih tumora može biti od I do III, na osnovu broja mitotskih figura i stepena jedarne i ćelijske atipije. Klasifikuju se i prema veličini, na manje ili veće od 5cm.

Pacijenti sa MTOPN imaju aberacije hromozoma 17p11, na genu za NF1, što za posledicu ima gubitak ekspresije NF1 gena i povišen potencijal za razvoj tumora.

Lečenje malignih tumora perifernog nerva je hirurško. Resektabilnost tumora zavisi od njegove lokalizacije i može biti od 20% kod paraspinalnih tumora do 95% kod tumora ekstremiteta. Krajnji cilj hirurgije je kompletno uklanjanje tumora do u zdravo. Zbog toga što vrlo često totalna resekcija zahteva uklanjanje i zahvaćenog dela nerva, kao i resekciju okolnih tkiva, potrebno je biti siguran u dijagnozu malignog tumora. Neki hirurzi smatraju da je najpre potrebno načiniti iglenu biopsiju, da bi se potvrdila sumnja na maligni tumor omotača perifernog nerva, pa tek onda sprovesti radikalni hirurški tretman. Međutim, drugi smatraju da je iglena biopsija nepouzdana metoda, da se može uzeti neadekvatan uzorak, promašiti maligne ćelije i dovesti do pogrešnog zaključka o prirodi promene. Postoji i alternativna opcija ovome koja se sastoji iz multiple iglene biopsije u četiri kvadranta promene ili resekcije tumora uz očuvanje tumorske kapsule. Tek nakon kompletne patohistološke i imunohistohemijske analize, ako se dokaže malignitet lezije, u drugom aktu se izvodi definitivna radikalna resekcija do u zdravo. U toku radikalne operacije je potrebno poslati i delove ivičnog zdravog tkiva, da bi se potvrdila resekcija do u zdravo i to najmanje po 2cm u svim pravcima resekcije. Opisani algoritam omogućava skoro stoprocentnu sigurnost u di-

jagnozu malignog tumora pre radikalne operacije, kao i mogućnost razmatranja svih posledica bolesti i opsežnog i komplikovanog tretmana sa pacijentom.

Nažalost, kod MTOPN koji zahvataju brahijalni ili pelvični plexus, ili proksimalne delove ruke, radikalna resekcija nije moguća bez posledica - paralize ili čak i gubitka celog ekstremiteta zbog žrtvovanja vaskularnog snabdevanja, tako da je bolesnici vrlo često ne prihvataju kao metod lečenja. Ne savetuje se rekonstrukcija nerva nakon operacije, jer će neophodna adjuvantna hemioterapija i zračna terapija onemogućiti rast aksona.

Zračna terapija poboljšava lokalnu kontrolu tumorskog rasta i može odložiti pojavu recidiva, ali ima neznatan efekat na dužinu preživljavanja. Ipak, kod svakog operisanog bolesnika se savetuje primene zračne terapije, čak i kada je postignuta radikalna resekcija. Adjuvantna terapija treba da se primeni za sve visoko gradusne tumore, ali i za niskogradusne ukoliko nisu radikalno odstranjeni.

Kao i drugi mekotkivni sarkomi, i maligni tumor omotača perifernog nerva se smatra neosetljivim na hemioterapiju, tako da je ona obično rezervisana za slučajeve sa uznapređovalom bolešću, kod kojih su već prisutne metastaze. Plućne metastaze predstavljaju terminalnu fazu bolesti, ali i pored toga hemioterapija je u ovom slučaju indikovana, uprkos ograničenom efektu. U kliničkoj praksi su u upotrebi nekoliko različitih lekova. Doxorubicin, primenjen sam ili u kombinaciji sa Ifosfamidom, gde je zabeležen parcijalni odgovor na tretman u 20% slučajeva. Dacarbazin je kombinovan sa doxorubicinom u CYVADIC režimu. Postoje podaci koji pokazuju da primena hemioterapije utiče na pojavu udaljenih metastaza i recidiva, ali je teško sprovesti objektivno kontrolisano istraživanje kod tako retkih tumora. Uticaj ovih lekova na dužinu preživljavanja je minimalan.

Prognoza bolesti je loša, a naročito kod pacijenta kod kojih nije postignuta totalna resekcija. Ovi tumori najčešće metastaziraju u pluća, jetru, mozak, ali i u meka tkiva, kosti, regionalne limfne čvorove, kožu i retroperitoneum. Loši prognostički faktori su veličina tumora preko 5cm, viši WHO gradus, izraženi histopatološki parametri maligniteta, nekompletna resekcija i udruženost sa NF1. MTOPN, prema podacima iz svetske literature, nakon totalne resekcije recidivira u 32-65% slučajeva, nakon 5-32.2 meseca. Zračna i hemioterapija su ograničenih mogućnosti u sprečavanju nastanka recidiva i produženja vremena preživljavanja. Prema podacima iz svetske literature, petogodišnje preživljavanje kod bolesnika sa MTOPN iznosi oko 56% posle primene hirurške i adjuvantne zračne terapije.

TUMORI NEURALNOG (NERVNOG) POREKLA

Ovoj grupi tumora pripadaju embrionalni tumori koji nastaju migracijom neuroektodermalnih ćelija iz neuralnog grebena, a od kojih bi u kasnijem razvoju

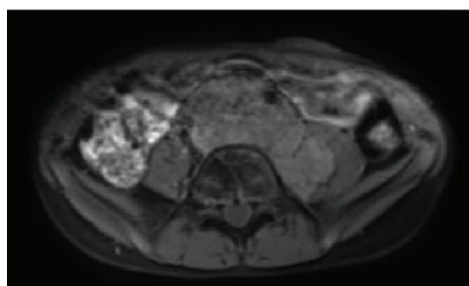
nastao simpatički nervni sistem. Zbog svog embrionalnog porekla, veoma su retki kod odraslih, ali zato čine značajan procenat tumora perifernog nervnog sistema kod dece, naročito u prve dve godine života [6]. Najčešće nastaju iz abdominalnih (25%), a potom torakalnih (15%), cervikalnih (5%) i na kraju pelvičnih (5%) simpatičkih ganglija, kao i iz srži nadbubrežne žlezde (8%), tako da se klinička slika obično karakteriše pojavom palpabilne tumorske mase u abdomenu sa hepatomegalijom ili se na rutinskoj radiografiji grudnog koša prikaže tumorska promena.

Postoje četiri histološka tipa ovih tumora:

1. neuroblastomi
2. ganglioneuroblastomi/intermiksni
3. ganglioneuroblastomi/nodularni
4. ganglioneuromi

Neuroblastomi obično dostignu značajne razmere u vreme postavljanja dijagnoze ili su već metastazirali na okolne abdominalne organe.

Metastaziranje u centralni nervni sistem su retke, ali kada se jave adheriraju za duru. Ako se tumor dijagnostikuje pre nego što metastazira, onda bi tretman izbora bila totalna hirurška resekcija sa čistim marginama resekcije, kada god je to moguće. Bolesnici sa udaljenim metastazama obično se leče hemioterapijom, nakon čega sledi praćenje ili hirurška resekcija. Preporuke za primenu adjuvantne terapije u lečenju neuroblastoma pre metastaziranja, zavise od stadijuma bolesti, godina starosti pacijenta i stepena hirurške resekcije. Pacijente sa mikroskopskim restom posle resekcije treba tretirati konzervativno, dok pacijenti sa makroskopskim restom treba da dobiju hemioterapiju ili zračnu terapiju (ukoliko su stariji od godinu dana) [4].



Slika 18. MR pregled pokazuje neuroblastom

Diskusija

Tumori porekla omotača perifernih nerava spadaju u retke neoplazme, naročito pojedini patohistološki tipovi, a za veću signifikantnost statistički dobijenih podataka je neophodan veći uzorak [16].

Klinički simptomi mogu biti od velikog dijagnostičkog značaja u razlikovanju benignih od malignih tumora [3]. Kod pacijenata sa malignim tumorom bol je uvek bio prisutan u kliničkoj slici, dok je kod bolesnika sa benignim tumorom

taj procenat 73,5%. Između učestalosti pojave bola kod benignih i malignih tumora, u našoj seriji ne postoji statistički značajna razlika ($p>0,05$).

Bol u mirovanju, karakterističan za maligne tumore, koji može biti prisutan i kod pacijenata sa benignim tumorom, ni u jednom slučaju benignog tumora ne zahteva primenu analgetika. Mora se misliti na maligni potencijal lezije, ukoliko se pacijent žali na jak bol, a naročito ako je prisutan u mirovanju.

Kehoe i saradnici [10] 1995. godine su u svojoj seriji, pronašli da se dijagnoza tumora perifernih nerava preoperativno postavi u jednom od četiri slučajeva, ali njihova serija je uključivala i tumore na malim nervima.

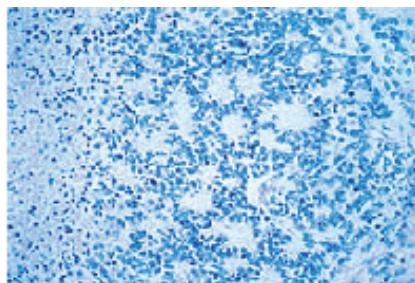
Prema podacima većine autora, godine starosti i pol nemaju prediktivnu vrednost u predviđanju malignosti tumora. U serijama velikog broja autora dobijena je statistički značajna razlika promera MPNST u odnosu na benigne tumore.

U skladu sa podacima iz svetske literature [11,12,13], maligni tumori češće se javljaju na velikim nervima. U mnogim serijama najčešće mesto javljanja malignog tumora perifernog nerva je n. Ischiadicus, gotovo podjednako kao i n. ulnaris.

Značajno brži razvoj kliničke slike kod pacijenata sa malignim tumorom (3–6 meseci), u odnosu na pacijente sa benignim tumorom (od godinu dana do više godina, kada su u pitanju švanomi), potvrđuje i poznatu činjenicu da je visoka stopa rasta takođe veoma značajan pokazatelj malignosti lezije [3].

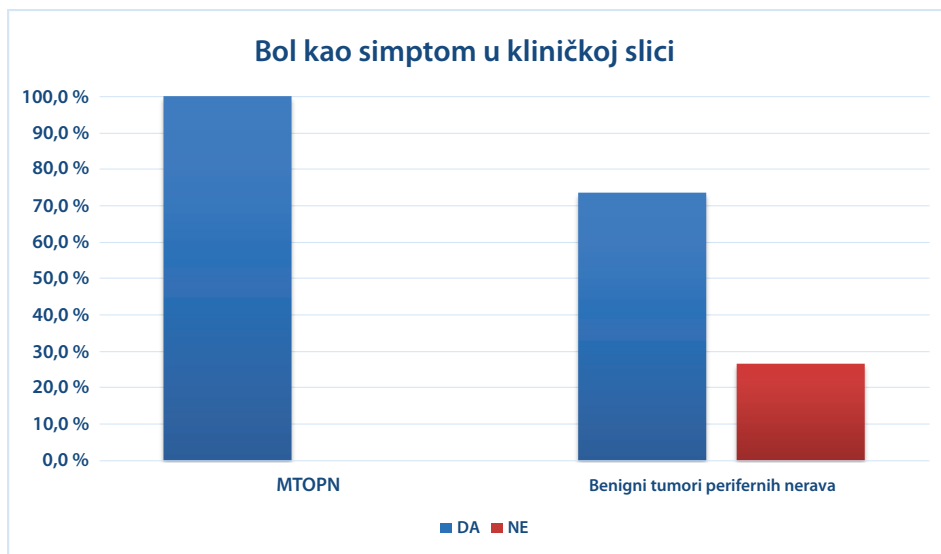
Prema podacima iz svetske literature, teži neurološki deficit je retka pojava kod benignih tumora. Oko 80% pacijenata sa malignim tumorom obično je bez većeg neurološkog deficita (M5 i M4), dok kod pacijenata sa benignim tumorom ovaj procenat ide do 70%.

Jedan broj prethodno objavljenih kliničkih serija pokazale su značaj neuroimidžinga u razlikovanju benignih i malignih tumora perifernog nerva [14,15]. U literaturi se navodi da je centralno pojačanje signala (na pregledu magnetnom rezonancom i kompjuterskoj tomografiji) karakteristika benignih švanoma i da se u oko 40% švanoma ono može uočiti u toku neuroradiološke dijagnostike, i da ono zapravo odgovara Antoni A komponenti švanoma. Po pravilu, maligni tumori ne bi trebalo da imaju centralno pojačanje signala. Pojačanje signala je kod ovih tumora viđeno je isključivo na periferiji i to zbog prisustva centralne zone nekroze i krvarenja. Ovakva prezentacija na nekoj od dijagnostičkih metoda



Slika 19. Patohistološka slika neuroblastoma

Grafikon 1. Učestalost pojave bola kao simptoma u kliničkoj slici kod bolesnika sa malignim i benignim tumorom perifernog nervnog sistema (podaci Klinike za Neurohirurgiju, Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija, 2002-2012)



označava se kao “znak mete” (*target sign*). Dakle, ako se uoči centralno pojačanje signala, promena je najverovatnije benignih karakteristika.

Kod malignih tumora može se zapaziti invazivni karakter njihovih ivičnih delova. Iako i difuzni neurofibrom može da bude loše ograničen, ovaj tumor se obično javlja na glavi i vratu, potkožno, ali ne na većim nervima. Mnogobrojna studije pokazale su da je otprilike polovina malignih tumora perifernih nerava dobro ograničena od okolnog tkiva [1,15].

Najčešći patohistološki tip tumora perifernog nerva je švanom prema podacima iz svetske literature (63% -81%) [10].

Terapija izbora je hirurška resekcija. Step en mikrohiruske resekcije može biti: 1. Totalna resekcija, 2. Subtotalna resekcija, 3. Biopsija. Totalna resekcija se obično ostvaruje kod većine benignih i malog broja malignih tumora porekla omotača perifernih nerava. Bez obzira da li su u pitanju benigni ili maligni tumori porekla omotača perifernih nerava, nakon definitivno postavljene histološke dijagnoze, od esencijalnog značaja je predočavanje pacijentu svih karakteristika i rizika bolesti i modaliteta lečenja uz pismenu saglasnost pacijenta o razumevanju prirode bolesti i mogućnosti lečenja. U pojedinim slučajevima bez obzira na histološku prirodu tumora, a najčešće kod malignih, nije moguće očuvati kontinuitet perifernog nerva. Shodno tome pacijent koji u većini slučajeva

pre operacije ima tumor, a nema neurološki deficit, posle resekcije tumora koji ima infiltrativni rast u okviru stabla perifernog nerva, nemonovno nastaje neurološki deficit. Isti se može rešavati intraoperativno ili u drugom aktu u skladu sa karakteristikama pojedinačnog slučaja nervnom transplatacijom ili nervnim transferom [17]. Posebno je potrebno istaći moguće sudsko-medicinske aspekte neadekvatnog pristupa u lečenju pacijenata sa tumorima omotača perifernih nerava koji mogu proistići iz navedenog.

Totalna resekcija se obično postiže kod svih švanoma, u manjem stepenu tj. oko 65% pacijenata prema podacima iz literature kod neurofibroma, i u oko 80% slučajeva kod malignih tumora perifernog nerava, pri čemu kontinuitet nervnog stabla ostaje očuvan.

Zračna terapija, kao i adjuvantna terapija se primenjuju u lečenju malignih tumora porekla omotača perifernih nerava prema specifičnom onkološkim protokolima za lečenje malignih tumora mekih tkiva.

Uspešnost operativnog lečenja ocenjuje se na osnovu stepena poboljšanja oštećenja senzorne i motorne funkcije zahvaćenog nerva.

Prema podacima iz svetskih serija u oko 85% dolazi do poboljšanja ili očuvanja funkcije zahvaćenog nerva [4]. Kod benignih tumora u oko 15% slučajeva dolazi do tranzitornog neurološkog deficita koji se u periodu od šest do dvanaest meseci oporavlja gotovo u potpunosti.

Ključne napomene

- Tumori perifernih nerava koji nastaju na većim nervima obično imaju pozitivan Tinel-ov znak nezavisno od histološkog tipa.
- Bol u mirovanju ili neurološki deficit upućuju na dijagnozu maligniteta. Iako neuroradiološki pregledi nisu uvek stopostotno sigurni u postavljanju dijagnoze, centralno pojačanje signala, kod benignih tumora, i nejasna ograničenost u odnosu na okolne strukture kod malignih, imaju značajnu dijagnostičku vrednost.
- Pažljiv klinički i neuroradiološki pregled može u mnogome doprineti razlikovanju benignih i malignih tumora.
- Dalje istraživanje, otkrivanje supstanci odgovornih za nastanak specifičnih vrsta bola može naći primenu u farmakologiji, u daljem razvoju lekova za tretman bola kod bolesnika sa malignim tumorom, i to ne samo kod tumora perifernih nerava, već malignih tumora uopšte, što je od posebnog značaja za specifične onkološke protokole.
- Tretman izbora ove vrste tumora je hirurški.
- Za definitivne zaključke o kliničkoj slici, prirodi i tretmanu pacijenata sa tumorom perifernog nerva, neophodno je sprovesti detaljnu multicentričnu analizu.

- Ove lezije spadaju u retke neoplazme, naročito pojedini patohistološki tipovi, a za veću signifikantnost statistički dobijenih podataka je neopohodan veći uzorak.
- Klinička slika, dijagnoza, kao i indikacije za specifičan način lečenja tumora perifernih nerava predstavljaju i dalje su kontroverzne teme među stručnjacima iz ove oblasti neurohirurgije.
- Ono što je sigurno, što je potvrđeno podacima iz svetske literature, jeste da je potreban multidisciplinarni pristup u lečenju ovih tumora, individualno prilagođen svakom pojedinačnom pacijentu.

Tabela 2. Bodovanje mišićne snage [9]

Gradus	
M0	Nema mišićne kontrakcije
M1	Prisutna kontrakcija mišića, bez aktivnog pokreta
M2	Moguća kontrakcija mišića, kao i pokretljivost, ali ne i protiv sile gravitacije
M3	Moguća kontrakcija mišića, kao i pokretljivost protiv sile gravitacije
M4	Moguća kontrakcija mišića i uz otpor
M5	Normalna snaga mišića

Tabela 3. Bodovanje očuvanosti senzibiliteta [9]

Gradus	
S0	Potpuni nedostatak senzibiliteta
S1	Očuvan osećaj za bolne draži
S2	Gubitak osećaja za toplo i hladno, nemogućnost stereognozije
S3	Snižena stereognozija, nemogućnost osećaja finog dodira
S4	Snižen osećaj za fini dodir
S5	Normalan senzibilitet

Literatura

- [1] Samardžić M, Antunović V, Grujić D: Povrede i oboljenja perifernih nerava. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd. 1998. p.516-537. ISBN 86-17-06558-3
- [2] Valeyrie-Allanore L, Ismaili N, Bastuji-Garin S, Zeller J, Wechsler J, Revuz J, Wolkenstein P: Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *The British journal of dermatology* 2005, 153(1):79-82.
- [3] Sughrue M, Levine J, Barbaro N: Pain as a symptom of peripheral nerve sheath tumors: clinical significance and future therapeutic directions. 2008. *Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury* 3:6 doi:10.1186/1749-7221-3-6.
- [4] Finn Richard H: Youmans Neurological Surgery, Sixth edition. 2011. ISBN: 978-1-4160-5316-3.
- [5] Needle M, Cnaan A, Dattilo J. i sar: Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997;131:168-682
- [6] Tonn J, Westphal M, Rutka J, Grossman S: Neuro-oncology of CNS tumors. Springer Berlin Heidelberg. 2006. p.665-684. ISBN-10 3-540-25833-7 ISBN-13 978-3-540-25833-7
- [7] Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman H, Ilstrup D: Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. 1986. *Cancer*. May 15;57(10):2006-21.
- [8] Volkan G, Gökhan S, Gaffur K, Haldun O: Intraneural Perineurioma of the Median Nerve. A Rare Cause of Carpal Tunnel Syndrome. *J Hand Surg Eur Vol* February 2008 vol. 33 no. 1 88-89
- [9] Kim D, Murovic J, Tiel R. i sar: A series of 146 peripheral non-neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *J Neurosurg*. 2005;102:246-255.
- [10] Kehoe N, Reid R, Semple J: Solitary benign peripheral-nerve tumours. Review of 32 years' experience. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 May;77(3):497-500.
- [11] Woodhuff J, Kourea H, Louis D. i sar: Schwannoma. Caveness WK, editor. *Pathology and genetics: tumours of the nervous system*. Lyon: IARC Press; 2000. p.164-166.
- [12] Donner T, Voorhies R, Kline D: Neural sheath tumors of major nerves. *J Neurosurg* 1994;81:362-373
- [13] Casanova M, Ferrari A, Spreafico F. i sar: Malignant peripheral nerve sheath tumors in children: a single-institution twenty-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:509-513.
- [14] Chee D, Peh W, Shek T: Pictorial essay: imaging of peripheral nerve sheath tumours. *Can Assoc Radiol J*. 2011 Aug;62(3):176-82. Epub 2010 May 26.
- [15] Filler A, Kliot M, Howe F. i sar: Application of magnetic resonance neurography in the evaluation of patients with peripheral nerve pathology. *J Neurosurg* 1996;85(2):299-309.
- [16] Rasulic L., Samardzic M., Bascarevic V., Micovic M., Cvirkota I., Zivkovic B.: A rare case of peripheral nerve hemangioblastoma – case report and literature review. *Neurosurg Rev*. 2015 Jan; 38(1): 205-9; discussion 209. doi: 10.1007/s10143-014-0587-x. Epub 2014 Oct 17.

- [17] Rasulic L., Samardzic M.: Nerve grafting methods, in Shane Tubbs ed.: Nerve and nerve injuries, Vol.2.: Pain, Treatment, Injury, Disease and Future Directions, Chapter 17, Elsevier, Academic Press, 2015, 237–248.

Summary

Peripheral Nerve Tumors

Peripheral nerve tumors are relatively rare lesions. Most of these tumors are benign lesions built from the neural sheath cells: Schwann cells, perineurial cells and fibroblasts.

Aim of this review paper is to gather, present and analyze modern clinical and diagnostic aspects, microsurgical treatment and oncological protocol, as well as, results of treatment of peripheral nerve tumors.

Clinical presentation, diagnosis and indication for specific type of treatment for peripheral nerve tumors are still actual debate topic among experts in this field of neurosurgery. One thing is indisputable and confirmed -multidisciplinary approach is necessary in treatment of these tumors, designed individually for every patient.

Keywords: peripheral nerve tumors; microsurgical treatment.

Nakladnici

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, HR-10 000 Zagreb
Klinika za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice
Hrvatsko društvo za spinalnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora
Vinogradska cesta 29, HR-10 000 Zagreb

Za nakladnike

Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik
Prof. dr. sc. Krešimir Rotim, dr. med.

Grafička urednica

Tijana Petrović

Lektorica

Maja Silov Tovernić

UDK

Nataša Daničić

Naklada

300 primjeraka

Tisak

Fokus, Zagreb

Zagreb, travanj 2016.

CIJENA:
80,00 kn

